[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 221/18 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580012086.9

[43] 公开日 2007 年 4 月 4 日

[11] 公开号 CN 1942187A

[22] 申请日 2005.4.4
[21] 申请号 200580012086.9
[30] 优先权
[32] 2004. 4. 8 [33] US [31] 60/560,385
[86] 国际申请 PCT/US2005/011537 2005.4.4
[87] 国际公布 WO2005/099707 英 2005.10.27
[85] 进入国家阶段日期 2006.10.8
[71] 申请人 默克公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 王家炳 C·A·麦克维恩

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 王颖煜 梁 谋

权利要求书 11 页 说明书 86 页

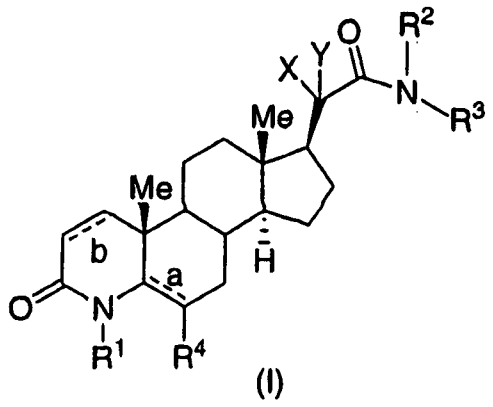
[54] 发明名称

作为雄激素受体调节剂的 17β－乙酰胺－4－氮杂甾体化合物

[57] 摘要

本发明公开了由结构式(I)表示的化合物，该化合物是以组织选择性方式的雄激素受体(AR)调节剂。 这些化合物可单独地或与其它活性剂组合用于增强变弱的肌紧张性和治疗由雄激素缺乏引起的或可以通过雄激素给药改善的病症，包括骨质疏松症、骨质减少、糖皮质激素诱导的骨质疏松症、牙周病、骨折、骨重建术后的骨损伤、骨骼肌减少症、体弱、皮肤老化、男性性腺机能减退症、妇女绝经后症状、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功能障碍、炎性关节炎和关节修复、HIV－消瘦、前列腺癌、良性前列腺增生(BPH)、癌性恶病质、阿尔茨海默氏病、肌肉萎缩症、认知下降、性机能障碍、睡眠呼吸暂停、抑郁症、卵巢早衰和自身免疫性疾病。

1. 由结构式 I 表示的化合物：



(I)

其可药用盐或立体异构体，其中：

n 为 0、1 或 2；

a 和 b 各自独立地选自双键和单键；

X 和 Y 各自独立地选自氢、卤素、羟基、C_{1-4} 烷氧基、羟基甲基和 C_{1-3} 烷基，其中所述烷氧基和烷基各自任选被一到七个氟原子取代；或

X 和 Y 与它们连接的碳原子一起可任选地形成 C_{3-6} 环烷基；

R^1 选自氢、羰基(C_{1-3} 烷基)、羟基、C_{1-4} 烷氧基、卤素、羟基甲基、$(C_{0-6}$ 烷基$)_2$ 氨基和 C_{1-3} 烷基，其中所述烷氧基和烷基各自任选被一到七个氟原子取代；

R^4 选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、(CH_2)n-苯基和(CH_2)n-萘基；和

其中 R^4 任选被一个或多个取代基取代，取代基各自独立地选自氰基、羧基、卤素、羟基、氧代、C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 烷硫基；或

R^4 与其连接的碳原子一起形成羰基或环丙基，条件是 a 表示单键；或

R^1 和 R^4 与它们连接的原子一起形成 5-或 6-元环系统，其任选含有选自 O、S 和 NC_{1-4} 烷基的另外的杂原子；

R^2 为氢或 C_{1-4} 烷基，其中所述 C_{1-4} 烷基任选被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自卤素、羟基、C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 烷基氨基；

R^3 选自：

$(CH_2)n$-芳基，其中所述芳基任选被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自 R^5，和

$(CH_2)n$-杂芳基，其中所述杂芳基任选被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自 R^5；

C_{1-10} 烷基，其中所述 C_{1-10} 烷基任选被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自 R^6；或

R^2 和 R^3 与它们连接的氮原子一起形成与具有 0、1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元芳香环系统稠合的 5-或 6-元饱和环；和

其中 $(CH_2)n$ 中的任何亚甲基 (CH_2) 碳原子任选被一个或多个基团取代，所述基团独立地选自卤素、羟基和任选被一个或多个卤素部分取代的 C_{1-4} 烷基；或同一亚甲基 (CH_2) 上的两个取代基与它们连接的碳原子一起形成环丙基；

R^5 选自：氢、卤素、$(羰基)_{0-1}C_{1-10}$ 烷基、$(羰基)_{0-1}C_{2-10}$ 烯基、$(羰基)_{0-1}C_{2-10}$ 炔基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基$(羰基)_{0-1}$、C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基$(羰基)_{0-1}$、杂环烷基、C_{1-4} 酰基氨基 C_{0-10} 烷基、C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基、C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基氨基羰基、二-(C_{1-10} 烷基)氨基 C_{0-10} 烷基、芳基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基、(芳基 C_{0-10} 烷基)$_2$ 氨基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基、(C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基)$_2$ 氨基 C_{0-10} 烷基、(C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基)$_2$ 氨基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基、(C_{1-10} 烷基)$_2$ 氨基羰基氨基、(芳基 C_{1-10} 烷基)$_{1-2}$ 氨基羰基氨基、C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基、(C_{1-10} 烷基)$_2$ 氨基羰基 C_{0-10} 烷基、(芳基 C_{1-10} 烷基)$_{1-2}$ 氨基羰基 C_{0-10} 烷基、C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、芳基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、(C_{1-10} 烷基)$_2$ 氨基羰基、(芳基 C_{1-10} 烷基)$_{1-2}$ 氨基羰基、C_{1-10} 烷氧基$(羰基)_{0-1}C_{0-10}$ 烷基、C_{0-10} 烷基羰基氨基(C_{0-10} 烷基)、C_{0-10} 烷氧基羰基氨基(C_{0-10} 烷基)、羧基 C_{0-10} 烷基氨基、羧基 C_{0-10} 烷基、羧基 C_{3-8} 环烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 烷基氧基 C_{0-10} 烷基、C_{1-10} 烷基羰基氧基、C_{0-10} 烷基羰基 C_{0-10} 烷氧基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基羰基氧基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基羰基氧基、芳基 C_{0-10} 烷基羰基氧基、C_{1-10} 烷基羰基氧基氨基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基羰基氧基氨基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基羰基氧基氨基、芳基 C_{0-10} 烷基羰基氧基

氨基、$(C_{1-10}$烷基$)_2$氨基羰基氧基、(芳基C_{0-10}烷基$)_{1-2}$氨基羰基氧基、(C_{3-8}杂环基C_{0-10}烷基$)_{1-2}$氨基羰基氧基、(C_{3-8}环烷基C_{0-10}烷基$)_{1-2}$氨基羰基氧基、羟基(羰基)$_{0-1}C_{0-10}$烷基、羟基羰基C_{0-10}烷氧基、羟基羰基C_{0-10}烷基氧基、C_{1-10}烷硫基、C_{1-10}烷基亚磺酰基、芳基C_{0-10}烷基亚磺酰基、C_{3-8}杂环基C_{0-10}烷基亚磺酰基、C_{3-8}环烷基C_{0-10}烷基亚磺酰基、C_{1-10}烷基磺酰基、芳基C_{0-10}烷基磺酰基、C_{3-8}杂环基C_{0-10}烷基磺酰基、C_{3-8}环烷基C_{0-10}烷基磺酰基、C_{1-10}烷基磺酰基氨基、芳基C_{1-10}烷基磺酰基氨基、C_{3-8}杂环基C_{1-10}烷基磺酰基氨基、C_{3-8}环烷基C_{1-10}烷基磺酰基氨基、氰基、硝基、全氟C_{1-6}烷基和全氟C_{1-6}烷氧基；

其中R^5任选被一个或多个选自以下的基团取代：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、-$O_b(C_{1-10})$全氟烷基和NH_2；和

R^6为卤素、羟基、C_{1-4}烷氧基、$CONH_2$和C_{1-4}烷基氨基，其中R^6任选被一个或多个选自以下的基团取代：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、-$O_b(C_{1-10})$全氟烷基、NH_2和任选被一个或多个卤素部分取代的-$O_b(C_{1-10})$烷基。

2. 权利要求1的化合物，其中R^3选自：

(CH_2)n-芳基，其中所述芳基任选被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自R^5，和

(CH_2)n-杂芳基，其中所述杂芳基任选被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自R^5。

3. 权利要求2的化合物，其中在R^3中，所述芳基选自苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基和联苯基，并且其中所述R^3任选被一个或多个独立地选自R^5的取代基取代。

4. 权利要求3的化合物，其中所述芳基选自苯基和萘基，并且其中所述R^3任选被一个或多个独立地选自R^5的取代基取代。

5. 权利要求2的化合物，其中在R^3中，所述杂芳基选自氮杂苯并咪唑、吖啶基、咔唑基、1,2-二氮杂萘基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并二氢呋喃基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂芑基、吲哚基、喹啉基、喹喔啉基、异喹啉基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑

基、异噁唑基、异噻唑基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、四氢喹啉基、噻二唑基、噁二唑基、三唑基、咪唑并吡啶基、四唑基和 2,3-二氢化茚基；其中所述 R^3任选被一个或多个独立地选自 R^5的取代基取代。

6. 权利要求 5 的化合物，其中所述杂芳基选自氮杂苯并咪唑、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并二氢呋喃基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂芑基、吲哚基、喹啉基、喹喔啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、四氢喹啉基、噻二唑基、三唑基、咪唑并吡啶基和四唑基；其中所述 R^3任选被一个或多个独立地选自 R^5的取代基取代。

7. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1选自氢和任选被一到七个氟原子取代的 C_{1-3}烷基。

8. 权利要求 7 的化合物，其中 R^1选自氢和甲基。

9. 权利要求 1 的化合物，其中 R^4 选自卤素、C_{1-6}烷基和(CH_2)n-苯基，其中 R^4任选被一个或多个取代基取代，取代基各自独立地选自氰基、羧基、卤素、羟基、氧代、C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4}烷硫基。

10. 权利要求 9 的化合物，其中 R^4选自卤素和任选被一个或多个取代基取代的 C_{1-6}烷基，取代基各自独立地选自氰基、羧基、卤素、羟基、氧代、C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4}烷硫基。

11. 权利要求 10 的化合物，其中 R^4为 CH_3。

12. 权利要求 1 的化合物，其中 R^4与其连接的碳原子一起形成羰基或环丙基。

13. 权利要求 12 的化合物，其中 R^4与其连接的碳原子一起形成环丙基 。

14. 权利要求 1 的化合物，其中 R^5选自：氢、卤素、$(羰基)_{0-1}C_{1-10}$烷基、C_{3-8}环烷基 C_{0-10}烷基$(羰基)_{0-1}$、C_{3-8}杂环烷基 C_{0-10}烷基$(羰基)_{0-1}$、C_{0-10}烷基氨基 C_{0-10}烷基、C_{0-10}烷基氨基 C_{0-10}烷基氨基羰基、芳基 C_{0-10}烷基氨基 C_{0-10}烷基、C_{3-8}环烷基 C_{0-10}烷基氨基 C_{0-10}烷基、C_{3-8}杂环基 C_{0-10}烷基氨基 C_{0-10}烷基、C_{3-8}环烷基 C_{0-10}烷基氨基羰基氨基、C_{0-10}烷基氨基羰基氨基、C_{3-8}杂环基 C_{0-10}烷基氨基羰基氨基、C_{0-10}烷基氨基羰基 C_{0-10}烷基、C_{3-8}环烷基 C_{0-10}烷基氨基羰基 C_{0-10}烷基、C_{3-8}杂环基

C_{0-10}烷基氨基羰基 C_{0-10}烷基、芳基 C_{0-10}烷基氨基羰基 C_{0-10}烷基、(C_{1-10}烷基)$_2$氨基羰基、C_{1-10}烷氧基(羰基)$_{0-1}C_{0-10}$烷基、C_{0-10}烷基羰基氨基(C_{0-10}烷基)、C_{0-10}烷氧基羰基氨基(C_{0-10}烷基)、羧基 C_{0-10}烷基氨基、羧基 C_{0-10}烷基、羧基 C_{3-8}环烷基、C_{1-10}烷氧基、羟基(羰基)$_{0-1}C_{0-10}$烷基、C_{0-10}烷基羰基 C_{0-10}烷氧基、羟基羰基 C_{0-10}烷氧基、羟基羰基 C_{0-10}烷基氧基、氰基、硝基、全氟 C_{1-6}烷基和全氟 C_{1-6}烷氧基；其中 R^5任选被一个或多个选自以下的基团取代：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_b(C_{1-10})全氟烷基和 NH_2。

15. 权利要求 14 的化合物，其中 R^2选自氢和任选被一个或多个取代基取代的 C_{1-4}烷基，取代基独立地选自卤素、羟基、C_{1-4}烷氧基和 C_{1-4}烷基氨基。

16. 权利要求 1 的化合物，其选自：

N-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺；

N-(5-氰基吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺；

N-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺；

N-[3-氰基-吡啶-2-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺；

N-(3-甲基-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺；

N-(5-硝基-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺；

N-(4-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺；

N-(6-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺；

N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-

雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5,6-二甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(4-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-甲基-3-溴-吡啶-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N,N-甲基(吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-氯吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(1,3-嘧啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(1,3-吡嗪-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(吡啶-3-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(吡啶-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙

酰胺;

N-[(3-羧酰胺基)-吡啶-6-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-氰基吡啶-3-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-氨基吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[(6-三氟甲基)-吡啶-3-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-乙基吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-乙基吡啶-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-乙基吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(吡啶-3-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-氰基吡啶-3-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-氨基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5a-雄甾-5-烯-

17β-乙酰胺;

N-[(6-三氟甲基)-吡啶-3-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-氯-吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-氟-吡啶-3-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-乙基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-甲基-3-溴-吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N,N-甲基(吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-氯吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(1,3-嘧啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(1,3-吡嗪-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[(5-羧基)-吡啶-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[(4-羧基)苯基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙

酰胺;

N-[(4-羧基-3-氯)苯基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[2-氯(4-甲氧基羰基)苯基]-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(1,3-嘧啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[5-(乙氧基羰基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[4-(三氟甲基)-5-(乙氧基羰基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[4-羟基-5-(乙氧基羰基)-1,3-嘧啶-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-甲基吡啶-2-基)-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[(4-羧酰胺基)苯基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(吡啶-3-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(4,6-二甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-氯基吡啶-3-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-氯吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-

乙酰胺;

N-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[(5-羧基)-吡啶-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-[4,6-二甲基-吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-(苯并咪唑-2-基)-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-[5-氰基-吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-(1,3-嘧啶-4-基)-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-[3-甲基-吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-[(5-羧酰胺基)吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-(异喹啉-3-基)-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-(4-氮杂苯并咪唑-2-基)-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺; 和

其可药用盐和立体异构体.

17. 权利要求 1-16 中任一项的化合物或其可药用盐或立体异构体在制备药物中的应用, 所述药物用于治疗或预防有需要的哺乳动物中的选自以下的病症: 肌紧张性减弱、骨质疏松症、骨质减少、糖皮质激素诱导的骨质疏松症、牙周病、骨折、骨重建术后的骨损伤、骨骼

肌减少症、体弱、皮肤老化、男性性腺机能减退症、妇女绝经后症状、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、造血功能障碍、关节炎病症和关节修复、HIV-消瘦、前列腺癌、癌性恶病质、肌肉萎缩症、阿尔茨海默氏病、认知下降、性机能障碍、睡眠呼吸暂停、良性前列腺增生、抑郁症、卵巢早衰和自身免疫性疾病。

18. 权利要求 17 的应用，其中所述病症为骨质疏松症。

19. 药物组合物，其包括权利要求 1-16 中任一项的化合物或其盐或立体异构体以及可药用载体。

20. 权利要求 19 的组合物，其另外包括选自以下的活性成分：雌激素或雌激素衍生物，其单独或与孕酮或孕酮衍生物组合，双膦酸盐类，抗雌激素物质或选择性雌激素受体调节剂，αvβ3 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，结合于破骨细胞受体的 VEGF 的拮抗剂，过氧化物酶体增殖物激活受体γ 的活化剂，降钙素，钙受体拮抗剂，甲状旁腺激素或其类似物，生长激素促泌剂，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 拮抗作用的抑制剂，前列腺素衍生物，维生素 D 或维生素 D 衍生物，维生素 K 或维生素 K 衍生物，异丙氧黄酮，氟化物盐类，膳食用钙补充剂和骨保护素。

21. 权利要求 21 的组合物，其中所述双膦酸盐类为阿仑膦酸盐。

22. 生产药物组合物的方法，包括将权利要求 1-16 中任一项的化合物或其盐或立体异构体与可药用载体组合。

23. 权利要求 17 的方法，其中关节炎病症选自类风湿性关节炎和骨关节炎。

作为雄激素受体调节剂的 17β-乙酰胺-4-氮杂甾体化合物

技术领域

本发明涉及 17β-乙酰胺-4-氮杂甾体化合物衍生物，它们的合成，和它们作为雄激素受体调节剂的应用．更具体地，本发明的化合物为组织选择性雄激素受体调节剂(SARM)，从而可用于治疗由雄激素缺乏引起的或可通过雄激素给药改善的病症，如骨质疏松症、牙周病、骨折、体弱和骨骼肌减少症(sarcopenia)．另外，本发明的 SARM 可用于治疗与低睾酮有关的精神障碍，如抑郁症、性机能障碍和认知下降．SARM，作为特定组织中的拮抗剂，还可用于其中升高的雄激素水平(tone)或活性引发症状的情况中，如良性前列腺增生和睡眠呼吸暂停．

背景技术

雄激素受体(AR)属于类固醇/甲状腺激素核受体的超家族，其另外的成员包括雌激素受体、孕酮受体、糖皮质激素受体和盐皮质激素受体．AR 在身体的多种组织中表达，并且是通过其调节雄激素如睾酮(T)和二氢睾酮(DHT)的生理学以及病理生理学作用的受体．在结构上，AR 由三个功能域组成：配体结合域(LBD)、DNA 结合域和氨基末端域．结合于 AR 并且模拟内源性 AR 配体的作用的化合物被称为 AR 激动剂，而抑制内源性 AR 配体的作用的化合物被称为 AR 拮抗剂．

雄激素配体结合于 AR 诱导配体/受体复合物，其在转移到细胞核中之后结合于存在于细胞核中的靶基因的启动子区或增强子区的 DNA 调节序列(称为雄激素反应元件)．然后募集称为辅因子的其它蛋白质，它们结合于受体引起基因转录．

雄激素治疗已被用于治疗多种男性病，如生殖障碍和原发性或继发性男性性腺机能减退症．此外，已经研究了许多天然或合成的 AR 激动剂，用于治疗肌肉与骨骼疾病，例如骨病、造血功能障碍、神经肌肉疾病、风湿病学疾病、消耗性疾病，和用于激素替代治疗(HRT)，如女性雄激素缺乏．另外，AR 拮抗剂如氟他胺和比卡鲁胺用于治疗前列腺癌．因此，可用于以组织选择性方式活化(“激动”)AR 功能的

化合物是有用的，其可产生所需的雄激素的骨骼和肌肉的合成代谢作用，而没有消极的雄性化特征，如男性化和抑制高密度脂蛋白胆固醇(HDL)。

雄激素对绝经后骨质疏松中骨的有利作用在最近的使用组合的睾酮和雌激素给药的研究中有案可查[Hofbauer 等人，Eur. J. Edocrinol. 140: 271-286 (1999)]。在大型的 2 年、双盲对比研究中，口服结合雌激素(CEE)和甲基睾酮的组合表现出有效促进脊柱和臀部中的骨质量增加，而单独的结合雌激素治疗预防骨损失 [J. Reprod. Med.，44: 1012-1020 (1999)]。

另外，有证据表明在用 CEE 和甲基睾酮治疗的妇女中热潮红减少；然而，治疗妇女中有 30%受到粉刺和面部毛发增加(所有当前的雄激素药物疗法的并发症)的困扰[Watts 等人，Obstet. Gynecol.，85: 529-537 (1995)]。还发现向 CEE 中加入甲基睾酮降低 HDL 水平，如其它研究中所示的。因此，当前雄激素治疗的男性化可能性和对脂肪分布的影响提供了用于开发组织选择性雄激素受体激动剂的理论基础。

雄激素在男性的骨新陈代谢中起到重要作用[Anderson 等人，“Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis-effects of six months of treatment on bone mineral density and cardiovascular risk factors”，Bone，18: 171-177 (1996)]。即使在患有骨质疏松症的性能力旺盛(eugonadal)男性中，对睾酮治疗的治疗学反应显示雄激素发挥重要的骨代谢作用。在肌内注射睾酮酯 250 mg 给药 5 到 6 个月之后，平均的腰部 BMD 从 0.799 gm/cm2 增加到 0.839 g/cm2。因此 SARM 可用于治疗男性的骨质疏松症。

雄激素缺乏在经历雄激素剥夺治疗(ADT)的 D 阶段前列腺癌(转移性)的男性中发生。通过长效的 GnRH 激动剂实现内分泌睾丸摘除术，而用 AR 拮抗剂实现雄激素受体封闭。响应于激素剥夺，这些男性遭受热潮红、骨损失显著、体弱和疲劳。在患有 D 阶段前列腺癌的男性参予的初步研究中，在经历 ADT 超过一年的男性中比没有经历 ADT 的患者中的骨质减少(50%对 38%)和骨质疏松(38%对 25%)更常见[Wei 等人，Urology，54: 607-611 (1999)]。在经历 ADT 的男性中，腰部脊柱 BMD 显著更低。因此，在骨和肌肉中缺乏对抗作用的前列

腺中，组织选择性 AR 拮抗剂是用于治疗前列腺癌的有用药物，其单独使用或作为常规 ADT 的辅助剂 [还参见 A. Stoch 等人，J. Clin. Endocrin. Metab.，86: 2787-2791 (2001)]。

组织选择性 AR 拮抗剂也可治疗绝经后妇女中的多囊性卵巢综合征。参见 C.A. Eagleson 等人，"Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone"，J. Clin. Endocrinol. Metab.，85: 4047-4052 (2000)。

SARM 也可治疗某些造血功能障碍，如雄激素刺激的肾增生和促红细胞生成素(EPO)产生。在引入重组人 EPO 之前，雄激素用于治疗由慢性肾衰竭引起的贫血。另外，雄激素增加患有不严重的再生障碍性贫血和脊髓发育异常综合征的贫血患者中的血清 EPO 水平。贫血的治疗要求例如可以由 SARM 提供的选择性作用。

SARM 也可具有作为治疗肥胖症的辅助剂的临床价值。降低人体脂肪的这种方法得到发表的雄激素给药减少肥胖患者的皮下和内脏脂肪的观察结果的支持[J. C. Lovejoy 等人，"Oral anabolic steroid treatment，but not parenteral androgen treatment，decreases abdominal fat in obese，older men，" Int. J. Obesity. 19: 614-624 (1995)]、[J. C. Lovejoy 等人，"Exogenous Androgens Influence Body Composition and Regional Body Fat Distribution in Obese Postmenopausal Women-A Clinical Research Center Study"，J. Clin. Endocrinol. Metab.，81: 2198-2203 (1996)]。因此，没有不希望的雄性化作用的 SARM 在治疗肥胖症中是有利的。

雄激素受体激动剂也可具有对抗神经变性疾病如阿尔茨海默氏病(AD)的治疗学价值。雄激素通过雄激素受体诱导神经保护的能力由 J. Hammond 等人的 "Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons"，J. Neurochem.，77: 1319-1326 (2001)报告。Gouras 等人报道说睾酮减少阿尔茨海默氏病的β-淀粉状蛋白肽的分泌，并且因此可用于治疗 AD[(Proc. Nat. Acad. Sci.，97: 1202-1205 (2000)]。还描述了与进行性 AD 有关的抑制蛋白质过磷酸化作用的机制[S. Papasozomenos，"Testosterone prevents the heat shock-induced over activation of glycogen synthase kinase-3β but

not of cyclin-dependent kinase 5 and c-Jun NH2-terminal kinase and concomitantly abolishes hyperphosphorylation of τ: Implications for Alzheimer's disease", Proc. Nat. Acad. Sci., 99: 1140-1145 (2002)].

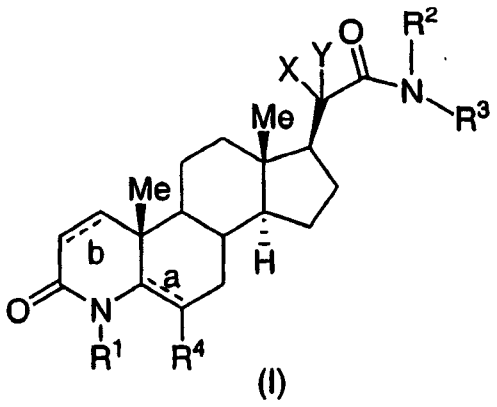
雄激素受体激动剂也可对肌紧张性和肌力产生有利的作用 . 最近的研究显示,"在健康的、性机能减退的男性中的生理学雄激素替代与不含脂肪的物质、肌肉大小和最大随意力(voluntary strength)的显著增加有关" [S. Bhasin 等人, J. Endocrin., 170: 27-38 (2001)].

雄激素受体调节剂可用于治疗男性和女性中的性欲降低. 男性中的雄激素缺乏牵涉性欲降低. S. Howell 等人, Br. J. Cancer, 82: 158-161. 低的雄激素水平导致许多妇女在她们的后期生殖年份中的性情趣下降. S. Davis, J. Clin. Endocrinol. Metab., 84: 1886-1891 (1999). 在一项研究中,循环的游离睾酮与性渴望正相关. Id. 在另一项研究中,为患有原发性或继发性肾上腺机能不全的妇女提供生理学 DHEA 替代(50 mg/天). 与服用安慰剂的妇女相比较,给药 DHEA 的妇女表现出性意念的频率、性情趣和性满足的增加. W. Arlt 等人, N Engl. J. Med. 341:1013-1020 (1999), 还参见, K. Miller, J. Clin. Endocrinol. Metab., 86: 2395-2401 (2001).

另外,雄激素受体调节剂也可用于治疗认知损伤. 在最近的研究中,对绝经后妇女给予单独的或与高剂量口服甲基睾酮组合的高剂量口服雌激素四个月的时间. 在四个月的激素治疗前后进行认知测试. 研究发现,接受雌激素(1.25 mg)和甲基睾酮(2.50 mg)的组合的妇女在建筑物记忆(the Building Memory)任务中保持稳定的表现水平,而接受单独的雌激素(1.25 mg)的妇女显示出能力降低. A. Wisniewski, Horm. Res. 58: 150-155 (2002).

发明内容

本发明涉及由以下结构式 I 表示的化合物:



(I)

或其可药用盐或立体异构体，以及它们的应用和药物组合物。

这些化合物可有效地用作雄激素受体激动剂，并且特别有效地作为 SARM。因此，它们可用于治疗由雄激素缺乏引起的或可通过雄激素给药改善的病症。

本发明还涉及包括本发明的化合物和可药用载体的药物组合物。

在本发明中，我们使用一系列描述配体介导的 AR 活化如(i)N-C 相互作用、(ii)转录抑制和(iii)转录激活的体外细胞试验鉴定了起 SARM 作用的化合物。使用上述方法鉴定的本发明的 SARM 化合物表现出体内的组织选择性 AR 激动性，即，在骨中的激动作用(在骨质疏松症的啮齿动物模型中对骨形成的刺激)和在前列腺中的拮抗作用(在去势的啮齿类动物中对前列腺生长的最小影响和对由 AR 激动剂诱导的前列腺生长的拮抗作用)。

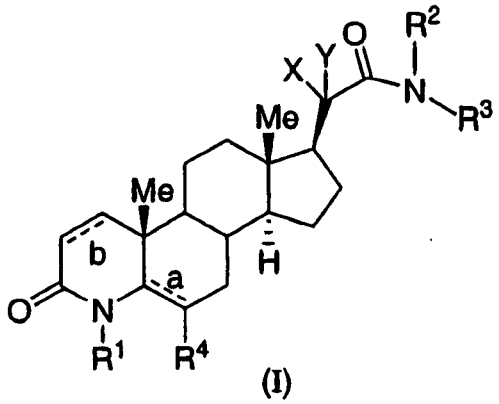
鉴定为 SARM 的本发明的化合物可用于治疗由可通过雄激素给药改善的、由雄激素缺乏引起的疾病或病症。这种化合物可理想地作为单独的治疗药或作为与骨吸收抑制剂如双膦酸盐类、雌激素、SERM、组织蛋白酶 K 抑制剂、αvβ3 整联蛋白受体拮抗剂、降钙素和质子泵抑制剂的组合，用于治疗女性和男性中的骨质疏松症。它们也可与刺激骨形成的药物如甲状旁腺激素或其类似物使用。本发明的 SARM 化合物也可用于治疗前列腺疾病，如前列腺癌和良性前列腺增生(BPH)。此外，本发明的化合物表现出对皮肤的最小影响(粉刺和面部毛发生长)，并且可用于治疗多毛症。另外，本发明的化合物可以刺激肌肉生长，并且可用于治疗骨骼肌减少症和体弱。它们可在肥胖症的治疗中用于减少内脏脂肪。此外，本发明的化合物可以在中枢神经

系统中表现出雄激素激动作用，并且可用于治疗血管舒缩症状(热潮红)和用于增加能量和性欲。它们可用于阿尔茨海默氏病的治疗。

本发明的化合物也可由于它们修复骨的能力而单独地或作为GnRH激动剂/拮抗剂治疗的辅助剂用于治疗前列腺癌；或者因为它们在前列腺中拮抗雄激素的能力而用于抗雄激素治疗的替代治疗；和使骨消耗最小化。另外，本发明的化合物可由于它们在胰腺癌的治疗中修复骨的能力而作为使用抗雄激素治疗的辅助剂，或者由于它们的抗雄激素性质作为单独治疗剂，提供优于骨保留(bone-sparing)的常规抗雄激素治疗的优点。另外本发明的化合物可以增加血细胞如红细胞和血小板的数目，并且可用于治疗造血功能障碍如再生障碍性贫血。因此，考虑到上述的组织选择性雄激素受体激动作用，本发明的化合物对于性机能减退(雄激素缺乏的)男性中的激素替代治疗是理想的。

发明的详细说明

本发明涉及可用作雄激素受体调节剂的化合物，特别是用作选择性雄激素受体调节剂(SARM)的化合物。本发明的化合物由以下结构式I表示：



(I)

其可药用盐或立体异构体，其中：

n为0、1或2；

a和b各自独立地选自双键和单键；

X和Y各自独立地选自氢、卤素、羟基、C_{1-4}烷氧基、羟基甲基和C_{1-3}烷基，其中所述烷氧基和烷基各自任选被一到七个氟原子取代；或

X和Y与它们连接的碳原子一起可任选地形成C_{3-6}环烷基；

R^1选自氢、羰基(C_{1-3}烷基)、羟基、C_{1-4}烷氧基、卤素、羟基甲基、$(C_{0-6}$烷基$)_2$氨基和 C_{1-3}烷基，其中所述烷氧基和烷基各自任选被一到七个氟原子取代；

R^4选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、(CH_2)n-苯基和(CH_2)n-萘基；和其中 R^4任选被一个或多个取代基取代，取代基各自独立地选自氰基、羧基、卤素、羟基、氧代、C_{1-4}烷氧基和 C_{1-4}烷硫基；或

R^4与其连接的碳原子一起形成羰基或环丙基，条件是 a 表示单键；或

R^1和 R^4与它们连接的原子一起形成 5-或 6-元环系统，其任选含有选自 O、S 和 NC_{1-4}烷基的另外的杂原子；

R^2为氢或 C_{1-4}烷基，其中所述 C_{1-4}烷基任选被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自卤素、羟基、C_{1-4}烷氧基和 C_{1-4}烷基氨基；

R^3选自：

(CH_2)n-芳基，其中所述芳基任选被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自 R^5，

(CH_2)n-杂芳基，其中所述杂芳基任选被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自 R^5，和

C_{1-10}烷基，其中所述 C_{1-10}烷基任选被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自 R^6；或

R^2和 R^3与它们连接的氮原子一起形成与具有 0、1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元芳香环系统稠合的 5-或 6-元饱和环；和

其中(CH_2)n 中的任何亚甲基(CH_2)碳原子任选被一个或多个基团取代，所述基团独立地选自卤素、羟基和任选被一个或多个卤素部分取代的 C_{1-4}烷基；或同一亚甲基(CH_2)上的两个取代基与它们连接的碳原子一起形成环丙基；

R^5选自：氢、卤素、$(羰基)_{0-1}C_{1-10}$烷基、$(羰基)_{0-1}C_{2-10}$烯基、$(羰基)_{0-1}C_{2-10}$炔基、C_{3-8}环烷基 C_{0-10}烷基$(羰基)_{0-1}$、C_{3-8}杂环烷基 C_{0-10}烷基$(羰基)_{0-1}$、C_{1-4}酰基氨基 C_{0-10}烷基、C_{0-10}烷基氨基 C_{0-10}烷基、C_{0-10}烷基氨基 C_{0-10}烷基氨基羰基、二-(C_{1-10}烷基)氨基 C_{0-10}烷基、芳基 C_{0-10}烷基氨基 C_{0-10}烷基、(芳基 C_{0-10}烷基$)_2$氨基 C_{0-10}烷基、C_{3-8}环烷基 C_{0-10}烷基氨基 C_{0-10}烷基、C_{3-8}杂环基 C_{0-10}烷基氨基 C_{0-10}烷基、(C_{3-8}环烷基 C_{0-10}烷基$)_2$氨基 C_{0-10}烷基、(C_{3-8}杂环基 C_{0-10}烷基$)_2$氨基 C_{0-10}烷基、C_{3-8}

环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基、$(C_{1-10}$ 烷基$)_2$ 氨基羰基氨基、(芳基 C_{1-10} 烷基$)_{1-2}$ 氨基羰基氨基、C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基、$(C_{1-10}$ 烷基$)_2$ 氨基羰基 C_{0-10} 烷基、(芳基 C_{1-10} 烷基$)_{1-2}$ 氨基羰基 C_{0-10} 烷基、C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、芳基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、$(C_{1-10}$ 烷基$)_2$ 氨基羰基、(芳基 C_{1-10} 烷基$)_{1-2}$ 氨基羰基、C_{1-10} 烷氧基(羰基)$_{0-1}C_{0-10}$ 烷基、C_{0-10} 烷基羰基氨基(C_{0-10} 烷基)、C_{0-10} 烷氧基羰基氨基(C_{0-10} 烷基)、羧基 C_{0-10} 烷基氨基、羧基 C_{0-10} 烷基、羧基 C_{3-8} 环烷基、C_{1-10} 烷氧基、C_{1-10} 烷基氧基 C_{0-10} 烷基、C_{0-10} 烷基羰基 C_{0-10} 烷氧基、C_{1-10} 烷基羰基氧基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基羰基氧基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基羰基氧基、芳基 C_{0-10} 烷基羰基氧基、C_{1-10} 烷基羰基氧基氨基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基羰基氧基氨基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基羰基氧基氨基、芳基 C_{0-10} 烷基羰基氧基氨基、$(C_{1-10}$ 烷基$)_2$ 氨基羰基氧基、(芳基 C_{0-10} 烷基$)_{1-2}$ 氨基羰基氧基、(C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基$)_{1-2}$ 氨基羰基氧基、(C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基$)_{1-2}$ 氨基羰基氧基、羟基(羰基)$_{0-1}C_{0-10}$ 烷基、羟基羰基 C_{0-10} 烷氧基、羟基羰基 C_{0-10} 烷基氧基、C_{1-10} 烷硫基、C_{1-10} 烷基亚磺酰基、芳基 C_{0-10} 烷基亚磺酰基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基亚磺酰基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基亚磺酰基、C_{1-10} 烷基磺酰基、芳基 C_{0-10} 烷基磺酰基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基磺酰基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基磺酰基、C_{1-10} 烷基磺酰基氨基、芳基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基、C_{3-8} 杂环基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基、C_{3-8} 环烷基 C_{1-10} 烷基磺酰基氨基、氰基、硝基、全氟 C_{1-6} 烷基和全氟 C_{1-6} 烷氧基；

其中 R^5 任选被一个或多个选自以下的基团取代：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、$-O_b(C_{1-10})$全氟烷基和 NH_2；和

R^6 为卤素、羟基、C_{1-4} 烷氧基、$CONH_2$ 和 C_{1-4} 烷基氨基，其中 R^6 任选被一个或多个选自以下的基团取代：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、$-O_b(C_{1-10})$全氟烷基、NH_2 和任选被一个或多个卤素部分取代的$-O_b(C_{1-10})$烷基。

本发明化合物的非限制性的说明例子如下：

N-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-氰基吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[3-氰基-吡啶-2-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(3-甲基-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-硝基-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(4-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5,6-二甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(4-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-甲基-3-溴-吡啶-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N,N-甲基(吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-氯吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(1,3-嘧啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(1,3-吡嗪-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(吡啶-3-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(吡啶-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[(3-羧酰胺基)-吡啶-6-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-氰基吡啶-3-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-氨基吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[(6-三氟甲基)-吡啶-3-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-乙基吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-乙基吡啶-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-乙基吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(吡啶-3-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-氯基吡啶-3-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-氨基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[(6-三氟甲基)-吡啶-3-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-氯-吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-氟-吡啶-3-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-乙基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-甲基-3-溴-吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N,N-甲基(吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-氯吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(1,3-嘧啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(1,3-吡嗪-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[(5-羧基)-吡啶-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[(4-羧基)苯基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[(4-羧基-3-氯)苯基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[2-氯(4-甲氧基羰基)苯基]-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(1,3-嘧啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[5-(乙氧基羰基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[4-(三氟甲基)-5-(乙氧基羰基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[4-羟基-5-(乙氧基羰基)-1,3-嘧啶-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-甲基吡啶-2-基)-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[(4-羧酰胺基)苯基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(吡啶-3-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(4,6-二甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(6-氰基吡啶-3-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-(5-氯吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[(5-羧基)-吡啶-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

N-[(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-[4,6-二甲基-吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-(苯并咪唑-2-基)-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-[5-氰基-吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-(1,3-嘧啶-4-基)-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-[3-甲基-吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-[(5-羧酰胺基)吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-(异喹啉-3-基)-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-(4-氮杂苯并咪唑-2-基)-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺;

N-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;

及其可药用盐和立体异构体.

本发明的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, pages 1119-1190 中所述), 和作为消旋物、外消旋混合物存在, 和作为单独的非对映体存在, 其所有可能的异构体及其混合物, 包括光学异构体, 都被包括在本发明中.

另外, 本文中公开的化合物可作为互变异构体存在, 本发明意在包括两种互变异构形式, 即使只描述一种互变结构. 例如, 对以下化合物 A 的任何主张应被理解为包括互变结构 B、及其混合物, 反之亦然. 术语〰表示本发明的 4-氮杂甾体衍生物的其余部分.



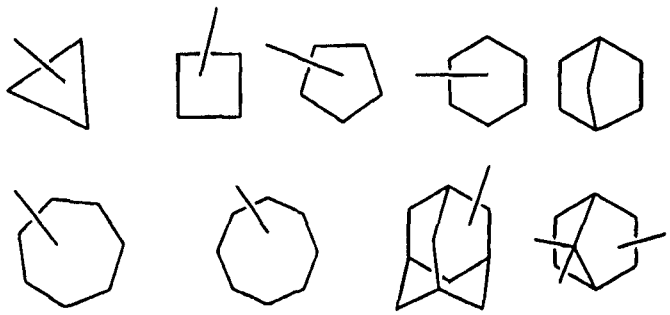
A B

术语“烷基”应是指具有一到十个或该范围内任何数目的总碳原子的直链或支链烷烃(即，甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等)。术语“C_0 烷基”(如在“C_{0-8} 烷基芳基”中)应是指不存在烷基。

术语“烯基”应是指具有二到十个或该范围内任何数目的总碳原子的直链或支链烯烃。

术语“炔基”是指包含 2 到 10 个碳原子和至少一个碳碳三键的直链、支链或环状烃基。可以存在最多三个碳碳三键。因此，“C_{2-6} 炔基”意指具有 2 到 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、支链或环状部分可以包含三键并且在表示取代的炔基时可被取代。

如本文中使用的，“环烷基”意在包括具有指定数目的碳原子的非芳香环烃基团，其可为或可不为桥接的或在结构上受限的形式。这种环烷基的例子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、四氢化萘、亚甲基环己基等。如本文中使用的，“C_3-C_{10} 环烷基”的例子可包括但不限于：



“烷氧基”表示通过氧桥连接的具有指定数目的碳原子的环状或非环状烷基。因此，“烷氧基”包含上述烷基和环烷基的定义。

“全氟烷基”表示具有最多 10 个碳原子的烷基链，其相应的氢完全被氟原子代替。

如本文中使用的，“芳基”意指在各个环中具有最多 7 个原子的任何稳定的单环或双环的碳环，其中至少一个环为芳香性的。这种芳基的例子包括但不限于苯基、萘基、四氢化萘基、2,3-二氢化茚基或联苯基。在其中芳基取代基为双环的并且一个环不是芳香环的情况中，应该理解，连接是通过芳环进行的。

如本文中使用的，术语杂芳基表示在各个环中具有最多 7 个原子的稳定的单环或双环，其中至少一个环为芳香环并且包含 1 到 4 个选自 O、N 和 S 的杂原子。在该定义范围内的杂芳基包括但不限于：氮杂苯并咪唑、吖啶基、咔唑基、1,2-二氮杂萘基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并二氢呋喃基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂芑基（benzodioxinyl）、吲哚基、喹啉基、喹喔啉基、异喹啉基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、四氢喹啉基、噻二唑基、噁二唑基、三唑基、咪唑并吡啶基、四唑基和 2,3-二氢化茚基。如以下杂环的定义中，“杂芳基”还应该理解为包括任何含氮杂芳基的 N-氧化物衍生物。在其中杂芳基取代基为双环的并且一个环为非芳香环并且不含杂原子的情况中，应该理解连接分别是通过芳环或通过含杂原子的环进行的。

无论何时，术语“烷基”或“芳基”或它们的前缀词根出现在取代基的名称中时(如，芳基 C_{0-8} 烷基)，应该解释其包括上述对于“烷基”和“芳基”的那些限制。碳原子的指定数目(如 C_{0-8})应该独立地是指烷基或环烷基部分中碳原子的数目，或者是指其中烷基作为前缀词根出现的更大取代基的烷基部分。

如本领域技术人员理解的，本文中使用的“卤代”或“卤素”意在包括氯代、氟代、溴代和碘代。

本文中使用的术语“杂环”或“杂环基”意指包含 1 到 4 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-到 10-元芳香或非芳香杂环，并且包括双环基团。因此，“杂环基”包括上述的杂芳基，及其二氢和四氢类似物。“杂环基”另外的例子包括但不限于以下：氮杂苯并咪唑、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋咱基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、咔唑基、咔啉基、1,2-二氮杂萘基、呋喃基、咪唑基、二氢吲哚基、吲哚基、indolazinyl、吲唑基、异苯并呋喃基、异氮茚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、萘并吡啶基(naphthpyridinyl)、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异噁唑啉、氧杂环丁基、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、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、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、氮杂环丁基、氮杂环丙基、1,4-二氧杂环己基、六氢氮杂䓬基、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、二氢吲哚基、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、二氢氮杂环丁基、亚甲基二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基、及其 N-氧化物。杂环基取代基的连接可通过碳原子或通过杂原子进行。

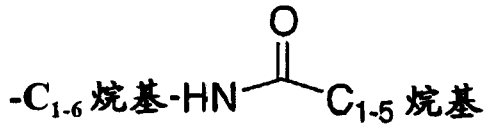
术语“芳基烷基”和“烷基芳基”包括烷基部分，其中烷基如上定义；并且包括芳基部分，其中芳基如上定义。芳基烷基的例子包括但不限于苄基、苯基乙基、苯基丙基、萘基甲基和萘基乙基。烷基芳基的例子包括但不限于甲苯、乙基苯、丙基苯、甲基吡啶、乙基吡啶、丙基吡啶和丁基吡啶。

术语"氧基"是指氧原子(O)。术语"硫基"是指硫原子(S)。术语"氧代"是指"=O"。术语"羰基"是指"C=O"。

术语“取代的”应该认为包括由所述取代基的多次取代。在公开或主张多个取代基部分时，取代的化合物可以独立地被一个或多个公开或主张的取代基部分单独地或多个地取代。被独立地取代时，其是指(两个或多个)取代基可以相同或不同。

当任何变量(如，R^5、R^6 等)在任何取代基中或在式 I 中出现超过一次时，其在各个情况中的定义与其它情况中无关。此外，取代基和/或变量的组合只有在这种组合产生稳定化合物时才是允许的。

在本公开通篇中所使用的标准命名下，首先描述所述侧链的末端部分，随后描述朝向连接点的相邻官能度。例如，C_{1-5} 烷基羰基氨基 C_{1-6} 烷基取代基相当于：



在选择本发明的化合物时，本领域技术人员应该认识到，不同的

取代基，即 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 等，根据公知的化学结构连接性进行选择。

从取代基画到环系统中的线表示所示键可连接于任何可取代的环原子上。如果环系统为多环的，其意在所示键只连接于相邻环上的任何适当的碳原子。

应该理解，可由本领域技术人员选择本发明化合物上的取代基和取代形式，以提供化学上稳定的和可以容易地通过本领域已知技术以及以下提及的那些方法从容易获得的起始原料合成的化合物。如果取代基本身被超过一个的基团取代，应该理解，只要产生稳定的结构，这些多个基团可处在相同碳或不同碳上。表述“任选被一个或多个取代基取代”应该理解为等价于表述“任选被至少一个取代基取代”，并且在此情况下，一个实施方案将具有零到三个取代基。

在本发明的一个实施方案中，X 和 Y 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-3} 烷基，其中所述烷基任选被一到七个氟原子取代。在本发明的另一个实施方案中，X 和 Y 各自独立地选自羟基、C_{1-4} 烷氧基、羟基甲基和氢，其中所述烷氧基任选被一到七个氟原子取代。

在本发明的又一个实施方案中，X 和 Y 与它们连接的碳原子一起可任选地形成 C_{3-6} 环烷基，诸如例如，环丙基或环戊基。

在本发明的一个实施方案中，R^1 选自氢、羰基(C_{1-3} 烷基)、羟基、C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-3} 烷基，其中所述烷氧基和烷基各自任选被一到七个氟原子取代。在本发明的一个实施方案中，R^1 选自氢、$(C_{0-6}$ 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一到七个氟原子取代。在这个实施方案的变体中，R^1 选自氢、CF_3 和 C_{1-3} 烷基。在另一个变体中，R^1 为甲基。

在本发明的另一个实施方案中，R^4 选自卤素、C_{1-6} 烷基和(CH_2)n-苯基，其中 R^4 任选被一个或多个取代基取代，取代基各自独立地选自氰基、羧基、卤素、羟基、氧代、C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 烷硫基。在这种实施方案的变体中，R^4 选自卤素和 C_{1-6} 烷基，诸如例如，CH_3。

在本发明的另一个实施方案中，R^4 与其连接的碳原子一起形成羰基或环丙基，条件是 a 表示单键。在本发明的另一个实施方案中，R^1 和 R^4 与它们连接的原子一起形成任选含有选自 O、S 和 NC_{1-4} 烷基的另外的杂原子的 5-或 6-元环系统。

在本发明的一个实施方案中，R^2 为氢。在本发明的另一个实施方案中，R^2 为 C_{1-4} 烷基，诸如例如，甲基或乙基，其中所述 C_{1-4} 烷基任选被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自卤素、羟基、C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 烷基氨基。

在另一个实施方案中，R^3 选自 (CH_2)n-芳基，其中所述芳基任选被一个或多个独立地选自 R^5 的取代基取代；和 (CH_2)n-杂芳基，其中所述杂芳基任选被一个或多个独立地选自 R^5 的取代基取代。在本发明的另一个实施方案中，R^3 为 C_{1-10} 烷基，其中所述 C_{1-10} 烷基任选被一个或多个独立地选自 R^6 的取代基取代。

在本发明的另一个实施方案中，R^2 和 R^3 与它们连接的氮原子一起形成与具有 0、1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元芳香环系统稠合的 5-或 6-元饱和环。

在本发明的一个实施方案中，R^5 选自：氢、卤素、$(羰基)_{0-1}C_{1-10}$ 烷基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基$(羰基)_{0-1}$、C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基$(羰基)_{0-1}$、C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基、C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基氨基羰基、芳基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基、C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基、C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、芳基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、$(C_{1-10}$ 烷基$)_2$ 氨基羰基、C_{1-10} 烷氧基$(羰基)_{0-1}C_{0-10}$ 烷基、C_{0-10} 烷基羰基氨基$(C_{0-10}$ 烷基$)$、C_{0-10} 烷氧基羰基氨基$(C_{0-10}$ 烷基$)$、羧基 C_{0-10} 烷基氨基、羧基 C_{0-10} 烷基、羧基 C_{3-8} 环烷基、C_{1-10} 烷氧基、羟基$(羰基)_{0-1}C_{0-10}$ 烷基、C_{0-10} 烷基羰基 C_{0-10} 烷氧基、羟基羰基 C_{0-10} 烷氧基、羟基羰基 C_{0-10} 烷基氧基、氰基、硝基、全氟 C_{1-6} 烷基和全氟 C_{1-6} 烷氧基；其中 R^5 任选被一个或多个选自以下的基团取代：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、$-O_b(C_{1-10})$全氟烷基和 NH_2。

在另一个实施方案中，R^5 选自：氢、卤素、$(羰基)_{0-1}C_{1-10}$ 烷基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基$(羰基)_{0-1}$、C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基$(羰基)_{0-1}$、C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基、C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基氨基羰基、芳基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷

基氨基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基、C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基氨基、C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、$(C_{1-10}$ 烷基$)_2$ 氨基羰基、C_{1-10} 烷氧基(羰基)$_{0-1}C_{0-10}$ 烷基、C_{0-10} 烷基羰基氨基(C_{0-10} 烷基)、C_{0-10} 烷氧基羰基氨基(C_{0-10} 烷基)、羧基 C_{0-10} 烷基氨基、羧基 C_{0-10} 烷基、羧基 C_{3-8} 环烷基、C_{1-10} 烷氧基、羟基(羰基)$_{0-1}C_{0-10}$ 烷基、羟基羰基 C_{0-10} 烷氧基、C_{0-10} 烷基羰基 C_{0-10} 烷氧基羟基羰基 C_{0-10} 烷基氧基、氰基、硝基、全氟 C_{1-6} 烷基和全氟 C_{1-6} 烷氧基；其中 R^5 任选被一个或多个选自以下的基团取代：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、$-O_b(C_{1-10})$全氟烷基和 NH_2。

在又一个实施方案中，R^5 选自：氢、卤素、(羰基)$_{0-1}C_{1-10}$ 烷基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基(羰基)$_{0-1}$、C_{3-8} 杂环烷基 C_{0-10} 烷基(羰基)$_{0-1}$、C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基、C_{0-10} 烷基氨基 C_{0-10} 烷基氨基羰基、C_{3-8} 环烷基 C_{0-10} 烷基、C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、C_{3-8} 杂环基 C_{0-10} 烷基氨基羰基 C_{0-10} 烷基、C_{1-10} 烷氧基(羰基)$_{0-1}C_{0-10}$ 烷基、C_{0-10} 烷基羰基氨基(C_{0-10} 烷基)、C_{0-10} 烷氧基羰基氨基(C_{0-10} 烷基)、羧基 C_{0-10} 烷基氨基、C_{1-10} 烷氧基、C_{0-10} 烷基羰基 C_{0-10} 烷氧基、羟基(羰基)$_{0-1}C_{0-10}$ 烷基、羟基羰基 C_{0-10} 烷氧基、羟基羰基 C_{0-10} 烷基氧基、氰基、硝基、全氟 C_{1-6} 烷基和全氟 C_{1-6} 烷氧基；其中 R^5 任选被一个或多个选自以下的基团取代：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、$-O_b(C_{1-10})$全氟烷基和 NH_2。

在一个实施方案中，R^6 为卤素、羟基、C_{1-4} 烷氧基、$CONH_2$ 和 C_{1-4} 烷基氨基，其中 R^6 任选被一个或多个选自以下的基团取代：OH、(C_{1-6})烷氧基、卤素、CO_2H、CN、三氟甲氧基、三氟乙氧基、NH_2 和任选被一个或多个卤素部分取代的$-O_b(C_{1-10})$烷基。

已经发现本发明的化合物为雄激素受体的组织选择性调节剂(SARM)。在一个方面中，本发明的化合物可用于活化哺乳动物中的雄激素受体的功能，特别是用于活化骨和/或肌肉组织中雄激素受体的功能和阻断或抑制(“拮抗”)雄性个体前列腺中或雌性个体子宫中的雄激素受体的功能。

本发明的另一个方面是式 I 的化合物减弱或阻断在雄性个体前列

腺中或雌性个体子宫中由 AR 激动剂诱导的雄激素受体功能而不减弱或阻断在毛发生长皮肤或声带中的雄激素受体功能；和活化骨和/或肌肉组织中的雄激素受体功能而不活化控制血脂水平的器官(如肝脏)中的雄激素受体功能。

本发明的代表性化合物典型地表现出对雄激素受体为亚微摩尔的结合亲合力。因此，本发明的化合物可用于治疗患有与雄激素受体功能有关的病症的哺乳动物。将治疗有效量的化合物(包括其可药用盐)对哺乳动物给药，用于治疗与雄激素受体功能有关的病症，如雄激素缺乏；可通过雄激素替代疗法改善的病症或通过雄激素替代疗法改进的病症，包括：肌紧张性减弱、骨质疏松症、骨质减少、糖皮质激素诱导的骨质疏松症、牙周病、骨折(例如，脊椎骨折和非脊椎骨折)、骨重建术后的骨损伤、骨骼肌减少症、体弱、皮肤老化、男性性腺机能减退症、妇女绝经后症状、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功能障碍、胰腺癌、炎性关节炎和关节修复、HIV-消瘦、前列腺癌、良性前列腺增生(BPH)、癌性恶病质、阿尔茨海默氏病、肌肉萎缩症、认知下降、性机能障碍、睡眠呼吸暂停、抑郁症、卵巢早衰和自身免疫性疾病。治疗通过对需要这种治疗的哺乳动物给药治疗有效量的结构式 I 的化合物进行。另外，这些化合物可单独或与其它活性剂组合用作药物组合物中的成分。

在一个实施方案中，本发明的化合物可单独或与其它活性剂组合用于治疗男性个体中的由雄激素缺乏引起的或可通过雄激素替代改善的病症，其包括但不限于骨质疏松症、骨质减少、糖皮质激素诱导的骨质疏松症、牙周病、HIV-消瘦、前列腺癌、癌性恶病质、肥胖症、关节炎病症、贫血症诸如例如再生障碍性贫血、肌肉萎缩症和阿尔茨海默氏病、认知下降、性机能障碍、睡眠呼吸暂停、抑郁症、良性前列腺增生(BPH)和动脉粥样硬化。治疗通过对需要这种治疗的男性个体给药治疗有效量的结构式 I 的化合物进行。

“关节炎病症”或“各种关节炎病症”是指其中炎性损害限于关节的疾病或关节的任何炎性状况，最值得注意的是骨关节炎和类风湿性关节炎(Academic Press Dictionary of Science Technology; Academic Press; 第一版，January 15，1992)。式 I 的化合物可单独或以组合形

式用于治疗或预防关节炎病症，如贝切特氏病；粘液囊炎和腱炎；CPPD沉积疾病；腕管综合征；埃-当综合征；纤维肌痛；痛风；传染性关节炎；炎症性肠病；青少年关节炎；红斑狼疮；莱姆病；马方综合症(marfan syndrome)；肌炎；骨关节炎；成骨不全；骨坏死；多动脉炎；风湿性多肌痛；牛皮癣性关节炎；雷诺氏现象；反射性交感神经营养不良综合征；瑞特氏综合征；类风湿性关节炎；硬皮病；和舍格伦综合征。本发明的实施方案包含关节炎病症的治疗或预防，其包括给药治疗有效量的式 I 的化合物。子方案为骨关节炎的治疗或预防，其包括给药治疗有效量的式I的化合物。参见 Cutolo M，Seriolo B，Villaggio B，Pizzomi C，Craviotto C，Sulli A.，Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002 Jun; 966:131-42; Cutolo，M.，Rheum Dis Clin North Am，2000 Nov，26(4):881-95; Bijlsma JW，Van den Brink HR. Am J Reprod Immunol 1992 Oct-Dec，28 (3-4):231-4; Jansson L，Holmdahl R.，Arthritis Rheum，2001 Sep，44 (9):2168-75; Purdie DW. Br，Med Bull，2000，56 (3):809-23。还参见 Merck Manual，17th edition，pp. 449-451。

当以组合形式使用来治疗关节炎病症时，式 I 的化合物可与本文中公开的可用于联合治疗的任何药物使用，或可与已知用于治疗或预防关节炎病症的药物使用，例如皮质甾类、细胞毒药物(或其它疾病改善药物或缓解诱导药物)、gold treatment、甲氨蝶呤、非甾体抗炎药和 COX-2 抑制剂。

在另一个实施方案中，本发明的化合物可单独或与其它活性剂组合用于治疗女性个体中的由雄激素缺乏引起的或可通过雄激素替代改善的状况，其包括但不限于骨质疏松症、骨质减少、皮肤老化、糖皮质激素诱导的骨质疏松症、绝经后症状、牙周病、HIV-消瘦、癌性恶病质、肥胖症、贫血症诸如例如再生障碍性贫血、肌肉萎缩症、阿尔茨海默氏病、卵巢早衰、认知下降、性机能障碍、抑郁症、炎性关节炎和关节修复、动脉粥样硬化和自身免疫性疾病。治疗通过对需要这种治疗的女性个体给药治疗有效量的结构式I的化合物进行。

式 I 的化合物还可用于增强哺乳动物如人的肌紧张性。结构式 I 的化合物也可在前列腺癌的治疗中用作常规的雄激素消耗治疗的辅助剂，用于修复骨、使骨损失最小化和保持骨的矿物密度。这样，它们可以与常规的雄激素剥夺治疗一起使用，包括 GnRH 激动剂/拮抗剂，

如在 P. Limonta 等人，Exp. Opin. Invest. Drugs，10: 709-720 (2001)；H. J. Stricker，Urology 58 (Suppl. 2A): 24-27 (2001)；R. P. Millar 等人，British Medical Bulletin，56: 761-772 (2000)；和 A.V. Schally 等人，Advanced Drug Delivery Reviews，28: 157-169 (1997)中公开的那些。结构式 I 的化合物可在前列腺癌的治疗中与抗雄激素物质如氟他胺、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™)组合。

另外，本发明的化合物也可由于其雄激素拮抗剂性质用于治疗胰腺癌，或作为抗雄激素物质如氟他胺、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™)的辅助剂。

术语“治疗癌症”或“癌症的治疗”是指对患有癌性状况的哺乳动物给药，和是指通过杀死癌细胞缓解癌性状况的作用，而且还指产生抑制癌症的生长和/或转移的作用。

结构式 I 的化合物可以使对脂类代谢的消极作用最小化。因此，考虑到它们的组织选择性雄激素拮抗性质，本发明的化合物表现出优于用于性腺机能减退(雄激素缺乏)的男性个体的激素替代治疗的现有方法的优点。

另外，本发明的化合物可以增加血细胞如红细胞和血小板的数目，并且可用于治疗造血功能障碍如再生障碍性贫血。

在本发明的一个实施方案中，将治疗有效量的式 I 的化合物对哺乳动物给药，用于治疗或改善选自以下的病症：肌紧张性减弱、骨质疏松症、骨质减少、糖皮质激素诱导的骨质疏松症、牙周病、骨折、骨重建术后的骨损伤、骨骼肌减少症、体弱、皮肤老化、男性性腺机能减退症、妇女绝经后症状、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功能障碍、胰腺癌、炎性关节炎和关节修复、HIV-消瘦、前列腺癌、良性前列腺增生(BPH)、癌性恶病质、阿尔茨海默氏病、肌肉萎缩症、认知下降、性机能障碍、睡眠呼吸暂停、抑郁症、卵巢早衰和自身免疫性疾病。

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病症：肌紧张性减弱、骨质疏松症、骨质减少、糖皮质激素的骨质疏松症、牙周病、骨折、骨重建术后的骨损伤、骨骼肌减少症、阿尔茨海默氏病和体弱。

在另一个实施方案中，本发明的化合物可用于治疗或改善以下病症，如男性性腺机能减退症、妇女绝经后症状、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功能障碍、胰腺癌、炎性关节炎和关节修复、HIV-消瘦、前列腺癌、良性前列腺增生(BPH)、癌性恶病质、肌肉萎缩症、认知下降、性机能障碍、睡眠呼吸暂停、抑郁症、卵巢早衰和自身免疫性疾病。

本发明的化合物可以作为它们的对映纯形式给药。可通过多种常规方法中的任一种将外消旋混合物分离为它们单独的对映体。这些方法包括手性色谱法、用手性助剂衍生化随后通过色谱法或结晶分离、和非对映体盐的分步结晶。

如本文中使用的，起雄激素受体的“激动剂”作用的本发明的化合物可结合于雄激素受体和引起该受体的生理学或药理学响应特性。术语“组织选择性雄激素受体调节剂”是指模拟一些组织中而非其它组织中的天然配体的作用的雄激素受体配体。“部分激动剂”是无论使用的化合物的量如何都不能诱导受体群达最大活化的激动剂。“完全激动剂”在给定浓度下诱导雄激素受体群的完全活化。起雄激素受体的“拮抗剂”作用的本发明的化合物可结合于雄激素受体并且阻断或抑制通常由天然的雄激素受体配体诱导的雄激素相关的反应。

术语“可药用盐”是指从可药用的无毒的碱或酸制备的盐，包括无机碱或有机碱和无机酸或有机酸。衍生自无机碱的非限制性的代表性的盐包括铝、铵、钙、铜、铁(III)、铁(II)、锂、镁、锰(III)、锰(II)、钾、钠、锌等的盐。在本发明的一个变体中，盐选自铵、钙、锂、镁、钾和钠的盐。衍生自可药用的无毒有机碱的盐的非限制性例子包括伯胺、仲胺、叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱离子交换树脂，如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡糖、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、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、三丙胺和氨基丁三醇等。

当本发明的化合物为碱性时，其相应的盐可方便地从可药用的无毒酸如无机酸和有机酸制备。可使用的代表性的酸包括乙酸、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。在一个变体中，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。

上述的可药用盐和其它典型的可药用盐的制备由 Berg 等人在 "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977: 66:1-19 中更完全地描述。

需要指出的是，本发明的化合物可能潜在地为内盐或两性离子的形式，因为在生理条件下，化合物中去质子化的酸性部分如羧基可为阴离子，并且这个电荷可被质子化的或烷基化的碱性部分如四级氮原子的阳离子电荷内部平衡掉。

术语"治疗有效量"是指引起由研究人员、兽医、医生或其它临床医师探求的组织、系统、动物或人的生物学或医学反应的结构式 I 的化合物的量。

本文中使用的术语"组合物"意在包括含特定量的特定成分的产物，以及直接或间接地从特定量的特定成分的组合得到的任何产物。

"可药用的"是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容，并且对其接受者是无害的。

术语"化合物的给药"和"给药化合物"应该理解为是指对需要治疗的个体提供本发明的化合物或本发明化合物的前药。

术语"以组织选择性方式调节由雄激素受体介导的功能"是指在合成代谢(骨和/或肌肉)组织(骨和肌肉)中选择性地(或有差别地)调节由雄激素受体介导的功能，而在产生雄性征的(生殖)组织如前列腺、睾丸、精囊、卵巢、子宫和其它性附属组织中没有这种调节。在一个实施方案中，合成代谢组织中的雄激素受体的功能被活化，而在生雄性征的组织中的雄激素受体功能被阻断或抑制。在另一个实施方案中，合成代谢组织中的雄激素受体的功能被阻断或抑制，而在生雄性征的组织中的雄激素受体功能被活化。

用于实践本发明治疗方法的结构式 I 化合物的给药通过对需要这种治疗或预防的患者给药有效量的结构式 I 的化合物而进行。对于根据本发明方法的预防性给药的需要通过使用公知的危险因素测定。归根到底，单独化合物的有效量由主管该病例的医生根据各因素如治疗

的确切疾病、患者患有的该疾病的严重程度和其它疾病或状况、选择的给药途径、患者相伴需要的其它药物和治疗和医生判断中的其它因素决定。

如果配制为固定剂量，这种组合产物使用处在如下所述剂量范围内的本发明的化合物和处在其批准剂量范围内的其它药学活性剂。当组合制剂不适合时，本发明的化合物可以选择性地与已知的一种或多种可药用药物顺序地使用。

通常，结构式 I 的化合物的日剂量可以在每名成年人每天约 0.01 到约 1000 mg 的宽度范围内变化。例如，从约 0.1 到约 200 mg/天的剂量范围。对于口服给药，组合物可以包含约 0.01 到约 1000 mg 的片剂形式被提供，诸如例如，包含 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，用于根据治疗的哺乳动物的症状调节剂量。

剂量可作为单次日剂量给药或者将总的日剂量以每天两次、三次、四次的分开的剂量给药。此外，根据选择用于给药的单独的化合物的性质，剂量可以更少频率给药，如每周、每周两次、每月等。当然，对于较少频率的给药，单位剂量相对更大。

当通过鼻内途径、透皮途径、通过直肠或阴道的栓剂或通过静脉内的溶液给药时，当然，在整个剂量给药过程中剂量给药最好是连续的而不是间歇性的。

举例说明本发明的是包括任一种上述化合物和可药用载体的药物组合物。另外举例说明本发明的是通过将任一种上述化合物和可药用载体组合生产的药物组合物。本发明的例子是生产药物组合物的方法，包括将任一种上述化合物和可药用载体组合。

在本发明的方法中用于医学应用的组织选择性雄激素受体调节剂的制剂包括结构式 I 的化合物及其可接受的载体和任选的其它治疗活性成分。载体必须在与制剂的其它成分相容的意义上为可药用并且对制剂的接受者主体是无害的。

因此，本发明另外提供包括结构式 I 的化合物及其可药用载体的药物制剂。该制剂包括适合于口服、直肠、阴道内、鼻内、局部和肠胃外(包括皮下、肌肉内和静脉内)给药的那些。在一个实施方案中，

制剂为适合于口服给药的那些。

式 I 的化合物的适当的局部制剂包括透皮装置、气雾剂、霜剂、溶液、膏剂、凝胶剂、洗液、扑粉(dusting powders)等。包含本发明的化合物的局部药物组合物通常包括与可药用介质混合的约 0.005 重量%到约 5 重量%的活性化合物。用于给药本发明的化合物的透皮皮肤贴片包括本领域技术人员公知的那些。

制剂可作为单位剂型存在或者可通过药学领域中已知的任何方法制备。所有的方法都包括使活性化合物与构成一种或多种成分的载体结合的步骤。通常，制剂通过将活性物与液体载体、蜡质固体载体或细碎固体载体质均匀地和亲密地结合而制备，然后，如果需要，将产物成形为所需的剂型。

适合于口服给药的本发明的制剂可作为离散的单元形式存在，如胶囊、扁囊剂、片剂或锭剂，其各自包含预定量的活性物质；作为粉末或颗粒形式存在；或作为在含水液体或非水液体中的悬浮液或溶液形式存在，如糖浆、酏剂或乳剂。

可通过，任选与一种或多种助剂一起，压缩或模制而生产片剂。压制片可通过在适当的机器中压缩任选与助剂如粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、崩解剂或着色剂混合的自由流动形式的活性物质如粉末或颗粒而制备。模制片可通过在适当的机器中模制活性物质(优选为粉末形式)与适当的载体的混合物而制备。适当的粘合剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖类如葡萄糖或β-乳糖、玉米甜味剂、天然和合成的胶类如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型的非限制性的代表性的润滑剂包括油酸钠、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、膨润土、黄原胶等。

口服液体形式，如在经适当调味的悬浮剂或分散剂如合成和天然的胶类如黄蓍胶、阿拉伯胶、甲基纤维素等中的糖浆或悬浮液，可通过将活性物质加入到溶液或悬浮液中制得。可使用的另外的分散剂包括甘油等。

用于阴道或直肠给药的制剂可作为栓剂形式存在，使用常规的载体如无毒且对粘膜无刺激性的、与结构式 I 的化合物相容的、并且具有储存稳定性和不与结构式 I 的化合物结合或妨碍其释放的基质。适

当的基质包括：可可脂(可可豆油)、聚乙二醇(例如碳蜡和聚二醇)二醇-表面活性剂组合、硬脂酸聚烃氧基-40-酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如 Tween、Myrj 和 Arlacel)、甘油明胶和氢化植物油。当使用甘油明胶栓剂时，可使用防腐剂如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯。

包含活性药物成分的局部制剂可与本领域中公知的多种载体物质混合，诸如例如，醇、芦荟胶(aloe vera gel)、尿囊素、甘油、维生素 A 和 E 油、矿物油、PPG2 十四烷基丙酸酯等，以形成例如醇溶液、局部清洁剂、清洁霜、皮肤凝胶剂、皮肤洗液和乳剂或凝胶剂形式的洗发剂(shampoo)。

本发明的化合物也可作为脂质体递送系统的形式给药，如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体。脂质体可由多种磷脂如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱形成。

本发明的化合物也可通过利用单克隆抗体作为与化合物分子结合的单独载体递送。本发明的化合物也可结合于作为可靶向药物载体的可溶性聚合物。这种聚合物可以包括聚乙烯-吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟基-乙基天冬氨酰胺苯酚或被棕榈酰基残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外，本发明的化合物可以结合于一类可生物降解的聚合物，用于实现药物的受控释放，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、聚氰基丙烯酸酯和交联的或两性的水凝胶嵌段共聚物。

适合于肠胃外给药的制剂包括含活性化合物的无菌含水制剂的制剂，该制剂可与接受者的血液等渗。这种制剂适当地包括与接受者主体的血液为等渗的化合物的溶液或悬浮液。这种制剂可以包含蒸馏水、含 5%葡萄糖的蒸馏水或盐水和活性化合物。通常，采用对于使用的溶剂具有适当溶解度的活性物质的药学和药理学可接受的酸加成盐是有用的。有用的制剂还包括活性化合物的浓溶液或固体，其在用适当的溶剂稀释时得到适合于肠胃外给药的溶液。

本发明的药物组合物和方法可以另外包括通常用于治疗上述病症的其它治疗活性物质，所述病症包括骨质疏松症、牙周病、骨折、骨重建术后的骨损伤、骨骼肌减少症、体弱、皮肤老化、男性性腺机能减退症、妇女绝经后症状、动脉粥样硬化、高胆固醇血症、高脂血症、

造血功能障碍诸如例如再生障碍性贫血、胰腺癌、阿尔茨海默氏病、炎性关节炎和关节修复。

对于骨质疏松症的治疗和预防，本发明的化合物可以与至少一种骨增强剂组合，骨增强剂选自抗再吸收药、骨代谢药和通过没有精确定义的机制对骨骼有益的其它药物，如钙补充剂、类黄酮和维生素 D 类似物。牙周病、骨折和骨重建术后的骨损伤的状况也可受益于这些组合治疗。例如，本发明的化合物可以有效地与有效量的其它药物给药，所述其它药物如雌激素、双膦酸盐类、SERM、组织蛋白酶 K 抑制剂、αvβ3 整联蛋白受体拮抗剂、液泡 ATP 酶抑制剂、多肽骨保护素(osteoprotegerin)、VEGF 的拮抗剂、噻唑烷二酮、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、生长激素促泌剂、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 拮抗作用的抑制剂、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、钙盐和氟化物盐。牙周病、骨折和骨重建术后的骨损伤的状况也可受益于这些组合治疗。

在本发明的一个实施方案中，本发明的化合物可以有效地与有效量的至少一种骨增强剂组合给药，骨增强剂选自雌激素和雌激素衍生物，单独的或与孕酮或孕酮衍生物组合；双膦酸盐类；抗雌激素药或选择性的雌激素受体调节剂；αvβ3 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；和骨保护素。

在治疗骨质疏松症时，本发明的化合物的活性不同于抗再吸收药的活性，所述抗再吸收药为：雌激素、双膦酸盐类、SERM、降钙素、组织蛋白酶 K 抑制剂、液泡 ATP 酶抑制剂、妨碍 RANK/RANKL/骨保护素通道的药物、破骨细胞产生或破骨细胞活化的 p38 抑制剂或任何其它抑制剂。与抑制骨吸收不同，结构式 I 的化合物有助于刺激骨形成、作用于例如负责显著部分的骨强度的皮层骨。皮层骨的增厚显著地有助于减少骨折危险，特别是臀部骨折。由于骨合成代谢和抗再吸收作用的互补作用，结构式 I 的组织-SARM 与抗再吸收药诸如例如雌激素或雌激素衍生物、双膦酸盐类、抗雌激素药、SERM、降钙素、αvβ3 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 抑制剂的组合特别有用。

非限制性的雌激素和雌激素衍生物的代表例包括具有雌激素活性的甾体化合物，诸如例如 17β-雌二醇、雌酮、结合雌激素(PREMARIN®)、马雌激素(equine estrogen)、17β-乙炔基雌二醇等．雌激素或雌激素衍生物可单独使用或与孕酮或孕酮衍生物组合使用．孕酮衍生物的非限制性例子为炔诺酮和醋酸甲羟-孕酮．

可用于与本发明的化合物组合的双膦酸盐类的非限制性例子包括:

(a)阿仑膦酸盐(又名阿仑磷酸，4-氨基-1-羟基亚丁基-1,1-双膦酸盐、阿仑膦酸钠、阿仑膦酸单钠三水合物或 4-氨基-1-羟基亚丁基-1,1-双磷酸单钠三水合物．阿仑膦酸盐在 1990 年 5 月 1 日授权给 Kieczykowski 等人的美国专利 4,922,007; 1991 年 5 月 28 日授权给 Kieczykowski 的美国专利 5,019,651; 1996 年 4 月 23 日授权给 Dauer 等人的美国专利 5,510,517; 1997 年 7 月 15 日授权给 Dauer 等人的美国专利 5,648,491 中有所描述．

(b)在 1990 年 11 月 13 日授权给 Isomura 等人的美国专利 4,970,335 中描述的[(环庚基氨基)-亚甲基]-双-磷酸盐(因卡膦酸盐);

(c)在比利时专利 672,205 (1966)和 J. Org. Chem 32，4111 (1967)中描述的 (二氯亚甲基)-双-膦酸(氯膦酸)和二钠盐(氯膦酸盐);

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

(e)(1-羟基亚乙基)-双-膦酸盐(依替膦酸盐);

(f)在 1990 年 5 月 22 日授权的美国专利 4,927,814 中描述的[1-羟基-3-(甲基戊基氨基)亚丙基]-双-膦酸盐 (伊班膦酸盐);

(g)(6-氨基-1-羟基亚己基)-双-膦酸盐(奈立膦酸盐);

(h)[3-(二甲基氨基)-1-羟基亚丙基]-双-膦酸盐(奥帕膦酸盐);

(i)(3-氨基-1-羟基亚丙基)-双-膦酸盐(帕米膦酸盐);

(j)在美国专利 4,761,406 中描述的[2-(2-吡啶基)亚乙基]-双-膦酸盐(piridronate);

(k)[1-羟基-2-(3-吡啶基)-亚乙基]-双-膦酸盐(利塞膦酸盐);

(l)在 1989 年 10 月 24 日授权给 Breliere 等人的美国专利 4,876,248 中描述的{ [(4-氯苯基)硫基]亚甲基}-双-膦酸盐(替鲁膦酸盐);

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

(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)。

在本发明的方法和组合物的一个实施方案中，双膦酸盐类选自阿仑膦酸盐、氯膦酸盐、依替膦酸盐、伊班膦酸盐、因卡膦酸盐、米诺膦酸盐、奈立膦酸盐、奥帕膦酸盐、帕米膦酸盐、piridronate、利塞膦酸盐、替鲁膦酸盐、唑来膦酸盐、以及这些双膦酸盐类的可药用盐，及其混合物。在一个变体中，双膦酸盐类选自阿仑膦酸盐、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。在这类的子类中，双膦酸盐类为阿仑膦酸盐及其可药用盐和水合物，及其混合物。具体的阿仑膦酸盐的可药用盐为阿仑膦酸单钠。阿仑膦酸单钠的可药用水合物包括一水合物和三水合物。利塞膦酸盐的具体可药用盐为利塞膦酸单钠。利塞膦酸单钠的可药用水合物包括半-五水合物。

另外，抗雌激素化合物例如雷洛昔芬(参见例如，美国专利5,393,763)、氯米芬、逆式氯米芬、顺式氯米芬、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 4,729,999 和 4,894,373)可用于在本发明的方法和组合物中与结构式 I 的化合物组合。这些药物又称为 SERM，或选择性雌激素受体调节剂、本领域中已知通过与雌激素类似的途径抑制骨吸收而预防骨损失的药物。

非限制性的 SERM 的代表包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、拉索昔芬、托瑞米芬、azorxifene、EM-800、EM-652、TSE 424、氯米芬、屈洛昔芬、艾多昔芬和左美洛昔芬[Goldstein 等人，"A pharmacological review of selective estrogen receptor modulators"，Human Reproduction Update，6: 212-224 (2000)；Lufkin 等人，Rheumatic Disease Clinics of North America，27: 163-185 (2001)和"Targeting the Estrogen Receptor with SERMs，" Ann. Rep. Med. Chem. 36: 149-158 (2001)]。

αvβ 3 整联蛋白受体拮抗剂抑制骨吸收，并且可用于与结构式 I 的 SARM 组合，用于治疗包括骨质疏松症的骨病。αvβ3 整联蛋白受体的肽基拮抗剂以及拟肽类拮抗剂已经在科技文献和专利文献中有所描述。例如，参考 W. J. Hoekstra 和 B. L. Poulter，Curr. Med. Chem.，5: 195-204 (1998)及其中的参考文献；WO 95/32710；WO 95/37655；WO 97/01540；WO 97/37655；WO 98/08840；WO 98/18460；WO

98/18461; WO 98/25892; WO 98/31359; WO 98/30542; WO 99/15506; WO 99/15507; WO 00/03973; EP 853084; EP 854140; EP 854145; 美国专利 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.

其它的αvβ3 拮抗剂在 R. M. Keenan 等人, J. Med. Chem. 40: 2289-2292 (1997); R. M. Keenan 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3165-3170 (1998); 和 R. M. Keenan 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3171-3176 (1998)中描述.

描述不同的αvβ3 整联蛋白受体拮抗剂的公开的专利和专利申请的其它非限制性代表性的例子包括: 包括苯并氮杂䓬、苯并二氮杂䓬和苯并环庚烯的那些-PCT 专利申请 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 97/34865、WO 99/15506, 和美国专利 6,159,964; 包括 dibenzpcyclopheptene 和 dibenzoxapine 的那些-PCT 专利申请 WO 97/01540、WO 98/30542、WO 99/11626、WO 99/15508, 和美国专利 6,008,213 和 6,069,158; 具有苯酚约束的那些-PCT 专利申请 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, 欧洲专利 EP 0820,988、EP 0820,991, 和美国专利 5,741,796、5,773,644、5,773,646、5,843,906、5,852,210、5,929,120、5,952,281、6,028,223 和 6,040,311; 具有单环约束的那些-PCT 专利申请 WO 99/26945、WO 99/30709、WO 99/30713、WO 99/31099、WO 99/59992、WO 00/00486、WO 00/09503, 欧洲专利 EP 0 796,855、EP 0 928,790、EP 0 928,793, 和美国专利 5,710,159、5,723,480、5,981,546、6,017,926 和 6,066,648; 和具有双环约束的那些-PCT 专利申请 WO98/23608、WO98/35949, 和 WO99/33798, 欧洲专利 EP 0 853,084, 和美国专利 5,760,028、5,919,792 和 5,925,655.

原称为组织蛋白酶 O2 的组织蛋白酶 K 为巯基蛋白酶, 其在 PCT 国际申请公开 WO 96/13523; 美国专利 5,501,969 和 5,736,357 中有所描述。半胱氨酸蛋白酶类, 具体地为组织蛋白酶, 牵涉多种疾病状况, 如肿瘤转移、炎症、关节炎和骨重新塑造. 在酸性 pH 条件下, 组织

蛋白酶可以降解 I 型胶原蛋白．组织蛋白酶抑制剂可以通过抑制胶原纤维的降解而抑制破坏骨的骨吸收，因此可用于治疗骨吸收疾病，如骨质疏松症．组织蛋白酶 K 抑制剂的非限制性例子可以在 PCT 国际公开 WO 01/49288 和 WO 01/77073 中找到．

已经发现称为"他汀类"的 HMG-CoA 还原酶抑制剂类的成员引起新骨的生长、代替骨质疏松症引起的骨质量损失(参见 The Wall Street Journal，Friday，December 3，1999，page B1)．因此，他汀类有希望用于治疗骨吸收．HMG-CoA 还原酶抑制剂的例子包括内酯化的或二羟基开放酸形式的他汀类及其可药用盐和酯，包括但不限于洛伐他汀(参见美国专利 4,342,767)；辛伐他汀 (参见美国专利 4,444,784)；二羟基开放酸形式的辛伐他汀，特别是其铵盐或钙盐；普伐他汀，特别是其钠盐 (参见美国专利 4,346,227)；氟伐他汀，特别是其钠盐 (参见美国专利 5,354,772)；阿托伐他汀，特别是其钙盐 (参见美国专利 5,273,995)；西立伐他汀，特别是其钠盐 (参见美国专利 5,177,080)；瑞舒伐他汀，又称为 ZD-4522 (参见美国专利 5,260,440)和匹伐他汀，又称为 NK-104；伊伐他汀；或尼伐他汀 (参见 PCT 国际申请公开 WO 97/23200)。

可将破骨细胞液泡 ATP 酶抑制剂，也称为质子泵抑制剂，与结构式 I 的 SARM 一起使用．已经报告说在破骨细胞的顶膜发现的质子 ATP 酶在骨吸收过程中起到重要的作用．因此，这种质子泵代表了用于设计潜在地可用于治疗和预防骨质疏松症和相关的新陈代谢病的骨吸收抑制剂的有吸引力的靶标[参见 C. Farina 等人，DDT，4: 163-172 (1999)]．

生血管因子 VEGF 已经表现出通过结合于破骨细胞上的它的受体而刺激分离的成熟兔破骨细胞的骨再吸收活性[参见 M. Nakagawa 等人，FEBS Letters，473: 161-164 (2000)]．因此，开发结合于破骨细胞受体如 KDR/Flk-1 和 Flt-1 的 VEGF 的拮抗剂可以提供治疗或预防骨吸收的另一种方法．

过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(PPARγ)的活化剂如噻唑烷二酮(TZD)在体外抑制破骨细胞样细胞形成和骨吸收．由 R. Okazaki 等人在 Endocrinology，140: 5060-5065 (1999)中报告的结果指出骨髓细胞的局部机制以及葡萄糖代谢作用的系统机制．PPARγ 活化剂的非限制

性例子包括格列萘类，例如曲格列酮、吡格列酮、罗格列酮和 BRL 49653。

也可将降钙素与结构式 I 的 SARM 一起使用。优选将降钙素用作 salmon 鼻喷剂 (Azra 等人，Calcitonin. 1996. 在 J. P. Bilezikian 等人，Ed.，Principles of Bone Biology，San Diego: Academic Press 中；和 Silverman，"Calcitonin"，Rheumatic Disease Clinics of North America，27: 187-196，2001)。

也可将蛋白激酶抑制剂与结构式 I 的 SARM 一起使用。激酶抑制剂包括在 WO 01/17562 中公开的那些，在一个实施方案中，激酶抑制剂选自 p38 的抑制剂。可用于本发明中的 p38 抑制剂的非限制性例子包括 SB 203580 [Badger 等人，J. Pharmacol. Exp. Ther.，279: 1453-1461 (1996)]。

骨代谢药为已知通过增加骨蛋白质基质的产生而建造骨的那些药物。这种骨代谢药包括例如甲状旁腺激素(PTH)及其片段，如天然存在的 PTH (1-84)、PTH (1-34)、其类似物、未加修饰的或具有取代基的，特别是甲状旁腺激素皮下注射剂。已经发现 PTH 增加成骨细胞(形成骨的细胞)的活性，从而促进新骨的合成(Modem Drug Discovery，Vol. 3，No. 8，2000)。可注射的重组形式的人 PTHForteo (特立帕肽)已经在美国得到管理当局批准用于骨质疏松症的治疗。

还可用于与本发明的 SARM 组合的是如 Gowen 等人在 J. Clin. Invest.，105 : 1595-604 (2000)所述的诱导 PTH 分泌的钙受体拮抗剂。

包括生长激素促泌剂、生长激素、生长激素释放激素等的另外的骨代谢药可用于与结构式 I 的化合物一起使用，用于治疗骨质疏松症。代表性的生长激素促泌剂在美国专利 3,239,345、4,036,979、4,411,890、5,206,235、5,283,241、5,284,841、5,310,737、5,317,017、5,374,721、5,430,144、5,434,261、5,438,136、5,494,919、5,494,920、5,492,916 和 5,536,716；欧洲专利公开中公开 0,144,230 和 0,513,974；PCT 专利公开 WO 94/07486、WO 94/08583、WO 94/11012；WO 94/13696、WO 94/19367、WO 95/03289、WO 95/03290、WO 95/09633、WO 95/11029、WO 95/12598、WO 95/13069、WO 95/14666、WO 95/16675、WO 95/16692、WO 95/17422、WO 95/17423、WO 95/34311 和 WO 96/02530；文章，Science. 260 1640-1643 (June 11，1993)；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)中有所描述。

胰岛素样生长因子(IGF)也可与结构式 I 的 SARM 一起使用。胰岛素样生长因子可选自胰岛素样生长因子 I，单独的或与 IGF 结合蛋白 3 和 IGF II 组合的[参见 Johannson 和 Rosen，"The IGFs as potential therapy for metabolic bone diseases"，1996，在 Bilezikian 等人，Ed.，Principles of Bone Biology. San Diego: Academic Press 中；和 Ghiron 等人，J. Bone Miner. Res. 10: 1844-1852 (1995)]。

骨形态发生蛋白(BMP)也可与结构式 I 的 SARM 一起使用。骨形态发生蛋白包括 BMP 2、3、5、6、7，以及相关的分子 TGFβ 和 GDF 5 [Rosen 等人，"Bone morphogenetic proteins"，1996。在 J. P. Bilezikian 等人，Ed.，Principles of Bone Biology，San Diego: Academic Press 中；和 Wang EA，Trends Biotechnol.，11: 379-383 (1993)]。

也可将 BMP 拮抗作用的抑制剂与结构式 I 的 SARM 一起使用。在一个实施方案中，BMP 拮抗剂抑制剂选自 BMP 拮抗剂 SOST、noggin、chordin、gremlin 和 dan 的抑制剂 [参见 Massague 和 Chen，"Controlling TGF-beta signaling"，Genes Dev.，14: 627-644，2000；Aspenberg 等人，J. Bone Miner. Res. 16: 497-500，2001；和 Brunkow 等人，Am. J. Hum. Genet. 68: 577-89 (2001)]。

本发明的组织选择性雄激素受体调节剂也可与多肽骨保护素组合，用于治疗与骨损失有关的状况，如骨质疏松症。骨保护素可以选自哺乳动物骨保护素和人骨保护素。作为肿瘤坏死因子受体超家族的成员的多肽骨保护素可用于治疗以骨损失为特征的骨疾病，例如骨质疏松症。参考美国专利 6,288,032。

也可将前列腺素衍生物与结构式 I 的 SARM 一起使用。前列腺素衍生物的非限制性代表例选自前列腺素受体 EP1、EP2、EP4、FP、IP 的激动剂及其衍生物[Pilbeam 等人，"Prostaglandins 和 bone metabolism"，1996。在 Bilezikian，等人，Ed. Principles of Bone Biology，San Diego: Academic Press; Weinreb 等人，Bone，28: 275-281 (2001)中]。

也可将成纤维细胞生长因子与结构式 I 的 SARM 一起使用。成纤

维细胞生长因子包括 aFGF、bFGF 和具有 FGF 活性的相关肽[Hurley Florkiewicz，"Fibroblast growth factor 和 vascular endothelial growth factor families"，1996．在 J. P. Bilezikian 等人，Ed. Principles of Bone Biology，San Diego: Academic Press 中]．

除骨吸收抑制剂和骨代谢药之外，还已知其它药物通过没有精确定义的机制有益于骨骼．这些药物可有利地与结构式 I 的 SARM 组合．

也可将维生素 D、维生素 D 衍生物和类似物与结构式 I 的 SARM 一起使用．维生素 D 和维生素 D 衍生物包括例如 D3 (胆钙化甾醇)、D_2 (麦角钙化甾醇)、25-OH-维生素 D_3、1α,25$(OH)_2$ 维生素 D_3、1α,-OH-维生素 D_2、二氢速甾醇、26,27-F6-1α,25$(OH)_2$ 维生素 D_3、19-去甲-1α,25$(OH)_2$ 维生素 D_3、22-氧杂钙三醇、卡泊三醇、1α，25$(OH)_2$-16-烯-23-炔-维生素 D_3 (Ro 23-7553)、EB1089、20-表-1α,25$(OH)_2$ 维生素 D_3、KH1060、ED71、1α,24(S)-$(OH)_2$ 维生素 D_3、1α,24(R)-$(OH)_2$ 维生素 D_3 [参见，Jones G.，"Pharmacological mechanisms of therapeutics: vitamin D 和 analogs"，1996．在 J. P. Bilezikian，等人，Ed. Principles of Bone Biology，San Diego: Academic Press 中]．

也可将维生素 K 和维生素 K 衍生物与结构式 I 的 SARM 一起使用．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 等人，J. Bone Miner. Res.，15: 515-521 (2000)]．

可将大豆异黄酮包括异丙氧黄酮(ipriflavone)与结构式 I 的 SARM 一起使用．

氟化物盐类，包括氟化钠(NaF)和氟磷酸单钠(MFP)也可与结构式 I 的 SARM 一起使用．也可将膳食用钙补充剂与结构式 I 的 SARM 一起使用．膳食用钙补充剂包括碳酸钙、柠檬酸钙和天然钙盐(Heaney. Calcium. 1996．在 J. P. Bilezikian 等人，Ed.，Principles of Bone Biology，San Diego: Academic Press 中)．

与结构式 I 的化合物组合使用时有利于骨骼的骨吸收抑制剂、骨代谢药和其它药物的日剂量范围为本领域中已知的那些．在这种组合中，通常，结构式 I 的 SARM 的日剂量范围为每名成年人每天约 0.01 到约 1000 mg，诸如例如，约 0.1 到约 200 mg/天．然而，由于组合使用的药物的增加的效力，可进行降低各种药物剂量的调整．

具体地，当使用双膦酸盐类时，约 2.5 到约 100 mg/天的剂量(根

据游离的双膦酸测量)适合于治疗，诸如例如 5 到 20 mg/天或约 10 mg/天。预防性地，应该使用约 2.5 到约 10 mg/天的剂量，特别是约 5 mg/天的剂量．为了减少副作用，期望将结构式 I 的化合物和双膦酸盐类每周给药一次．对于每周一次的给药，可以分别使用或以组合制剂形式使用每周约 15 mg 到约 700 mg 的双膦酸盐类和约 0.07 到约 7000 mg 的结构式 I 的化合物．结构式 I 的化合物可以有利地在控释递送装置中给药，特别是用于每周一次给药．

对于动脉粥样硬化、高胆固醇血症和高脂血症的治疗，结构式 I 的化合物可以有效地与一种或多种另外的活性剂组合给药．另外的活性剂或药物可以选自改变脂质的化合物如 HMG-CoA 还原酶抑制剂、具有其它药学活性的药物和同时具有改变脂质的作用和其它药学活性的药物．HMG-CoA 还原酶抑制剂的非限制性例子包括内酯化的或二羟基开放酸形式的他汀类及其可药用盐和酯，其包括但不限于洛伐他汀(参见美国专利 4,342,767)；辛伐他汀(参见美国专利 4,444,784)；二羟基开放酸的辛伐他汀，特别是其铵盐或钙盐；普伐他汀，特别是其钠盐(参见美国专利 4,346,227)；氟伐他汀，特别是其钠盐(参见美国专利 5,354,772)；阿托伐他汀，特别是其钙盐(参见美国专利 5,273,995)；西立伐他汀，特别是其钠盐(参见美国专利 5,177,080)；和尼伐他汀，也称为 NK-104 (参见 PCT 国际申请公开 WO 97/23200)．

可用于与结构式 I 的化合物组合的另外的活性剂包括但不限于 HMG-CoA 合酶抑制剂；角鲨烯环氧酶抑制剂；角鲨烯合酶抑制剂(也称为鲨烯合酶抑制剂)；酰基-辅酶 A :胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂，包括 ACAT-1 或 ACAT-2 的选择性抑制剂以及 ACAT-1 和-2 的双重抑制剂；微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制剂；普罗布考；烟酸；胆固醇吸收抑制剂，如 SCH-58235，也称为依泽替米贝和 1-(4-氟苯基)-3(R)-[3(S)-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)]-4(S)-(4-羟基苯基)-2-氮杂环丁酮，其在美国专利 5,767,115 和 5,846,966 中有所描述；胆汁酸多价螯合剂；LDL (低密度脂蛋白)受体诱导剂；血小板聚集抑制剂，例如糖蛋白 IIb/IIIa 纤维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(PPARγ)激动剂，包括通常称为格列蒸类的化合物，例如曲格列酮、吡格列酮和罗格列酮，和包括称为噻唑烷二酮的结构类别内的那些化合物以及噻唑烷二酮结构类别以外的那些 PPARγ 激动

剂；PPARα 激动剂，例如氯贝丁酯、非诺贝特(包括微粒化的非诺贝特)和吉非贝齐；双重 PPARα/γ 激动剂；维生素 B6(也称为吡哆醇)及其可药用盐如 HCl 盐；维生素 B12(也称为氰基钴胺素)；叶酸或其可药用盐或酯，如钠盐和甲基葡糖胺盐；抗氧化维生素，如维生素 C 和 E 和β 胡萝卜素；β 阻滞剂；血管紧张素 II 拮抗剂如氯沙坦；血管紧张素转化酶抑制剂，例如依那普利和卡托普利；钙通道阻滞剂，例如硝苯地平和地尔硫䓬；内皮素拮抗剂；增强 ABC1 基因表达的药物如 LXR 配体；双膦酸盐类化合物，如阿仑膦酸钠；和环氧化酶-2 抑制剂，如罗非昔布和塞来昔布，以及可用于治疗这些状况的其它药物。

当与结构式 I 的化合物组合使用时，HMG-CoA 还原酶抑制剂的日剂量范围相当于本领域中已知的那些。类似地，HMG-CoA 合酶抑制剂；角鲨烯环氧酶抑制剂；角鲨烯合酶抑制剂(也称为鲨烯合酶抑制剂)、酰基-辅酶 A :胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂，包括 ACAT-1 或 ACAT-2 的选择性抑制剂以及 ACAT-1 和-2 的双重抑制剂；微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制剂；普罗布考；烟酸；胆固醇吸收抑制剂，包括依泽替米贝；胆汁酸多价螯合剂；LDL(低密度脂蛋白)受体诱导剂；血小板聚集抑制剂，包括糖蛋白 IIb/IIIa 纤维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(PPARγ)激动剂；PPARα 激动剂；双重 PPARα/γ 激动剂；维生素 B6；维生素 B12；叶酸；抗氧化维生素；β-阻滞剂；血管紧张素 II 拮抗剂；血管紧张素转化酶抑制剂；钙通道阻滞剂；内皮素拮抗剂；增强 ABC1 基因表达的药物例如 LXR 配体；双膦酸盐类化合物；和环氧化酶-2 抑制剂的日剂量范围也相当于本领域中已知的那些，虽然由于与结构式 I 的化合物的组合作用，在组合给药时其剂量可以略微降低。

本发明的一个实施方案为用于实现哺乳动物中骨更新标识的方法，其包括给药治疗有效量的式 I 的化合物。骨更新标识的非限制性例子选自 I 型胶原蛋白的尿 C-端肽降解产物(CTX)、I 型胶原蛋白的尿 N-端肽交联(NTX)、骨钙蛋白(骨 G1a 蛋白质)、双能 X 射线吸收测量法(DXA)、骨特异性碱性磷酸酶(BSAP)、定量的超声(QUS)和脱氧吡啶酚(DPD)交联。

根据本发明的方法，组合中的单独组分可以分别地在治疗过程中的不同时间给药或以分开的形式或单一组合的形式同时给药。因此，

本发明应该理解为包括同时或交替治疗的所有这些方案，并且术语“给药”应该作以相应解释。应该理解，本发明的化合物与其它药物的组合范围可用于治疗由雄激素缺乏引起的或可以通过附加雄激素得以改善的疾病。

在描述本发明的化合物的制备中使用的缩写:

AcOH	乙酸
DHT	二氢睾酮
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMEM	Dulbecceo 改进的 eagle 培养基
DMSO	二甲基亚砜
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
EA	乙酸乙酯
EDC	1-(3-二甲基氨基丙基)3-乙基碳二亚胺 · HCl
EDTA	乙二胺四乙酸
EtOH	乙醇
Et_3N	三乙胺
FCS	胎牛血清
HEPES	(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸
HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
HPLC	高效液相色谱法
KHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钾
LCMS	液相色谱法/质谱法
LDA	二异丙基氨基锂
LG	离去基团
MeOH	甲醇
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
n-Bu4NI	四正丁基碘化铵
PMBCL	对甲氧基苄基氯
p-TosCl	对甲苯磺酰氯
Rt 或 rt	室温
TFA	三氟乙酸
TLC	薄层色谱法

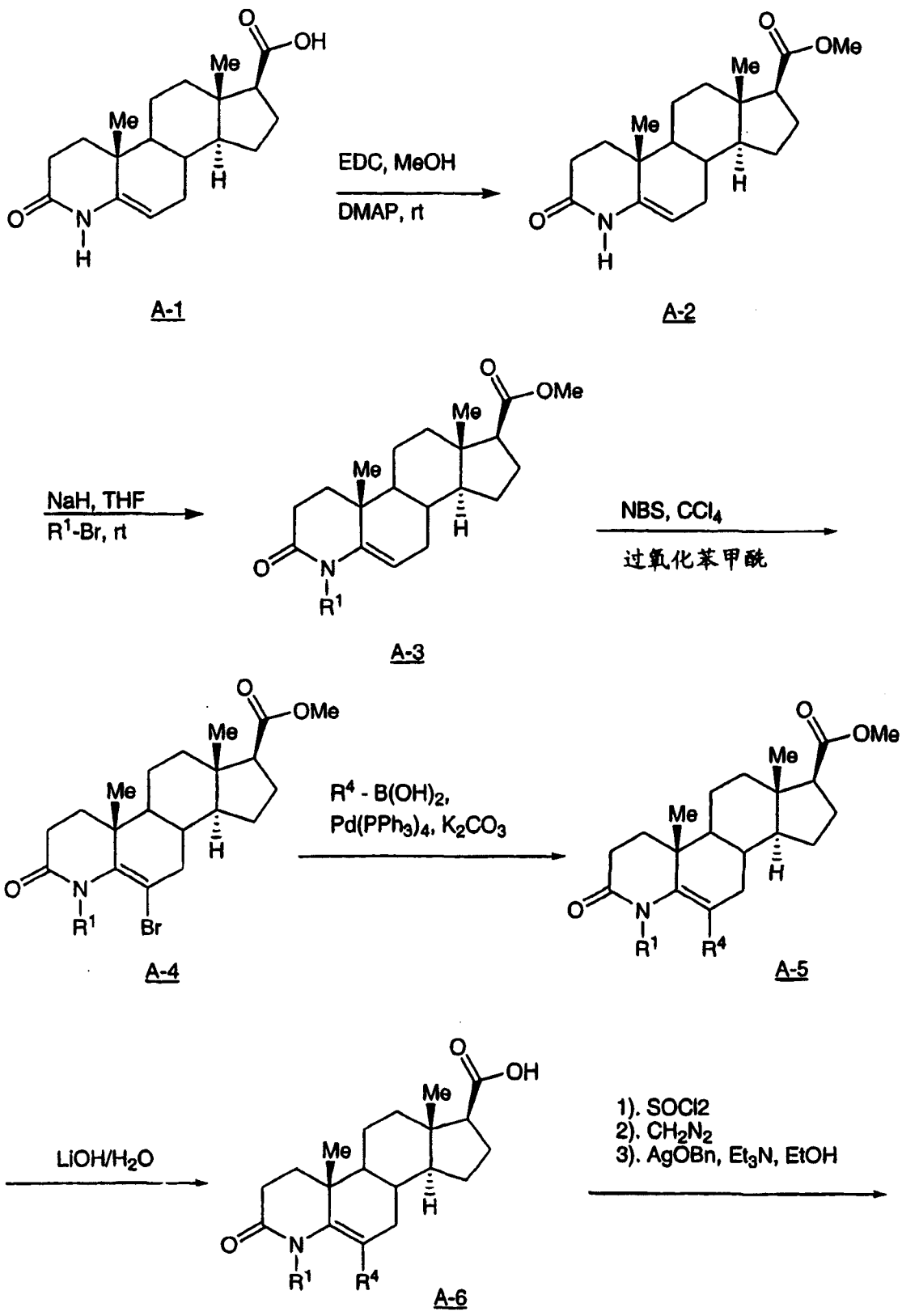
除了在文献中已知的或在实验方法中举例说明的其它标准操作之外，本发明的化合物可通过采用以下图解中所述的反应制备。因此，以下的说明性图解不受列举的化合物或用于说明性目的而使用的任何具体的取代基的限制。图解中所示的取代基编号不必须与用于权利要求中的那些相关，通常，为了简便，表示为单一取代基连接于化合物代替在如前定义的式 I 的定义下允许的多个取代基。

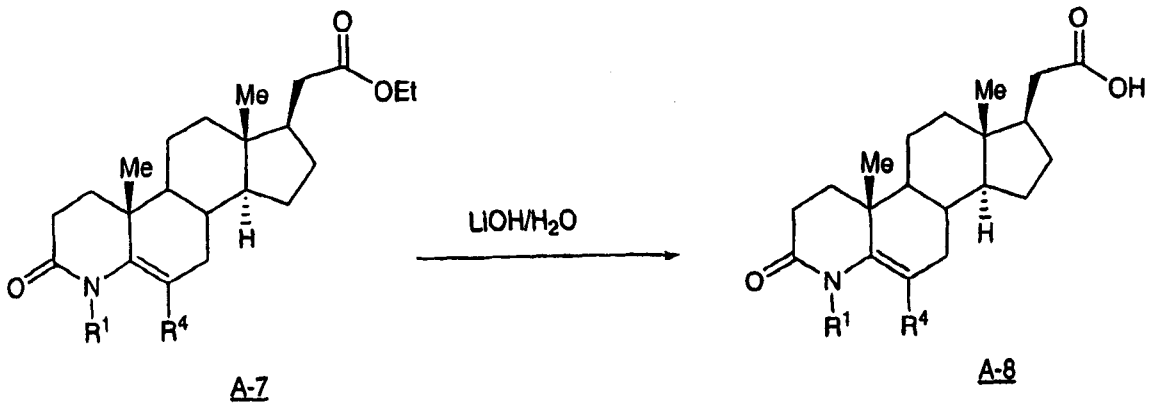
图解 A-E 提供生产式 I 的化合物的通用准则。图解 A 说明对在 4 和 5-位碳具有不饱和度、在 4-位氮具有取代基 R^1 和在 6-位碳具有取代基 R^4 的 4-氮杂甾体骨架的多种加成。图解 B 说明不饱和的 4-氮杂甾体化合物的氢化。图解 C 说明从化合物 A-5 开始的在 4-氮杂甾体骨架的碳 1 和 2 和碳 5-6 之间具有不饱和度的式 I 的化合物的通用合成。

图解 D 描述从化合物 A-5 开始的在 4-氮杂甾体骨架的碳 1 和 2 之间具有不饱和度的式 I 的化合物的通用合成。图解 E 提供在 4-氮杂甾体骨架的碳 1 和 2 之间具有不饱和度的式 I 布置 X 和 Y 取代基的通用图解。图解 E 中所示的利用离去基团连接 X 和 Y 的技术可以类似地应用于图解 A、B 和 C 中所述的多种其它的所述的不饱和的 4-氮杂甾体化合物。

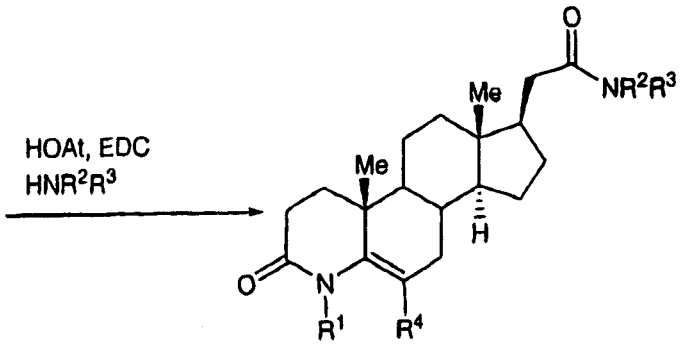
需要指出的是，在图解 E 中，具体的离去基团 LG 的选择当然取决于结合到核心结构上的具体的取代基类别而定。离去基团的选择和应用为合成有机化学领域中的一般实践惯例，这种信息是本领域技术人员容易得知的和能理解的。参见例如，Organic Synthesis，Smith，M，McGraw-Hill INC，1994，New York. ISBN 0-07-048716-2。

图解 A


OH
Me
Me
O
N
H
EDC, MeOH
DMAP, rt
OMe
A-1
A-2
NaH, THF
R1-Br, rt
NBS, CCl4
过氧化苯甲酰
R1
A-3
R4 - B(OH)2,
Pd(PPh3)4, K2CO3
Br
A-4
A-5
LiOH/H2O
1). SOCl2
2). CH2N2
3). AgOBn, Et3N, EtOH
R4
A-6

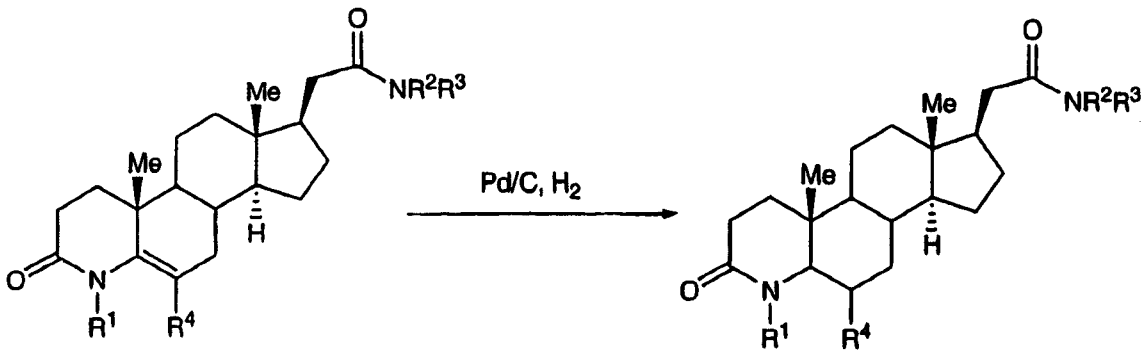

O
OEt
Me
Me
H
O
N
R1
R4
LiOH/H2O
O
OH
Me
Me
H
O
N
R1
R4

A-7 A-8


HOAt, EDC
HNR2R3
O
NR2R3
Me
Me
H
O
N
R1
R4

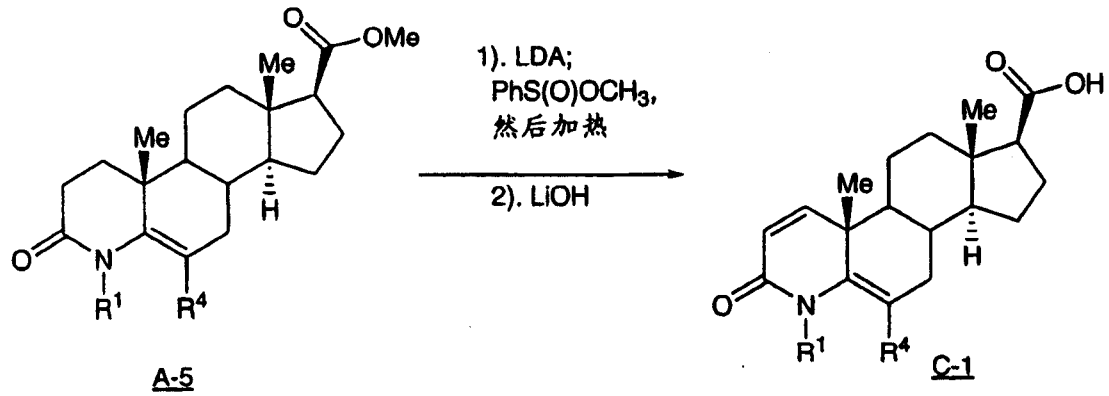
A-9

图解 B

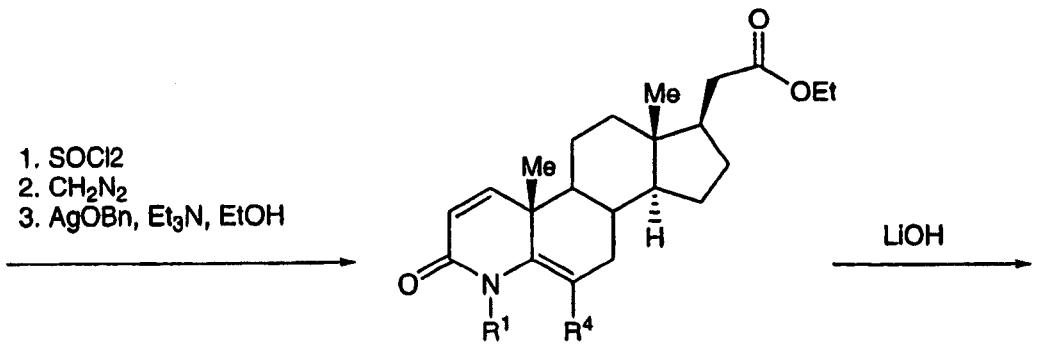


A-9 B-1

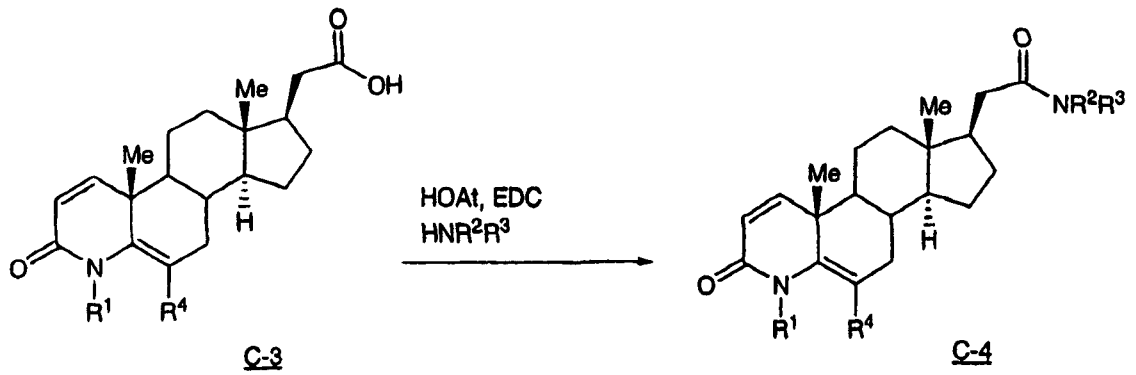
图解 C



A-5 C-1

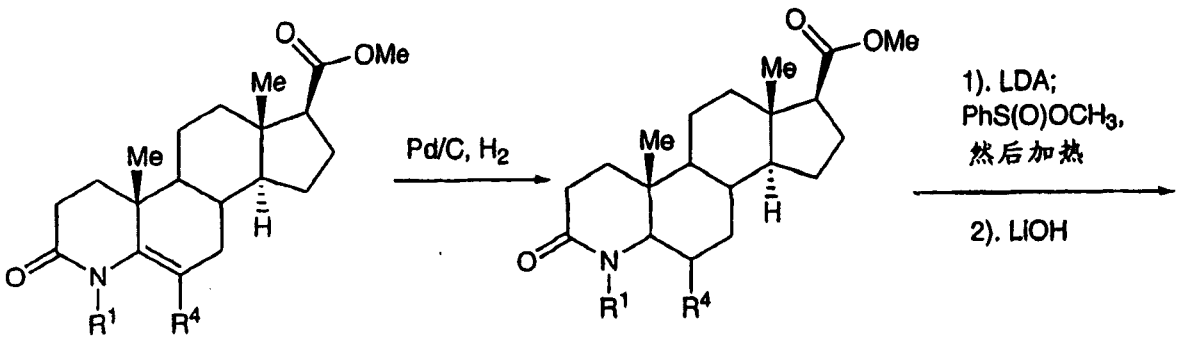


C-2

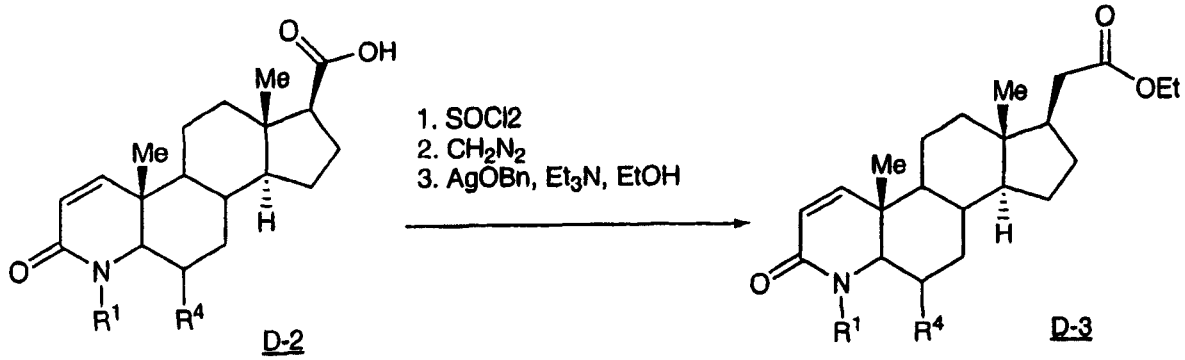


C-3 C-4

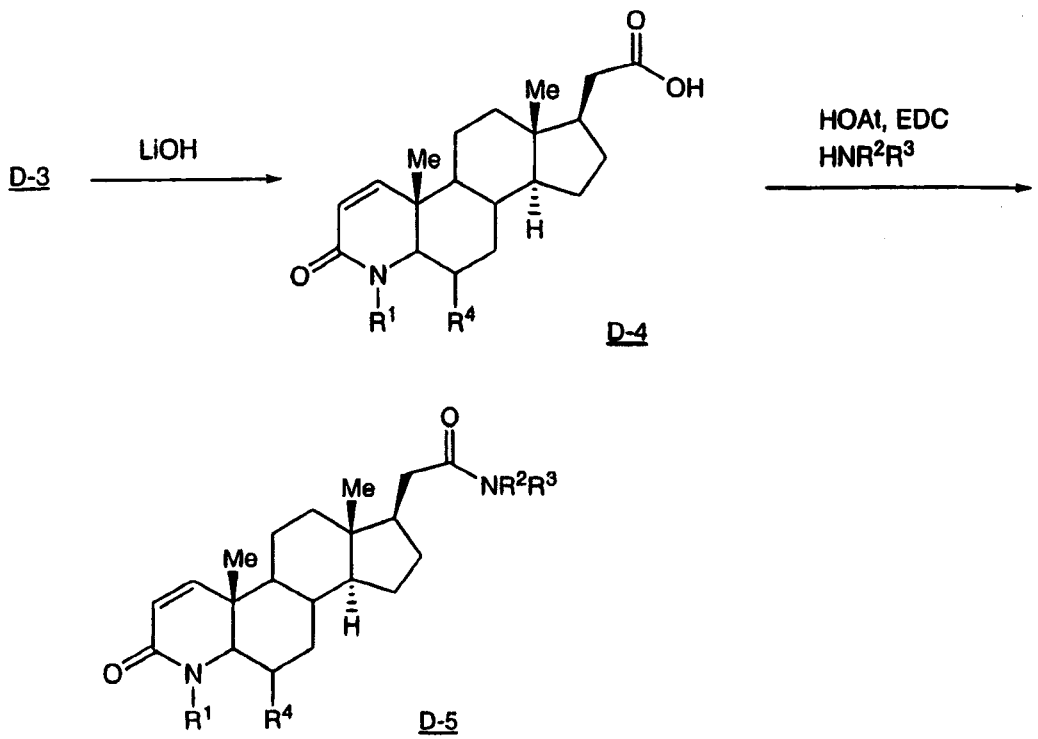
图解 D



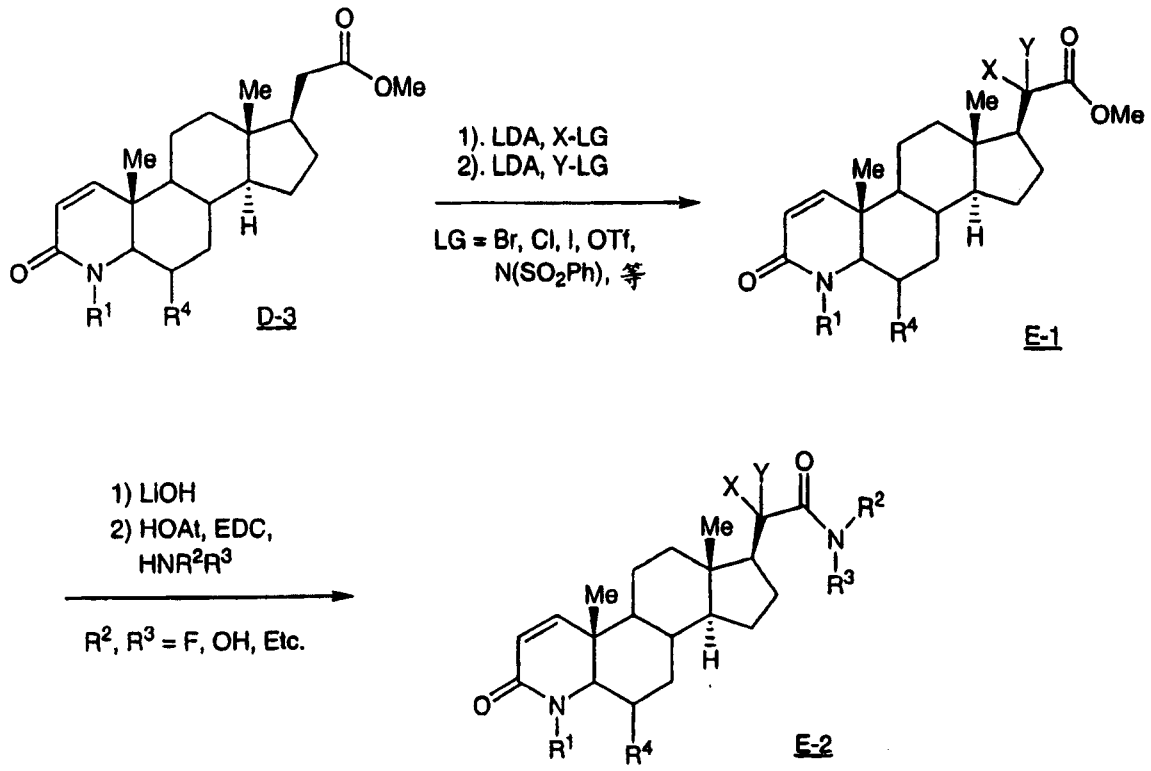
A-5 D-1



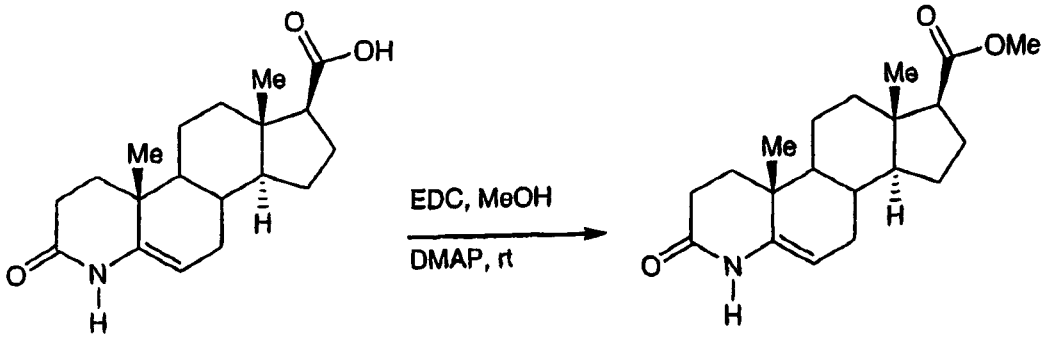
D-2 D-3


D-3
LiOH
HOAt, EDC
HNR2R3
D-4
D-5

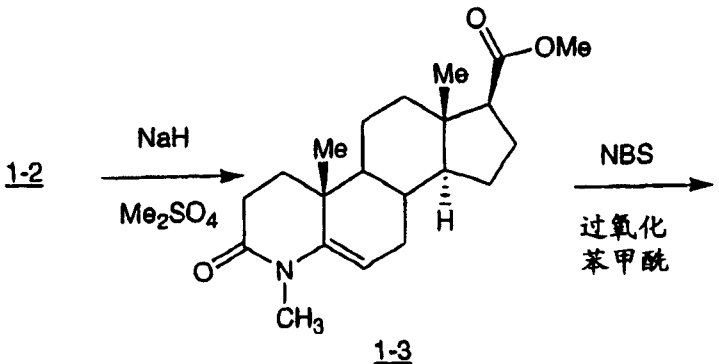
图解 E


D-3
1). LDA, X-LG
2). LDA, Y-LG
LG = Br, Cl, I, OTf,
N(SO2Ph), 等
E-1
1) LiOH
2) HOAt, EDC,
HNR2R3
R2, R3 = F, OH, Etc.
E-2

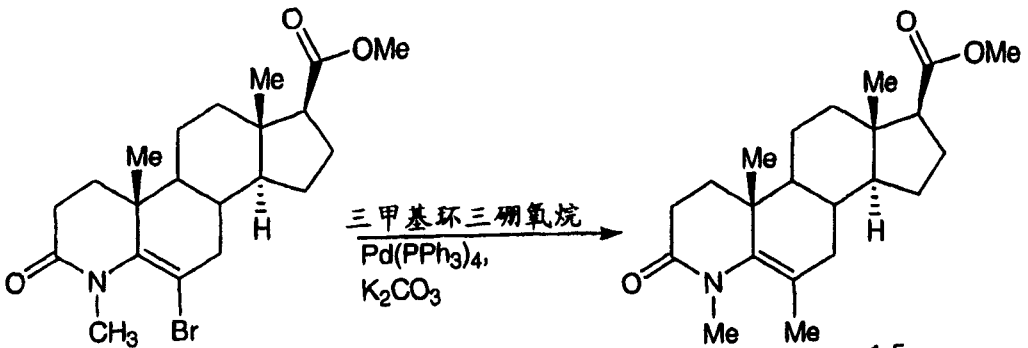
实施例 1



1-1 1-2

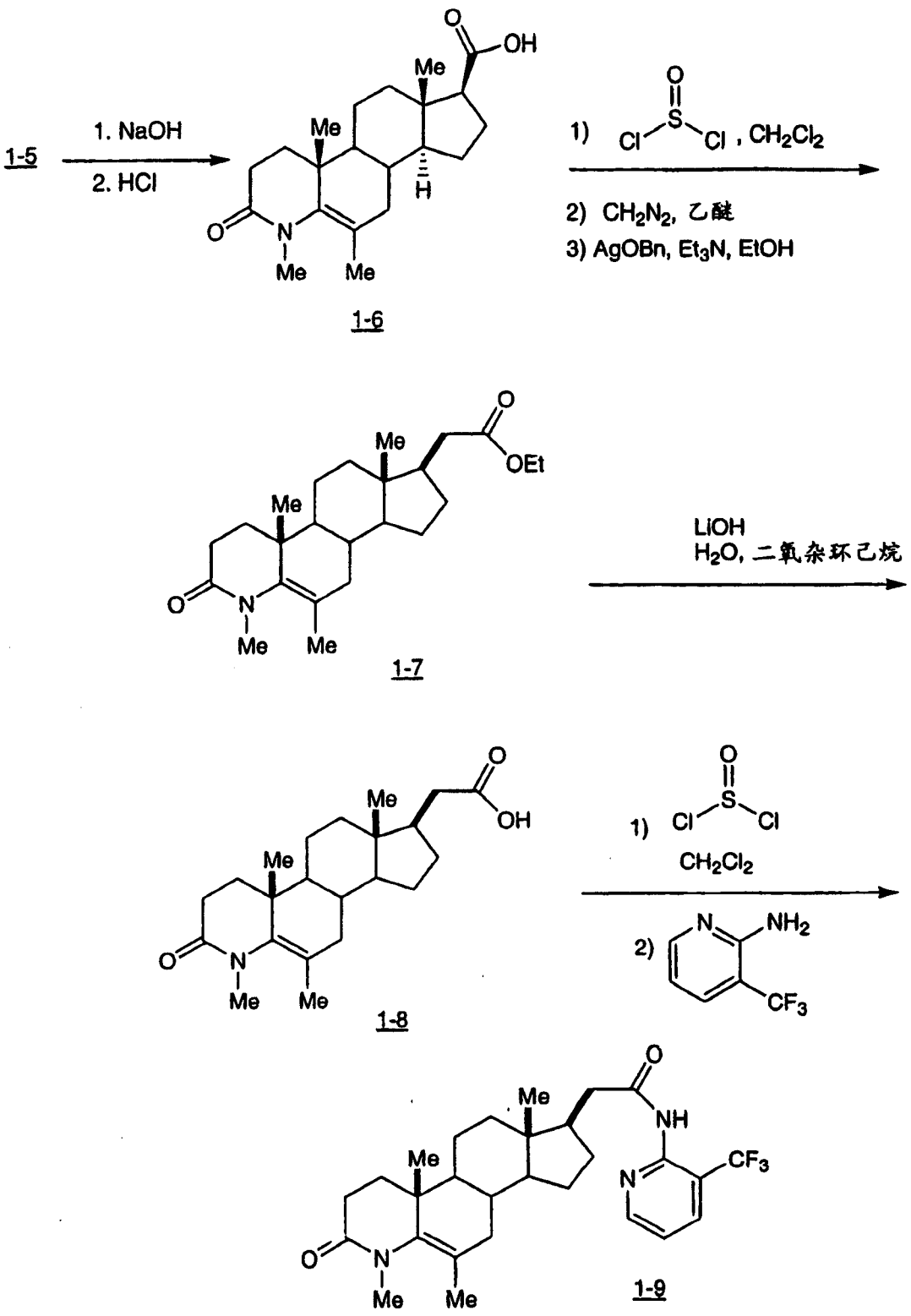


1-3



1-4 1-5

实施例1（续）



步骤A：3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸甲酯(1-2)

将 1-1(J. Med. Chem., 29: 2298-2315(1986))(50.0 g, 157.5 mmol), EDC · HCl(33.2 g, 173.3 mmol)和 DMAP(1.9 g, 15.8 mmol)在 MeOH(300 mL)中的混合物搅拌 24 小时. 将混合物浓缩并用水(1000 mL)稀释. 在过滤之后, 收集固体并干燥得到所需的产物 1-2, 为固体, 其不经进一步纯化用于步骤 B. MS, 计算值, M+H: 332.2, 实测值: 332.2.

步骤 B: 4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸甲酯(1-3)

向 1-2(7.0 g, 21.1 mmol)在 100 mL 干燥 THF 的悬浮液中逐渐加入 NaH(1.3 g, 32 mmol). 将反应混合物在 RT 搅拌 1 小时. 一次性加入 Me_2SO_4(10 mL). 将混合物搅拌过夜. 逐渐加入 MeOH(30 mL). 在搅拌 3 小时之后, 加入水(500 mL). 立即有固体沉淀出来. 在过滤之后, 将收集的固体溶解于氯仿, 用盐水洗涤并干燥($MgSO_4$). 在除去溶剂之后, 收集所需的产物 1-3, 为固体, 并且不经进一步纯化用于步骤 C. MS, 计算值, M+H: 346.2, 实测值: 346.3.

步骤 C: 6-溴-4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸甲酯(1-4)

向 1-3(11 g, 33 mmol)在 CCl_4(100 mL)的悬浮液中加入 NBS(6.2 g, 45 mmol)和过氧化苯甲酰(0.1 g, 0.5 mmol). 将反应混合物回流 4 小时. 将悬浮液冷却并过滤. 将滤液浓缩, 得到所需的产物 1-4, 其不经进一步纯化用于步骤 D. MS, 计算值, M+H: 424.1, 实测值: 424.2.

步骤 D: 4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸甲酯(1-5)

将 1-4(0.8 g, 1.8 mmol)、K_2CO_3(0.7 g, 5.3 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.2 g, 0.2 mmol)和三甲基环三硼氧烷(trimethylboroxine)(0.3 mL, 2.1 mmol)在 DMF(15 mL)中的混合物用氮气清洗 10 分钟. 然后将混合物在 100℃加热过夜. 将反应用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、然后用水(200 mL)淬灭. 将其用 EtOAc 提取三次. 将合并的有机层用水、盐水洗涤并干燥($MgSO_4$). 在除去溶剂之后, 残余物通过硅胶急骤色谱法纯化

(100% EtOAc 到 80% EtOAc/20%己烷)，得到所需的产物 1-5，为固体。MS，计算值，M+H：360.3，实测值：360.3。

步骤 E：4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸(1-6)

向 1-5(1.9 g，5.3 mmol)的 1,4-二氧杂环己烷(20 mL)溶液中加入含 NaOH(0.5 g)的 5 mL 水。将混合物回流过夜并用 3N HCl 酸化和用 50 mL 水稀释。将悬浮液用氯仿提取三次。将合并的有机层用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)并浓缩，得到所需的产物 1-6，为固体，其不经进一步纯化用于步骤 F。MS，计算值，M+H：347.2，实测值：346.3。

步骤 F：4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸乙酯(1-7)

向在 0℃搅拌的 4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸 1-6(10.0 g，28.9 mmol)的无水 CH_2C1_2(150 ml)溶液中加入无水 DMF(250 μl)和氯化亚砜(3.2 ml，43.4 mmol)。在 0℃搅拌 30 分钟之后，加入无水甲苯(50 ml)并将其在环境温度下在真空下除去。重复操作得到橙色油性固体。其间，向聚丙烯 Erlenmeyer 烧瓶中的-5℃的 1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍(21.3 g，144.7 mmol)在乙醚(175 ml)的悬浮液中缓慢加入冷的 40% KOH 水溶液(135 ml)。在-5℃搅拌 40 分钟之后，将二相的重氮甲烷混合物置于干冰/丙酮浴中直到水相凝固(40 分钟)。将深黄色的乙醚相过滤到冷(-70℃)的干燥聚丙烯 Erlenmeyer 烧瓶中。用冷(-70℃)的乙醚漂洗凝固层。将这个重氮甲烷溶液迅速地倾倒在-5℃的酰氯的无水 CH_2C1_2(200 ml)溶液中，并搅拌 1 小时。通过将氮气剧烈鼓泡到反应混合物中除去剩余的重氮甲烷，并在真空下在环境温度下除去溶剂，得到米色固体。将固体溶解于 EtOH(100 ml)中并将得到的溶液冷却到 0℃。加入 Et_3N(4.8 ml，34.7 mmol)和苯甲酸银(6.6 g，28.9 mmol)。发生剧烈的鼓泡。使暗褐色的混合物回温到环境温度并搅拌 2 小时。在真空下除去溶剂之后，将残余物在硅胶上纯化(100%己烷到 30% EtOAc/己烷)，得到标题化合物，为粘稠的黄色油状物。MS M+H：388.0。

步骤 G：4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸(1-8)

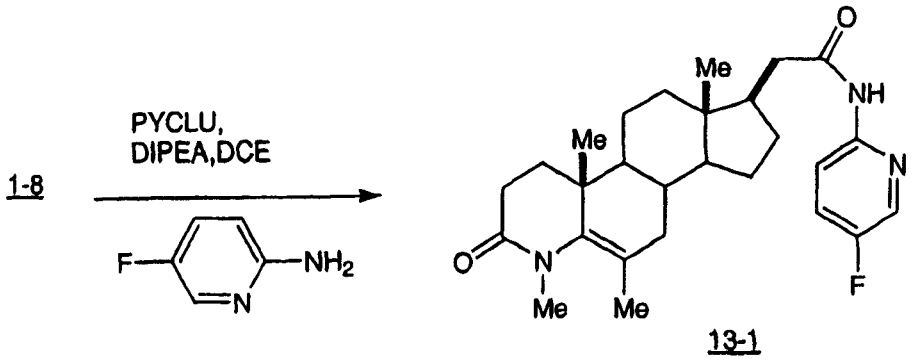
向在 0℃搅拌的 4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸乙酯 1-7(9.5 g, 24.5 mmol)在二氧杂环己烷(25 ml)和 MeOH(10 ml)的溶液中加入作为在 20 ml 水中的溶液的 LiOH(2.1 g, 49.0 mmol). 使混合物回温到环境温度. 在搅拌 2 小时之后, 选择性的水解完成. 将混合物用水(100 ml)稀释并用 EtOAc 提取. 水层用 3 N HCl 酸化到 pH =3-4. 将沉淀物过滤并用水洗. 在溶解于 $CHCl_3$、干燥($MgSO_4$)和在真空下除去溶剂之后, 得到标题化合物, 为白色固体. ^1H NMR($CDCl_3$) δ 0.64(s, 3H), 0.97(s, 3H), 1.05-1.39(m, 6H), 1.43-1.86(m, 12H), 1.97-2.28(m, 5H), 2.44(dd, 1H), 3.08(s, 3H). MS M+H: 360.0.

步骤 H: N-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺(1-9)

向在 0℃搅拌的 4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸 1-8(0.05 g, 0.14 mmol)的无水 CH_2Cl_2(1 ml)溶液中加入无水 DMF(15μl)和氯化亚砜(15 μl, 0.21 mmol). 使得到的溶液回温到环境温度并搅拌 1 小时. 加入无水甲苯(4 ml)并将其在真空下在环境温度下除去, 得到橙黄色油状物, 其溶解于无水 CH_2Cl_2(0.5ml)中. 加入 DIPEA(0.12 ml, 0.70 mmol)、DMAP(0.002 g, 0.014 mmol)和 2-氨基-6-三氟甲基吡啶(0.07 g, 0.42 mmol). 将混合物在微波反应器中在 120℃下加热 10 分钟. 在真空下除去溶剂之后, 将残余物在反相硅胶上纯化(5% CH_3CN/95% H_2O(含 0.1% TFA)到 80% CH_3CN/10% 95% H_2O(含 0.1% TFA)), 得到标题化合物, 为黄色油状物. MS, 计算值, M+H: 504.2833, 实测值: 504.2823.

表 1 中的实施例 2 到 12 可以按与化合物 1-9 类似的方式制备, 但是使用适当的胺以产生最终的所需产物.

实施例 13



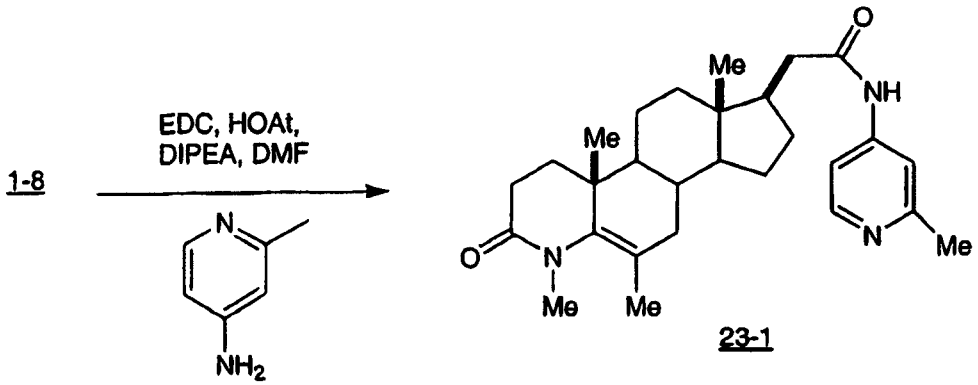
13-1

步骤 A: N-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺(13-1)

向在烘干的微波管中的含 4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸 1-8(0.05g, 0.14 mmol)的无水二氯乙烷(2 ml)中加入 PYCLU(0.07 g, 0.21mmol). 将混合物盖上盖子并在环境温度搅拌 5 分钟. 加入 DIPEA(0.12 ml, 0.70 mmol)和 2-氨基-5-氟吡啶(0.05 g, 0.42 mmol)并将混合物在微波反应器中在 180℃下加热 10 分钟. 在真空下除去溶剂之后, 将残余物在反相 HPLC 上纯化(在 10 分钟内, 从 35% CH_3CN/65% H_2O 到 95% CH_3CN/5% H_2O), 得到标题化合物, 为米色固体. MS M+H: 454.0.

表 1 中的实施例 14-22 可以按与化合物 13-1 类似的方式制备, 但是使用适当的胺以产生最终的所需产物.

实施例 23



23-1

步骤 A: N-(2-甲基吡啶-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄

甾-5-烯-17β-乙酰胺(23-1)

向搅拌的 4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸(1-8)(5.0 g，13.9 mmol)的无水 DMF(5 ml)溶液中加入 EDC(5.3 g，27.8 mmol)、HOAt(2.8 g，20.9 mmol)、DIPEA(12.1 ml，69.5 mmol)和 4-氨基-2-甲基吡啶(3.0 g，27.8 mmol)。将得到的橙色混合物在 100℃加热 3 小时并在真空下除去溶剂。将褐色残余物在饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和 $CHCl_3$ 之间分配。水层用 $CHC1_3$ 提取并将有机层合并。将有机层用水和盐水洗涤。在干燥($MgSO_4$)并在真空下除去溶剂之后得到橙色油状物。在硅胶上纯化(100% $CHCl_3$ 到 20% MeOH/$CHC1_3$)，得到标题化合物，为橙色固体。^1H NMR($CDCl_3$) δ 0.68(s，3H)，0.98(s，3H)，1.07-1.28(m，4H)，1.35-1.42(m，1H)，1.45-1.69(m，10H)，1.73-1.82(m，2H)，1.89-1.95(m，1H)，2.00-2.10(m，2H)，2.15-2.28(m，2H)，2.48-2.53(m，4H)，3.09(s，3H)，7.23(dd，1H)，7.35(d，1H)，7.42(s，1H)，8.38(d，1H)。MS，计算值，M+H：450.3115，实测值：450.3115。

表 1 中的实施例 24-34 可以按与化合物 23-1 类似的方式制备，但是使用适当的胺以产生最终的所需产物。

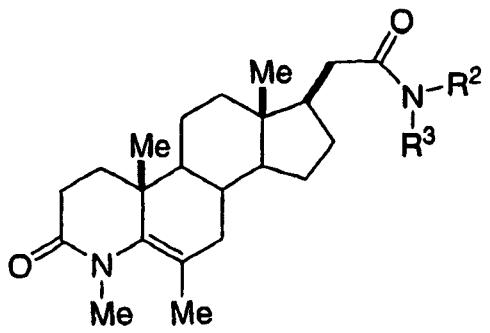
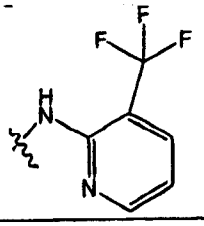
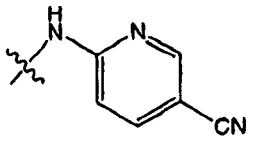
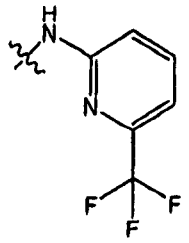
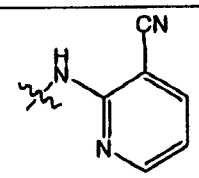
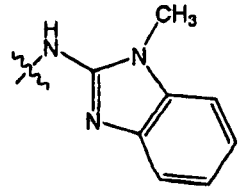
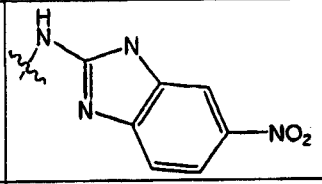
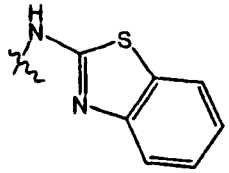
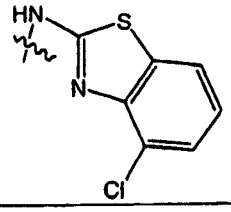
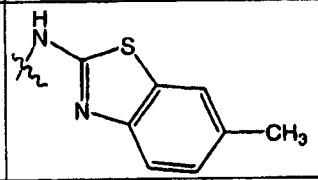
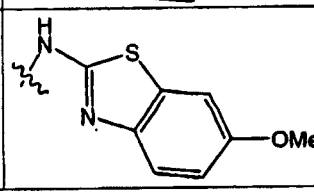
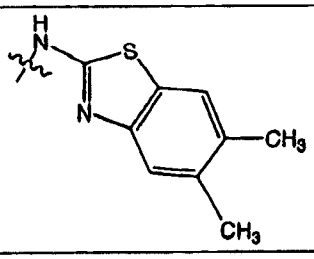
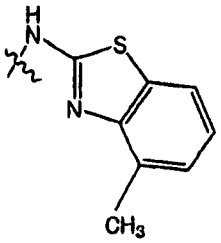
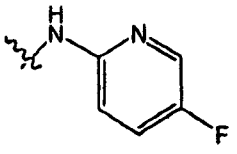
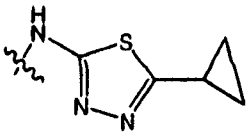
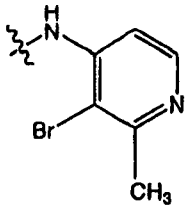
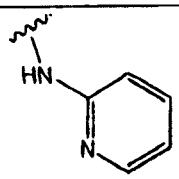
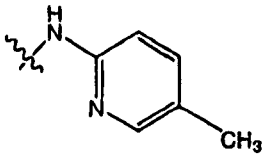
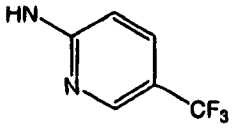
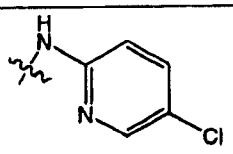
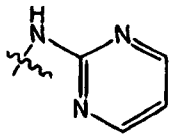
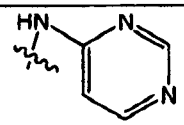
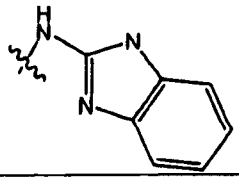
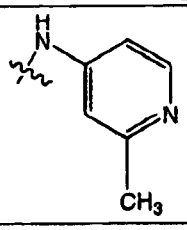
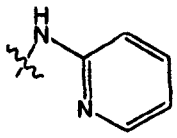
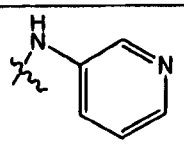
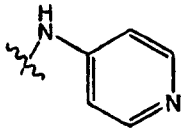
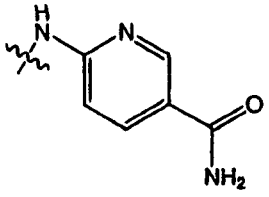
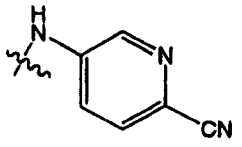
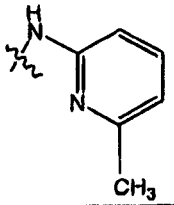


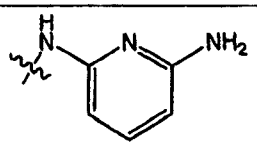
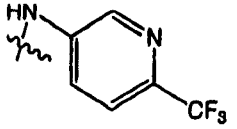
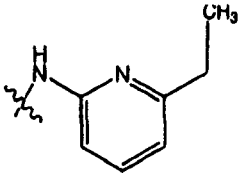
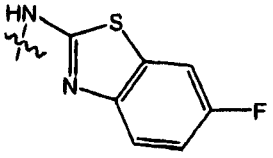
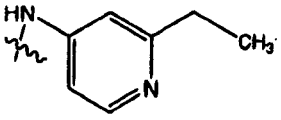
表 1

实施例	NR^2R^3	命名	质谱测量值 [M+H]
1		N-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	504.2823

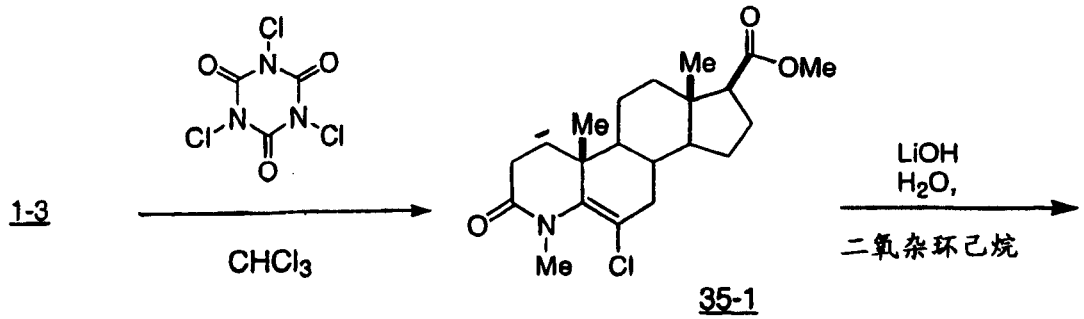
2		N-(5-氰基吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	461.1
3		N-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	504.2823
4		N-[3-氰基-吡啶-2-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	461.2921
5		N-(3-甲基-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	489.3216
6		N-(5-硝基-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	520.2944
7		N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	492.2676
8		N-(4-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	526.2289
9		N-(6-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	506.2832
10		N-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	522.2766

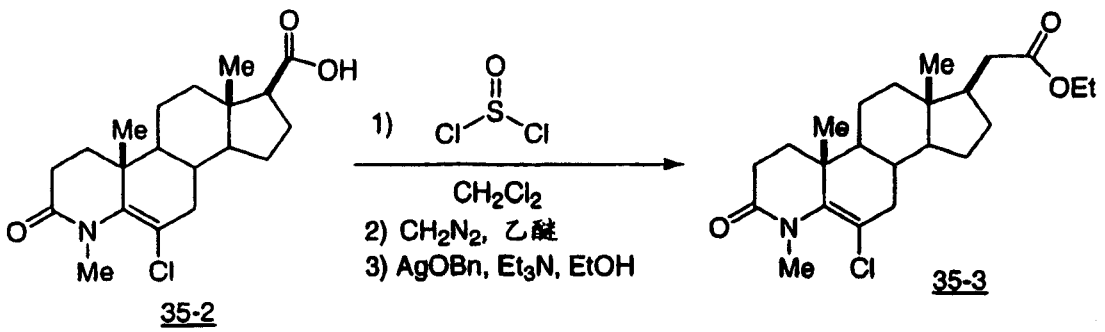
11		N-(5,6-二甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	503.3405
12		N-(4-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	506.2834
13		N-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	454.0
14		N-(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	483.2794
15		N-(2-甲基-3-溴-吡啶-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	530.33
16		N,N-甲基(吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	450.1
17		N-(5-甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	450.0
18		N-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	504.39
19		N-(5-氯吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	470.36

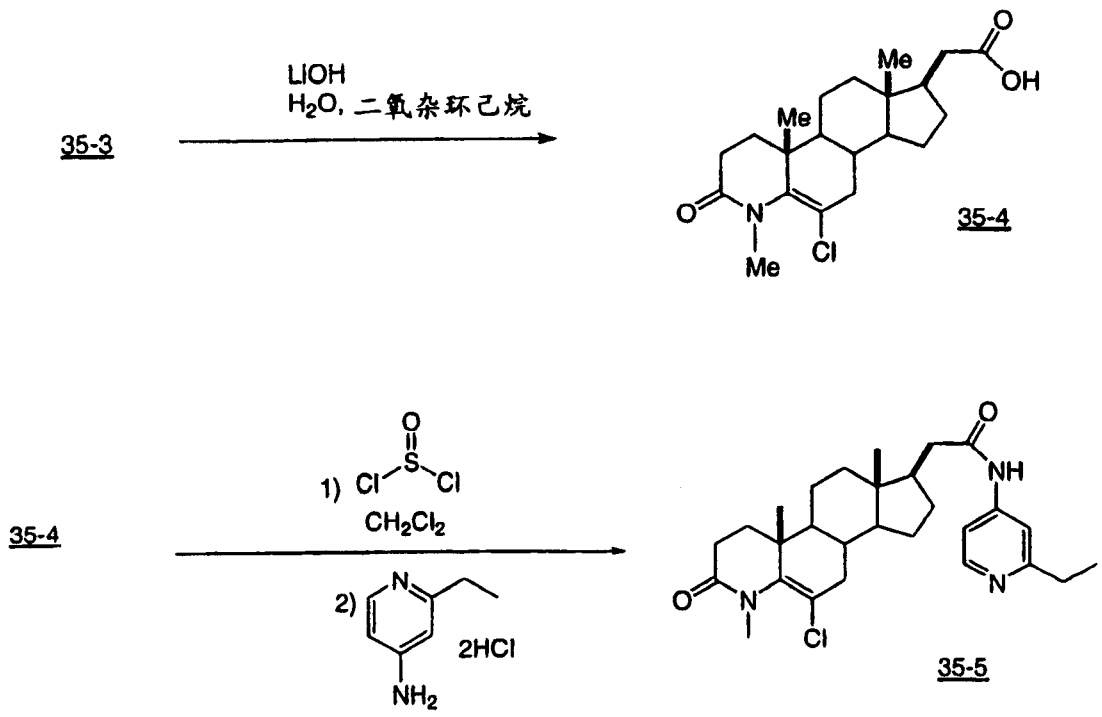
20		N-(1,3-嘧啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	437.1
21		N-(1,3-吡嗪-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	437.1
22		N-(苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	475.1
23		N-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	450.3115
24		N-(吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	436.2958
25		N-(吡啶-3-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	436.2947
26		N-(吡啶-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	436.2951
27		N-[(3-羧酰胺基)-吡啶-6-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	479.3046
28		N-(6-氰基吡啶-3-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	461.2901
29		N-(6-甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	450.3117

30		N-(6-氨基吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	451.3069
31		N-[(6-三氟甲基)-吡啶-3-基]-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	504.2833
32		N-(6-乙基吡啶-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	464.3274
33		N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	510.2572
34		N-(2-乙基吡啶-4-基)-4-甲基-6-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	464.1

实施例 35







步骤 A: 4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸乙酯(35-1)

向搅拌的 4-甲基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸甲酯(1-3)(10.0 g, 30.2 mmol)的 $CHC1_3$(250 ml)溶液中加入三氯异氰脲酸(2.3 g, 9.9 mmol). 将得到的溶液在环境温度搅拌 18 小时. 将混合物在乙酸乙酯和水之间分配. 将有机层用 10% $KHSO_4$ 水溶液、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和饱和盐水溶液洗涤. 在干燥($MgSO_4$)和在真空下除去溶剂之后, 得到标题化合物, 为浅黄色固体. ^1H NMR($CDC1_3$) δ 0.72(s, 3H), 1.13-1.40(m, 5H), 1.41-1.80(m, 5H), 1.81-2.09(m, 5H), 2.10-2.28(m, 1H), 2.29-2.56(m, 3H), 3.68(s, 3H). MS M+H: 379.9.

步骤 B: 4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸(35-2)

向搅拌的 4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸乙酯(35-1)(1.0 g, 2.7 mmol)的二氧杂环己烷(5 ml)溶液中加入作为在 5 ml 水中的溶液的氢氧化锂(0.3 g, 8.1 mmol). 将得到的混合物在 50℃加热 18 小时. 在真空下除去二氧杂环己烷并用 3 N HCl 调节 pH 到 3-4. 将沉淀的固体过滤并用水洗. 在用甲苯共沸脱水干燥之后, 得到标题化合物, 为白色固体. ^1H NMR(CD_3OD) δ 0.76(s, 3H), 1.06(s, 3H),

1.07-1.44(m，5H)，1.46-1.60(m，3H)，1.64-2.04(m，5H)，2.08-2.25(m，4H)，2.30-2.53(m，5H)。MS M+H：366.2。

步骤 C：4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸乙酯(35-3)

向在 0℃搅拌的 4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸(35-2)(10.0 g，27.3 mmol)的无水 CH_2C1_2(150 ml)溶液中加入无水 DMF(250 μl)和氯化亚砜(3.0 ml，41.0 mmol)。在 0℃搅拌 30 分钟之后，加入无水甲苯(50 ml)并将其在环境温度下在真空下除去。重复该浓缩操作得到橙色油性固体。其间，向在聚丙烯 Erlenmeyer 烧瓶中的-5℃的 1-甲基-3-硝基-1-亚硝基脲(20.1g，136.7 mmol)在乙醚(175 ml)中的悬浮液中缓慢加入冷的 40%KOH 水溶液(135 ml)。在-5℃搅拌 40 分钟之后，将二相的重氮甲烷混合物置于干冰/丙酮浴中直到水相凝固(40 分钟)。将深黄色的乙醚相过滤到冷(-70℃)的干燥聚丙烯 Erlenmeyer 烧瓶中。将凝固层用冷(-70℃)的乙醚漂洗。将重氮甲烷溶液迅速地倾倒在-5℃的酰氯的无水 CH_2C1_2(200 ml)溶液中，并搅拌 1 小时。通过将氮气剧烈鼓泡到反应混合物中除去剩余的重氮甲烷，并在真空下在环境温度下除去溶剂，得到米色固体。将固体溶解于 EtOH(100 ml)中。将得到的溶液冷却到 0℃。加入 Et_3N(4.6 ml，32.8 mmol)和苯甲酸银(6.3g，27.3 mmol)。发生剧烈的鼓泡。使暗褐色的混合物回温到环境温度。在环境温度搅拌 2 小时之后，在真空下除去乙醇。残余物在硅胶上纯化(100%己烷到 30% EtOAc/己烷)，得到标题化合物，为粘稠的黄色油状物。^1H NMR($CDCl_3$)δ 0.65(s，3H)，1.04(s，3H)，1.08-1.16(m，1H)，1.16-1.29(m，4H)，1.32-1.39(m，1H)，1.45-1.55(m，1H)，1.57-1.61(m，7H)，1.62-1.74(m，3H)，1.81-1.87(m，1H)，1.94-2.02(m，1H)，2.05-2.18(m，2H)，2.21-2.46(m，3H)，3.20(s，3H)，4.13(q，2H)。MS M+H：408.0。

步骤 D：4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸(35-4)

向在 0℃搅拌的 4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸 乙酯(35-3)(7.7g，18.8 mmol)在二氧杂环己烷(25 ml)和 MeOH(10 ml)中的溶液中加入作为在 20 ml 水中的溶液的 LiOH(1.6g，37.5 mmol)。

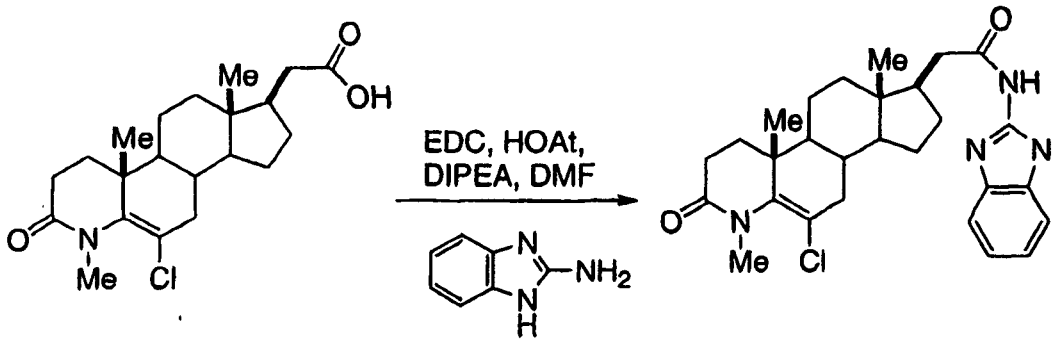
使混合物回温到环境温度。在环境温度搅拌 2.0 小时之后，选择性的水解完成。将混合物用 100 ml 水稀释并用 EtOAc 提取。水层用 3 N HCl 酸化到 pH =3-4。将沉淀物过滤并用水洗。在溶解于 $CHC1_3$、干燥($MgSO_4$)和在真空下除去溶剂之后，得到标题化合物，为白色固体。^1H NMR(CD_3OD)δ 0.70(s，3H)，1.15-1.21(m，2H)，1.24-1.46(m，3H)；1.53-1.61(m，2H)，1.64-1.70(m，1H)，1.72-1.80(m，2H)，1.81-1.87(m，2H)，1.92-2.04(m，3H)，2.08-2.18(m，2H)，2.22-2.26(m，2H)，2.35-2.48(m，2H)，3.18(s，3H)。MS M+H：380.0。

步骤 E：N-(2-乙基吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺(35-5)

向在 0℃搅拌的 4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸(35-4)(0.10g，0.26mmol)的无水 CH_2Cl_2(1 ml)溶液中加入无水 DMF(15 μl)和氯化亚砜(30 μl，0.40 mmol)。将得到的溶液回温到环境温度并搅拌 1 小时。加入无水甲苯(4 ml)并将其在真空下在环境温度下除去，得到橙色油状物，其溶解于无水 CH_2C1_2(0.5 ml)中。加入 DIPEA(0.23 ml，1.32 mmol)、DMAP(0.003 g，0.03 mmol)和 4-氨基-2-乙基吡啶盐酸盐(0.08 g，0.40 mmol)并将混合物在微波反应器中在 120℃下加热 10 分钟。在真空下除去 CH_2Cl_2，并将残余物在反相硅胶上纯化(5% CH_3CN/95% H_2O(含 0.1% TFA)到 80% CH_3CN/10% 95% H_2O(含 0.1% TFA))，得到标题化合物，为黄色油状物。^1H NMR($CDC1_3$)δ 0.67(s，3H)，1.04(s，3H)，1.14-1.29(m，5H)，1.37(t，3H)，1.41-1.75(m，6H)，1.81-1.86(m，1H)，1.91-2.04(m，2H)，2.09(dd，1H)，2.21-2.30(m，1H)，2.31-2.46(m，3H)，2.60-2.64(m，1H)，2.96(q，2H)，7.76(s，1H)，8.23(s，1H)，8.31(s，1H)。MS，计算值，M+H：484.2726，实测值：484.2709。

表 2 中的实施例 36-55 可以按与化合物 35-5 类似的方式制备，但是使用适当的胺以产生最终的所需产物。

实施例 56



35-4 56-1

N-(苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺(56-1)

向搅拌的 4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸(35-4)(0.25 g, 0.70 mmol)的 2 ml 无水 DMF 溶液中加入 EDC(0.27 g, 1.39 mmol)、HOAt(0.14 g, 1.04 mmol)、DIPEA(0.61 ml, 3.48 mmol)和 2-氨基苯并咪唑(0.28 g, 2.09 mmol). 将得到的混合物在微波反应器中在 100℃下加热 20 分钟. 将粗反应混合物在反相硅胶上纯化(在 7 分钟内, 从 0% CH_3CN/100% H_2O 到 50%CH_3CN/50% H_2O, 然后在 50%CH_3CN/50% H_2O 维持 5 分钟), 得到标题化合物, 为米色固体. MS, 计算值, M+H: 495.2522, 实测值: 495.2534.

表 2 中的实施例 57-59 可以按与化合物 56-1 类似的方式制备, 但是使用适当的胺以产生最终的所需产物.

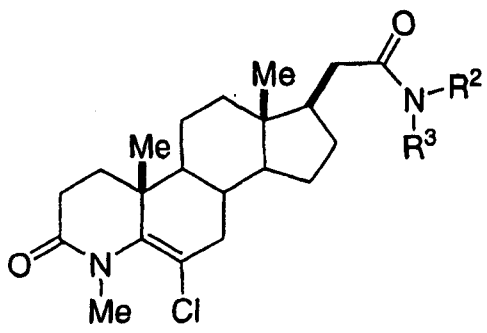
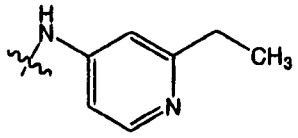
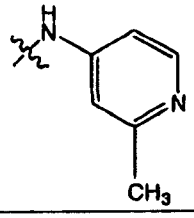
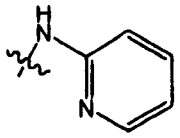
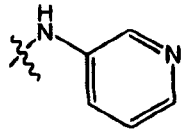
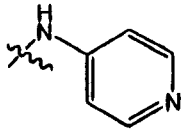
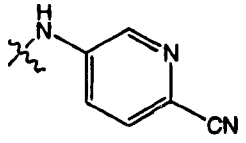
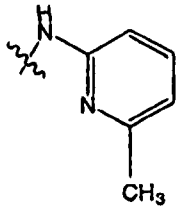
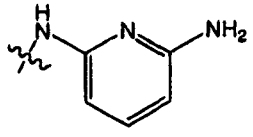
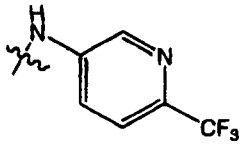
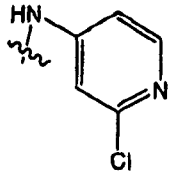
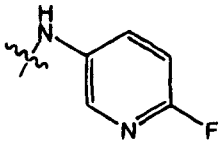
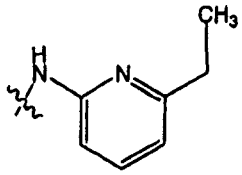
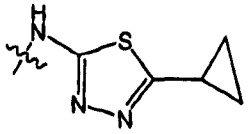
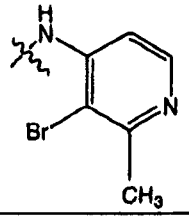
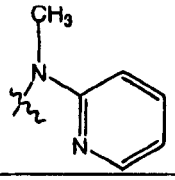
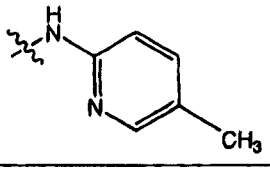
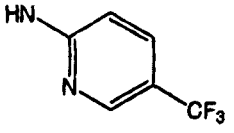
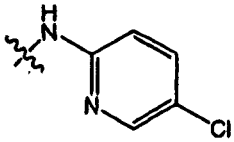
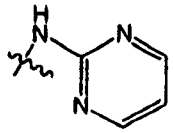
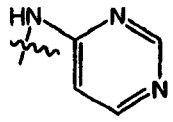
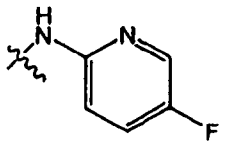
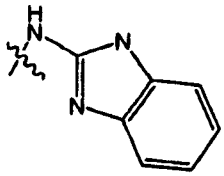
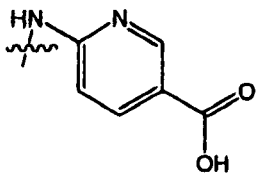
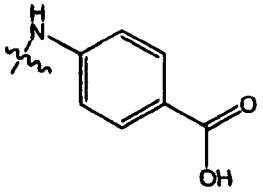
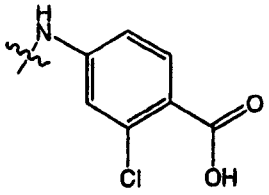


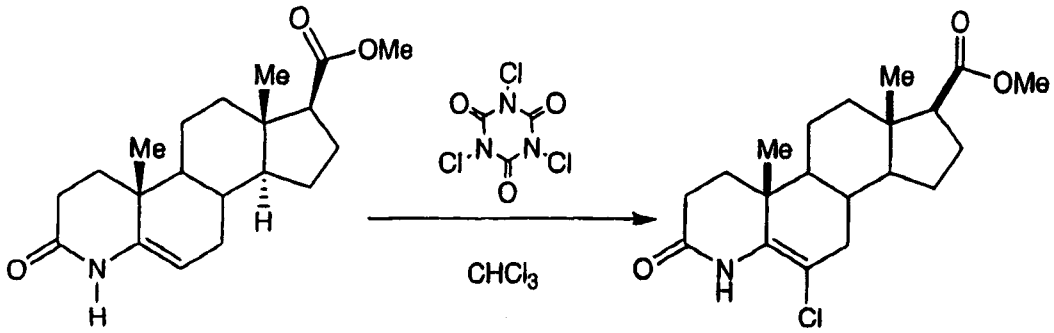
表 2

实施例	NR^2R^3	命名	质谱测量值 [M+H]
35		N-(2-乙基吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	484.2709
36		N-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	470.2598
37		N-(吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	456.2446
38		N-(吡啶-3-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	456.2418
39		N-(吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	456.2448
40		N-(6-氰基吡啶-3-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	481.2398
41		N-(6-甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	470.2595
42		N-(6-氨基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	471.2548

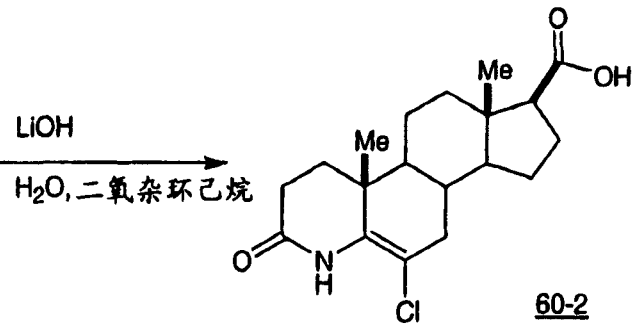
43		N-[(6-三氟甲基)-吡啶-3-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	524.2295
44		N-(2-氯-吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	490.2024
45		N-(5-氟-吡啶-3-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	474.234
46		N-(6-乙基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	484.2739
47		N-(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	503.2256
48		N-(2-甲基-3-溴-吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	548.1694
49		N,N-甲基(吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	470.2576
50		N-(5-甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	470.256
51		N-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	524.2289
52		N-(5-氯吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	490.2031

53		N-(1,3-嘧啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	457.2382
54		N-(1,3-吡嗪-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	457.2382
55		N-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	474.2334
56		N-(苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	495.2534
57		N-[(5-羧基)-吡啶-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	500.2311
58		N-[(4-羧基)苯基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	499.239
59		N-[(4-羧基-3-氯)苯基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	533.1997

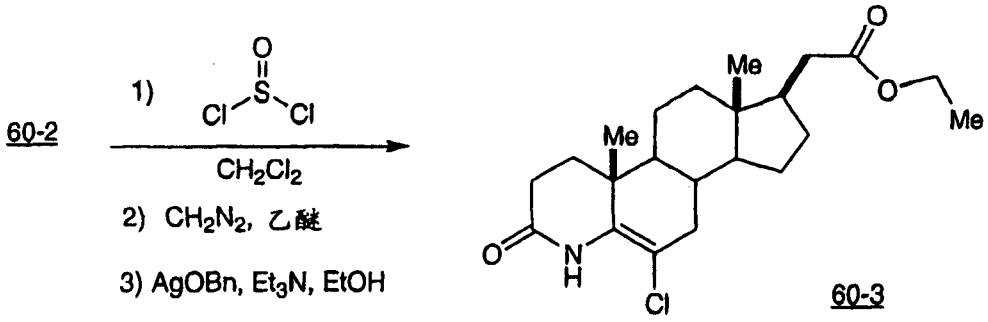
实施例 60



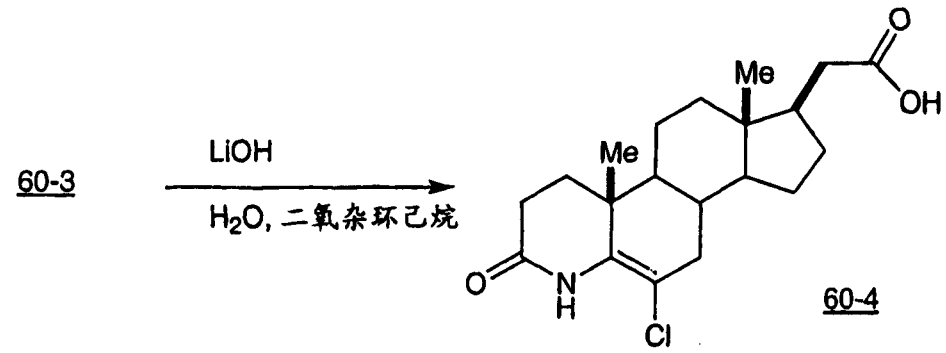
1-2 60-1



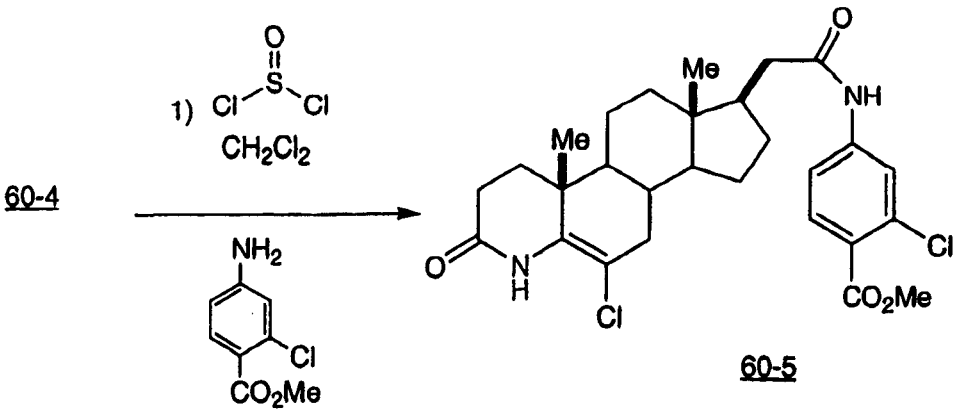
60-2



60-3



60-4



步骤 A: 6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸乙酯(60-1)

向搅拌的 3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸甲酯(1-2)(50.0 g, 150.9 mmol)的 $CHCl_3$(1 L)溶液中加入三氯异氰脲酸(11.6 g, 49.8 mmol). 将得到的溶液在环境温度搅拌 18 小时. 将混合物在乙酸乙酯和水之间分配. 有机层用 10%盐水溶液洗涤并干燥($MgSO_4$). 在真空下除去溶剂, 得到标题化合物, 为黄色固体. ^1H NMR($CDCl_3$)δ 0.7(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.17-1.37(m, 7H), 1.40-1.67(m, 4H), 1.70-1.76(m, 1H), 1.77-1.90(m, 2H), 1.91-1.98(m, 1H), 2.09-2.23(m, 2H), 2.37-2.44(m, 2H), 2.45-2.56(m, 2H), 3.68(m, 3H).

MS M+CH_3CN: 406.9.

步骤 B: 6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸(60-2)

向搅拌的 6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸乙酯(60-1)(46.0 g, 121.0 mmol)的二氧杂环己烷(100.0 ml)溶液中加入作为在 100 ml 水中的溶液的 LiOH(15.2 g, 363.2 mmol)并将得到的混合物在 50 ℃加热 18 小时. 在真空下除去二氧杂环己烷并用 3 N HCl 调节 pH 到 3-4. 将沉淀物过滤并用水洗. 将固体溶解于 $CHCl_3$/异丙醇(4:1)的溶液中并在真空下除去溶剂. 在用甲苯共沸脱水干燥之后, 得到标题化合物, 为橙色泡沫. ^1H NMR(CD_3OD)δ 0.76(s, 3H), 1.15(s, 3H), 1.24-1.60(m, 6H), 1.66-1.77(m, 3H), 1.79-1.89(m, 2H), 2.00-2.14(m, 4H), 2.24-2.72(m, 4H). MS M+CH_3CN: 393.0.

步骤 C: 6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸乙酯(60-3)

向在 0℃搅拌的 6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸(6-2)的无水 CH_2C1_2(150 ml)溶液中加入无水 DMF(250 μl)和氯化亚砜(2.5 ml，34.1 mmol)。在 0℃搅拌 30 分钟之后，加入无水甲苯(50.0 ml)并将其在环境温度下在真空下除去。重复该操作得到橙色油状固体。其间，向在聚丙烯 Erlenmeyer 烧瓶中的-5℃的 1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍(16.7，113.7 mmol)在乙醚(175 ml)中的悬浮液中缓慢加入冷的 40%KOH 水溶液(135 ml)。在-5℃搅拌 40 分钟之后，将二相的重氮甲烷混合物置于干冰/丙酮浴中直到水相凝固(40 分钟)。将深黄色的乙醚相过滤到冷(-70℃)的干燥聚丙烯 Erlenmeyer 烧瓶中并将凝固层用冷(-70℃)的乙醚漂洗。将重氮甲烷溶液迅速地倾倒在-5℃的酰氯的无水 CH_2C1_2(200.0 ml)溶液中，并搅拌 1 小时。通过将氮气剧烈鼓泡到反应混合物中除去剩余的重氮甲烷，并在真空下在环境温度下除去溶剂，得到米色固体。将固体溶解于 EtOH(100 ml)中并将得到的溶液冷却到 0℃。加入 Et_3N(3.8 ml，27.3 mmol)和苯甲酸银(5.2g，22.7 mmol)。发生剧烈的鼓泡。使暗褐色的混合物回温到环境温度。在环境温度搅拌 2.0 小时之后，在真空下除去乙醇。残余物在硅胶上纯化(100%己烷到 30% EtOAc/己烷)，得到标题化合物，为粘稠的黄色油状物，包含 15%的 6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-羧酸乙酯。^1H NMR($CDCl_3$)δ 0.65(s，3H)，1.14(s，3H)，1.16-1.28(m，5H)，1.31-1.62(m，6H)，1.64-1.73(m，2H)，1.75-1.87(m，2H)，1.93-2.00(m，2H)，2.05-2.19(m，2H)，2.35-2.41(m，2H)，2.51-2.53(m，2H)，4.12(q，2H)，7.53(s，1H)。MS M+H：366.0。

步骤 D：6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸(60-4)

向在 0℃搅拌的 6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸乙酯(60-3)(2.2 g，5.6 mmol)在二氧杂环己烷(25 ml)和 MeOH(10 ml)中的溶液中加入 作为在 20 ml 水中的溶液的 LiOH(0.47 g，11.7 mmol)。使混合物回温到环境温度。在搅拌 2 小时之后，选择性的水解完成。将混合物用 100 ml 水稀释并用 EtOAc 提取。用 3.0 N HCl 将水层酸化到 pH3-4.将沉淀物过滤并用水洗.在溶解于 $CHC1_3$中、干燥($MgSO_4$)和在真空下除去溶剂之后得到标题化合物，为白色固体。^1H NMR($CDCl_3$)δ 0.65(s，3H)，1.10-1.27(m，5H)，1.33-1.55(m，3H)，

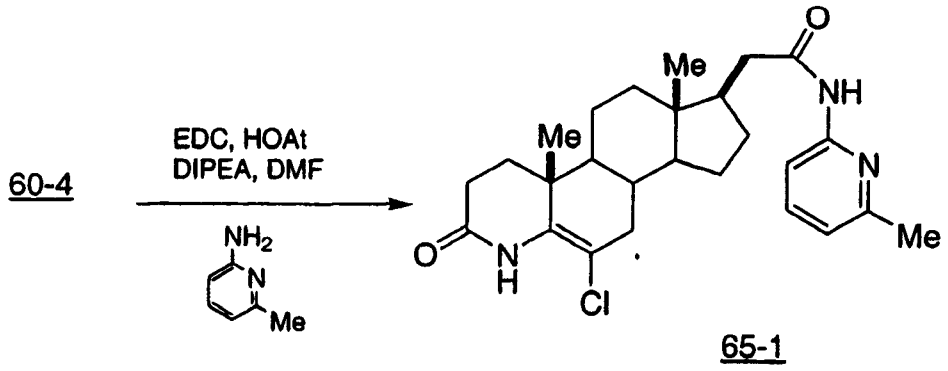
1.60-1.63(m，1H)，1.68-1.87(m，4H)，1.92-1.98(m，1H)，1.99-2.12(m，2H)，2.18-2.23(m，2H)，2.36-2.48(m，3H)，2.51-2.57(m，2H)。MS M+H 352.0。

步骤 E：N-[2-氯(4-甲氧基羰基)苯基]-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺(60-5)

向在 0℃搅拌的 6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸(60-4)(0.05 g，0.14 mmol)的无水 CH_2C1_2(1 ml)溶液中加入无水 DMF(10 μl)和氯化亚砜(15 μl，0.21 mmol)。使得到橙色溶液回温到环境温度并搅拌 1 小时。加入无水甲苯(2 ml)并将其在真空下在环境温度下除去，得到橙色油状物，其溶解于无水 CH_2C1_2(0.5 ml)中。加入 DIPEA(0.12 ml，0.68 mmol)、DMAP(0.002 g，0.014 mmol)和 4-氨基-3-氯苯甲酸甲酯(0.08 g，0.41 mmol)。在环境温度搅拌 18 小时之后，在真空下除去 CH_2C1_2。残余物在反相硅胶上纯化(5% CH_3CN/95% H_2O(含 0.1% TFA)到 80% CH_3CN/10% 95% H_2O(含 0.1% TFA))，得到标题化合物，为浅黄色固体。^1H NMR($CDCl_3$)δ 0.72(s，3H)，1.15(s，3H)，1.17-1.31(m，3H)，1.40-1.56(m，3H)，1.61-1.65(m，1H)，1.72-1.86(m，3H)，1.92-1.99(m，3H)，2.05-2.13(m，2H)，2.28(dd，1H)，2.40(dd，1H)，2.52-2.58(m，3H)，3.92(s，3H)，7.56(s，1H)，7.81(s，1H)，7.95(d，1H)，8.08(s，1H)，8.54(d，1H)。MS，计算值，M+H：533.1969，实测值：533.1974。

表 3 中的实施例 61-64 可以按与化合物 60-5 类似的方式制备，但是使用适当的胺以产生最终的所需产物。

实施例 65



65-1

N-(6-甲基吡啶-2-基)-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺(65-1)

向搅拌的 6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酸(60-4)(0.05 g，0.14 mmol)的 0.5 ml 无水 DMF 溶液中加入 EDC(0.03 g，0.14 mmol)、HOAt(0.02 g，0.14 mmol)、DIPEA(0.12 ml，0.68 mmol)和 2-氨基-6-甲基吡啶(0.04 g，0.41 mmol)。将得到的混合物在微波反应器中在 100℃加热 10 分钟。粗混合物在反相硅胶上纯化(5% CH_3CN/95% H_2O(含 0.1% TFA)到 80% CH_3CN/10% 95% H_2O(含 0.1% TFA))，得到标题化合物，为无色的油状物。MS，计算值，M+H：456.2413，实测值：456.2382。

表 3 中的实施例 66-69 可以按与化合物(65-1)类似的方式制备，但是使用适当的胺以产生最终的所需产物。

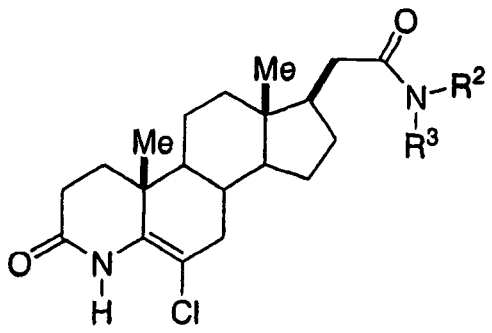
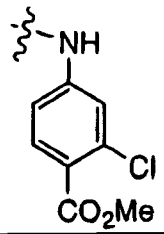
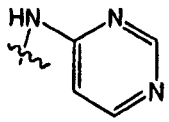
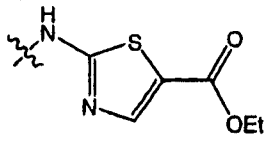
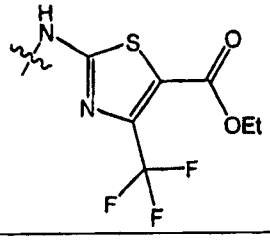
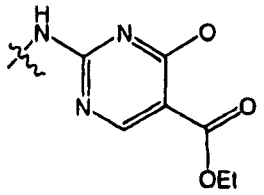
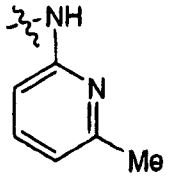
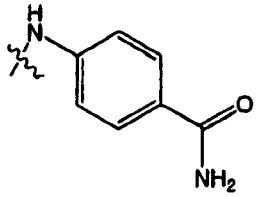
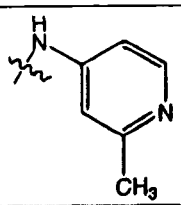
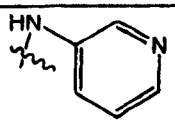
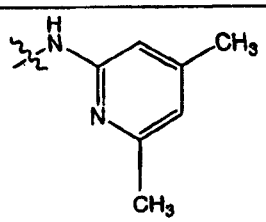
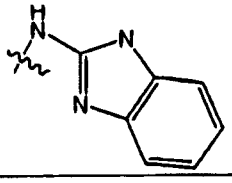
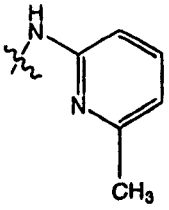
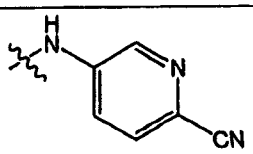
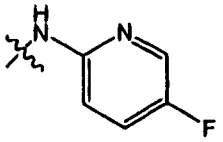
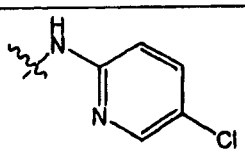
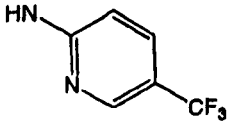
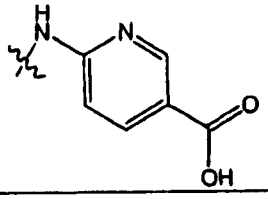
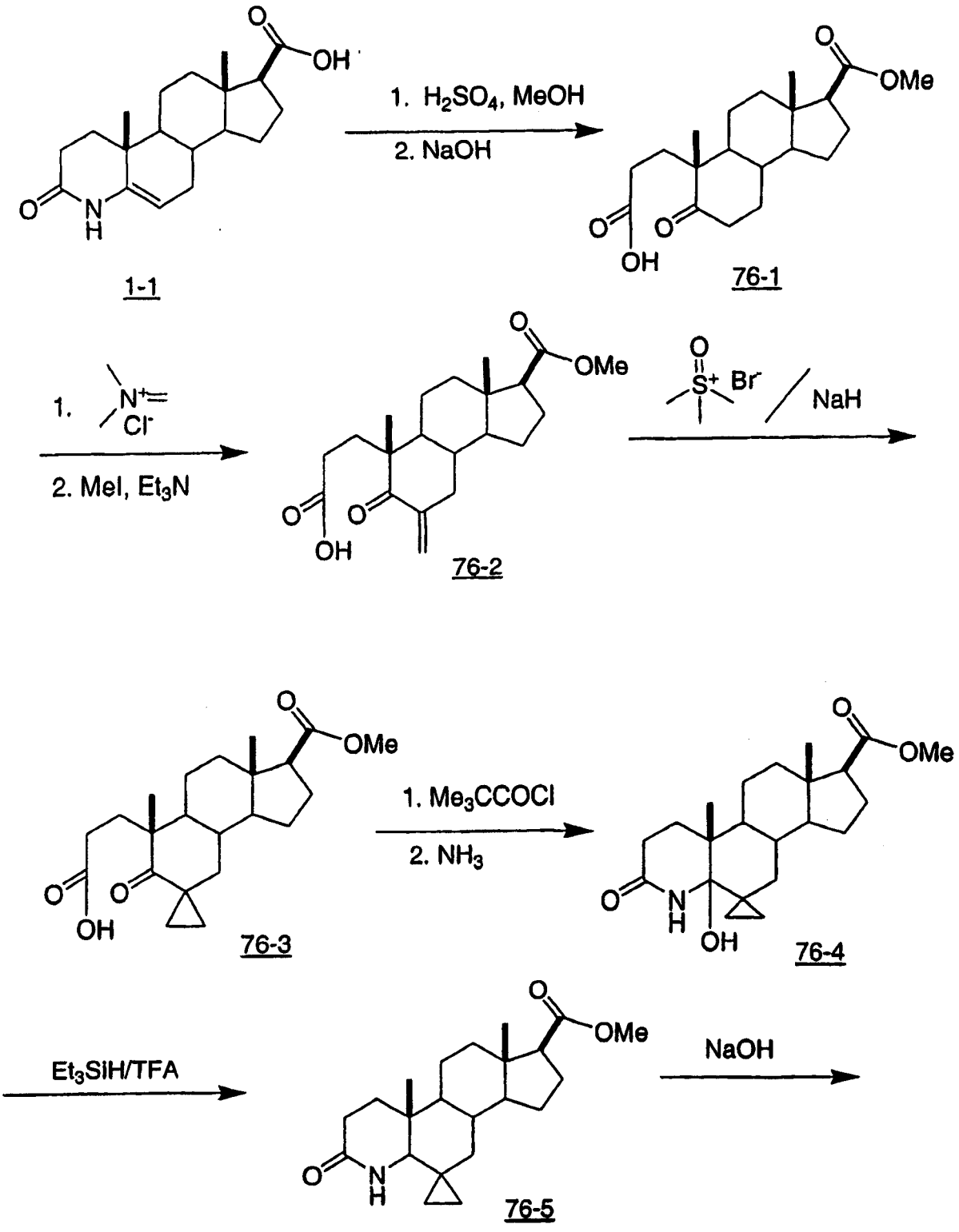


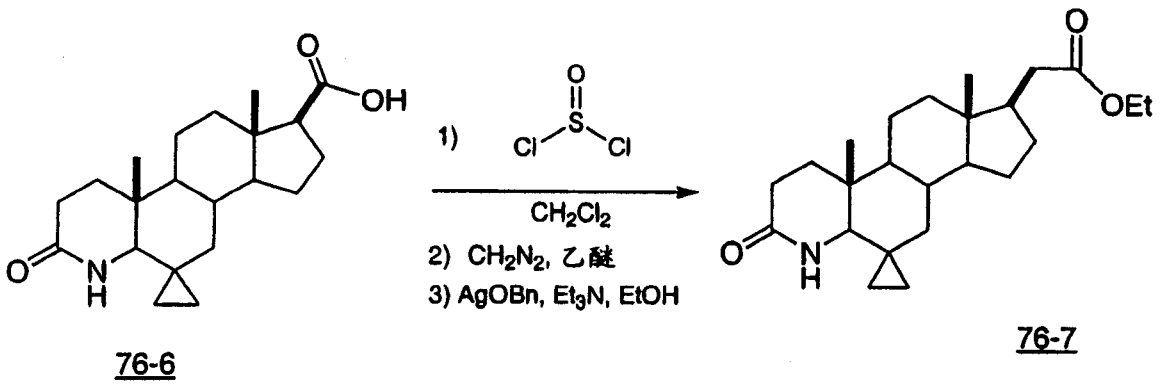
表 3

实施例	NR^2R^3	命名	测量的质谱 [M+H]
60		N-[2-氯(4-甲氧基羰基)苯基]-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	533.1974
61		N-(1,3-嘧啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺;	443.2193
62		N-[5-(乙氧基羰基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	520.2026
63		N-[4-(三氟甲基)-5-(乙氧基羰基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	588.1926
64		N-[4-羟基-5-(乙氧基羰基)-1,3-嘧啶-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	531.2372
65		N-(6-甲基吡啶-2-基)-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	456.2382
66		N-[(4-羧酰胺基)苯基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	484.9
66		N-(2-甲基-吡啶-4-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	456.0

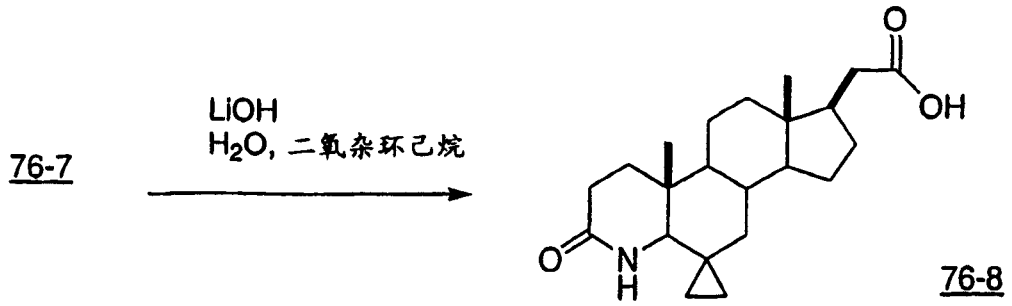
67		N-(吡啶-3-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	441.9
68		N-(4,6-二甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	470.2533
69		N-(苯并咪唑-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	481.2366
70		N-(6-甲基吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	456.2382
71		N-(6-氰基吡啶-3-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	467.2209
72		N-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	460.214
73		N-(5-氯吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	476.1867
74		N-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	510.2122
75		N-[(5-羧基)-吡啶-2-基]-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺	486.2145

实施例 76

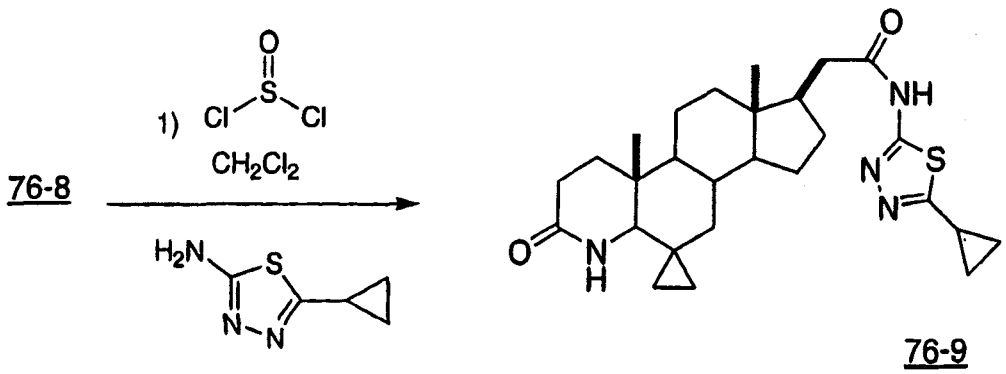

1. H_2SO_4, MeOH
2. NaOH
1-1
76-1
1. N^+ Cl^-
2. MeI, Et_3N
76-2
NaH
76-3
1. Me_3CCOCl
2. NH_3
76-4
Et_3SiH/TFA
NaOH
76-5



76-6 76-7



76-7 76-8



76-8 76-9

步骤 A: (3S,3aS,6R)-6-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-3a,6-二甲基-7-氧代十二氢-1H-环戊烷并[a]萘-3-羧酸甲酯(76-1)

向在 0℃冷却的 1-1(50 g, 157.5 mmol)在 400 mL 甲醇中的悬浮液中缓慢加入浓 H_2SO_4(50 mL). 在加入之后，将反应混合物加热到 50℃过夜. 在除去溶剂之后，将残余物倾倒在冰中. 将混合物用 EtOAc(3次)提取. 合并的有机层用水、饱和 $NaHCO_3$、盐水洗涤并且干燥($MgSO_4$). 除去溶剂得到黄色油状物，其溶解于 100 mL 甲醇中. 然

后将溶液冷却到 0℃．加入冷(0℃)的 NaOH(6.5 g，159.7 mmol)溶液．将混合物搅拌过夜，用 3N HCl 处理并浓缩．残余物用 CH_2C1_2(3 次)提取．合并的有机层用水、盐水洗涤，并且干燥($MgSO_4$)．除去溶剂得到所需的产物 76-1，为白色固体，其不经进一步纯化用于下一步．

MS，计算值，M+H：351.5，实测值：351.0

步骤 B：3-[(3S,3aS,6R)-3-(甲氧基羰基)-3a,6-二甲基-8-亚甲基-7-氧代十二氢-1H-环戊烷并[a]萘-6-基]丙酸(76-2)

向 76-1(24.5 g，69.9 mmol)的 250 mL 二氯甲烷溶液中加入 Eschenmoser 盐(16.4 g，174.8 mmol)．将混合物回流 48 小时，然后冷却到室温．在加入 MeI(8.7 mL，139.8 mmol)和 Et_3N(24.4 mL，174.8 mmol)之后，将混合物在室温搅拌 48 小时并浓缩．将残余物溶解于二氯甲烷(150 mL)中．加入 DBU(21 mL，139.8 mmol)．将混合物搅拌过夜并用水(150 mL)稀释和用 6N HCl 酸化，直到 pH = 4．在除去溶剂之后，残余物用 EtOAc(3 次)提取．合并的有机层用盐水洗涤并干燥($MgSO_4$)．将混合物浓缩，得到黄色固体，为所需的产物 76-2，其通过重结晶(甲醇/水)纯化．MS，计算值，M-H2O：344.5，实测值：345.0．

步骤 C：3-[(3S,3aS,6R)-8,8-(1,2-亚乙基)-3-(甲氧基羰基)-3a,6-二甲基-7-氧代十二氢-1H-环戊烷并[a]萘-6-基]丙酸(76-3)

向三甲基氧化锍溴化物(35.8 g，206.9 mmol)在 180 mL DMSO 中的悬浮液中逐渐加入 NaH(5.0 g，206.9 mmol)(冒泡)．将混合物搅拌 1.5 小时．通过套管迅速加入 76-2(18.7 g，51.7 mmol)在 70 mL DMSO 中的溶液并搅拌 1 小时．将混合物倾倒在冰中并用 EtOAc 提取(3 次)．在除去溶剂之后，残余物在反相 HPLC 上纯化，在 10 分钟内使用梯度洗脱(5% CH_3CN/75%H_2O(0.02%)/20%MeOH)到(75% CH_3CN/5%H_2O(0.02%)/20%MeOH)．在浓缩时得到所需的产物 76-3，为米色固体．MS，计算值，M+1：377.5，实测值：377.0．

步骤 D：6,6-(1,2-亚乙基)-5-羟基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-羧酸甲酯(76-4)

向 0℃的 76-3(10.0 g，26.6 mmol)的 100 mL 二氯甲烷溶液中加入

Et_3N(14.8 mL，106.2 mmol)和三甲基乙酰氯(3.9 mL，31.9 mmol)和催化量的 DMAP．将混合物搅拌 1 小时．向反应混合物中加入无水氨的二氯甲烷溶液(通过将无水氨鼓泡到 0℃的二氯甲烷中历时 50 分钟制备)。将混合物在室温下搅拌 2 小时，随后用 $NaHCO_3$ 水溶液处理。分离有机层并干燥($MgSO_4$)．在除去溶剂后，得到所需的产物 76-4，为米色固体，其不经进一步纯化用于下一步．MS，计算值，M+1: 376.5，实测值：376.1．

步骤 E：6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-羧酸甲酯(76-5)

向 76-4(6.4 g，17.0 mmol)的 55 mL 二氯甲烷溶液中加入 Et_3SiH(110 mL)和 55 mL TFA．将混合物在室温搅拌 2 小时并浓缩．残余物用饱和 $NaHCO_3$ 处理并用 EtOAc 提取(3 次)．合并的有机层用饱和 $NaHCO_3$、盐水洗涤并且干燥($MgSO_4$)．在除去溶剂之后，得到所需的产物 76-5，为无色油状物，其不经进一步纯化用于下一步．MS，计算值，M+1: 360.5，实测值：360.1．

步骤 F: 6.6-亚乙基-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-羧酸(76-6)

向 76-5(4.6 g，12.8 mmol)在 80 mL 甲醇的悬浮液中加入 LiOH 溶液(1.6 g，38.4 mL)．将混合物在 50℃加热过夜．反应用 3N HCl 淬灭，直到 pH = 3．将混合物用混合溶剂(氯仿/异丙醇)提取三次．将合并的有机层干燥($MgSO_4$)．在除去溶剂之后，得到所需的产物 76-6，为米色固体，其不经进一步纯化用于下一步．MS，计算值，M+1: 346.5，实测值：346.0．

步骤 G：6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酸乙酯(76-7)

向在 0℃搅拌的 6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-羧酸(76-6)(4.0 g，11.6 mmol)的无水 CH_2C1_2(150.0 ml)溶液中加入无水 DMF(250 μl)和氯化亚砜(1.3 ml，17.4 mmol)．在 0℃搅拌 30 分钟之后，加入无水甲苯(50 ml)并将其在环境温度下在真空下除去．重复该操作得到橙色油性固体．其间，向在聚丙烯 Erlenmeyer 烧瓶中的-5℃

的 1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍(8.5，57.9 mmol)在乙醚(175 ml)中的悬浮液中缓慢加入冷的 40%KOH 水溶液(135 ml)。在 5℃搅拌 40 分钟之后，将二相的重氮甲烷混合物置于干冰/丙酮浴中直到水相凝固(40 分钟)。将深黄色的乙醚相过滤到冷(-70℃)的干燥聚丙烯 Erlenmeyer 烧瓶中。凝固层用冷(-70℃)的乙醚漂洗。将重氮甲烷溶液迅速地倾倒在-5℃的酰氯的无水 CH_2C1_2(200 ml)溶液中。在搅拌 1 小时之后，通过将氮气剧烈鼓泡到反应混合物中除去剩余的重氮甲烷。在环境温度下在真空下除去溶剂，得到米色固体。将固体溶解于 EtOH(100 ml)中并将得到的溶液冷却到 0℃。加入 Et_3N(1.9 ml，13.9 mmol)和苯甲酸银(2.7g，11.6 mmol)。发生剧烈的鼓泡。使暗褐色的混合物回温到环境温度。在环境温度搅拌 2.0 小时之后，在真空下除去乙醇。残余物在硅胶上纯化(100%己烷到 30% EtOAc/己烷)，得到标题化合物，为粘稠的黄色油状物，包含 15%的 6,6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-羧酸乙酯。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ 0.06-0.12(m，1H)，0.33-0.4(m，2H)，0.63-0.69(m，3H)，0.88-0.95(m，4H)，1.10-1.20(m，2H)，1.21-1.34(m，5H)，1.36-1.44(m，2H)，1.47-1.75(m，9H)，1.77-1.96(m，2H)，2.02-2.17(m，1H)，2.33-2.45(m，2H)，3.37(s，1H)，4.12(q，2H)，5.05(s，1H)。MS M+H：388.0。

步骤 F：6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酸(76-8)

向在 0℃搅拌的 6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酸乙酯(76-7)(1.2 g，3.1 mmol)在二氧杂环己烷(25 ml)和 MeOH(10 ml)中的溶液中加入作为在 20 ml 水中的溶液的 LiOH(0.3 g，6.2 mmol)。使混合物回温到环境温度。在搅拌 2 小时之后，选择性的水解完成。将混合物用 100 ml 水稀释并用 EtOAc 提取。水层用 3 N HCl 酸化到 pH 3-4。将沉淀物过滤并用水洗。在溶解于 $CHC1_3$ 中、干燥($MgSO_4$)和在真空下除去溶剂之后得到标题化合物，为白色固体。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.05-0.10(m，1H)，0.35-0.39(m，1H)，0.48-0.52(m，1H)，0.63(s，3H)，0.86-0.95(m，4H)，1.04-1.15(m，2H)，1.17-1.23(m，1H)，1.25-1.43(m，4H)，1.49-1.66(m，4H)，1.72-1.79(m，1H)，1.80-1.88(m，2H)，1.93-2.08(m，1H)，2.12-2.18(m，1H)，2.33-2.44(m，3H)，3.38(s，1H)，3.49(s，1H)，5.75(s，1H)。MS M+H:360.0。

步骤 G: N-(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺(76-9)

向在 0℃搅拌的 6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酸(76-8)(0.05 g，0.14 mmol)的无水 CH_2C1_2(2 ml)溶液中加入无水 DMF(10.0 μl)和氯化亚砜(15.0 μl，0.2 mmol)。在 0℃搅拌 30 分钟之后，加入无水甲苯(5.0 ml)并将其在真空下除去。重复该操作得到橙色油状物，其溶解于无水 CH_2C1_2(2.0 ml)中。加入 DIPEA(0.12 ml，0.70 mmol)、DMAP(0.002 g，0.014 mmol)和 2-氨基-5-环丙基-1,3,4-噻二唑(0.06 g，0.42 mmol)并将混合物在微波反应器中在 120℃下加热 30 分钟。在真空下除去 CH_2Cl_2，并将得到的棕色残余物在反相硅胶上纯化(5% CH_3CN/95% H_2O(含 0.1% TFA)到 80% CH_3CN/10% 95% H_2O(含 0.1% TFA))，得到标题化合物，为米色固体。^1H NMR($CDCl_3$) δ 0.07-0.11(m，1H)，0.37-0.46(m，2H)，0.63-0.70(m，2H)，0.73(s，3H)，0.89-0.97(m，4H)，1.04-1.21(m，6H)，1.22-1.50(m，3H)，1.52-1.68(m，4H)，1.75-1.79(m，1H)，1.80-1.98(m，2H)，2.03-2.29(m，1H)，2.32-2.46(m，2H)，2.54-2.73(m，1H)，3.39(s，1H)，5.52(s，1H)。MS，计算值，M+H：483.2788，实测值：483.2765。

表 4 中的实施例 78-85 可以按与化合物 76-9 类似的方式制备，但是使用适当的胺以产生最终的所需产物。

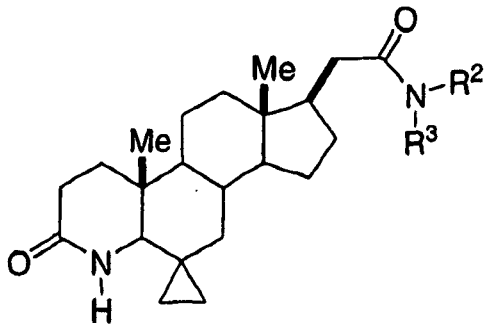
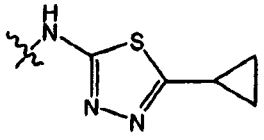
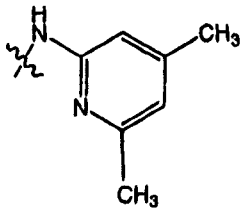
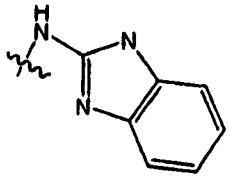
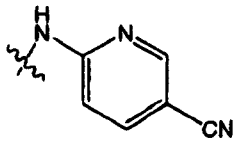
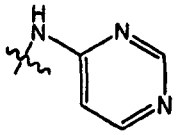
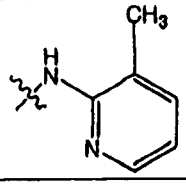
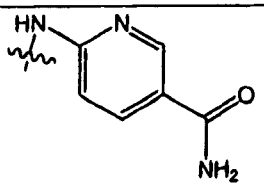
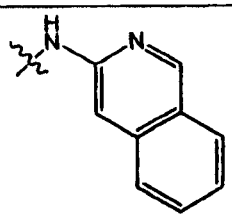
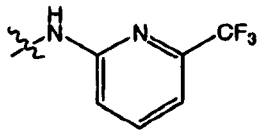
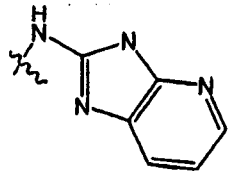
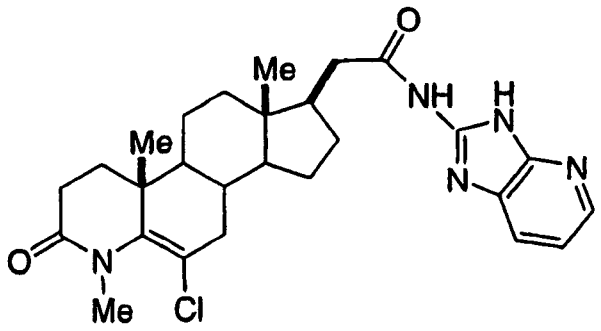


表 4

实施例	NR^2R^3	命名	质谱测量值 [M+H]
76		N-[(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺	483.2765
77		N-[4,6-二甲基-吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺	464.3233
78		N-(苯并咪唑-2-基)-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺	475.3029
79		N-[5-氰基-吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺	461.2903
80		N-(1,3-嘧啶-4-基)-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺	437.2889
81		N-[3-甲基-吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺	450.3132
82		N-[(5-羧酰胺基)吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺	479.304
83		N-(异喹啉-3-基)-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺	486.3155

84		N-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺	504.2855
85		N-(4-氮杂苯并咪唑-2-基)-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺	476.41

实施例 88



实施例 88，N-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-4-甲基-6-氯-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-5-烯-17β-乙酰胺，可以按与化合物(56-1)类似的方式制备，但是使用适当的胺。质谱测量值[M+H]为 497.0。

实施例 89

药物组合物

作为本发明的具体实施方案，将 100 mg 的 N-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6,6-(1,2-亚乙基)-3-氧代-4-氮杂-5α-雄甾-17β-乙酰胺与充分细碎的乳糖配制，以提供 580 到 590 mg 的总量，用于填充 0 号硬明胶胶囊。

虽然前述说明书教导了本发明的原则，并提供实施例用于示例性目的，但是应该理解，本发明的实践包含所有通常的变化、选择或变体，如在以下的权利要求及其等价物的范围内那样。

试验

用于化合物的 SARM 活性鉴定的体外和体内试验

本申请中举例说明的化合物在以下的一个或多个试验中表现出活性。

测定化合物对内源性表达的 AR 的亲合力的羟磷灰石基放射配体替代试验

材料:

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

50% HAP 浆: Calbiochem 羟磷灰石, Fast Flow, 在 10 mM Tris, pH 8.0 和 1 mM EDTA 中.

洗涤缓冲液: 40 mM Tris, pH7.5, 100 mM KCl, 1 mM EDTA 和 1 mM EGTA.

95% EtOH

甲基 trienolone, [17α-甲基-^{3}H], (R1881 *); NEN NET590

甲基 trienolone(R1881), NEN NLP005(溶解于 95% EtOH 中)

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

羟磷灰石 Fast Flow; Calbiochem Cat#391947

钼酸盐=钼酸(Sigma, M1651)

MDA-MB-453 细胞培养基:

RPMI 1640(Gibco 11835-055)w/23.8 mM $NaHCO_3$, 2 mM L-谷氨酰胺, 在 500 mL 的

完全培养基中	最终浓度
10 mL(1M Hepes)	20 mM
5 mL(200 mM L-glu)	4 mM
0.5 mL(10 mg/mL 人胰岛素) 在 0.01 N HCl 中 Calbiochem#407694-S)	10 μg/mL
50 mL FBS(Sigma F2442)	10%
1 mL(10 mg/mL 庆大霉素 Gibco#15710-072)	20 μg/mL

细胞传代

将细胞(Hall R. E. 等人, European Journal of Cancer, 30A:

484-490(1994))在 PBS 中漂洗两次，将不含酚红的胰蛋白酶-EDTA 在相同的 PBS 中稀释 1:10. 将细胞层用 1X 胰蛋白酶漂洗，将额外的胰蛋白酶倾掉，并将细胞层在 37℃培养~ 2 分钟. 将烧瓶塞住并检查细胞分离的迹象. 一旦细胞开始滑下烧瓶，加入完全培养基以杀死胰蛋白酶. 这时对细胞计数，然后稀释到适当的浓度并分离到烧瓶或实验皿中用于进一步培养(通常 1:3 到 1:6 稀释).

MDA-MB-453 细胞裂解产物的制备

当 MDA 细胞达到 70 到 85%铺满时，如上所述将它们分离，并通过在 4℃下在 1000 g 离心 10 分钟进行收集.将细胞团粒用 TEGM(10 mM Tris-HCl、1 mM EDTA、10%甘油、1 mM β-巯基乙醇、10 mM 钼酸钠，pH 7.2)洗涤两次. 在最后的洗涤之后，将细胞以 10^7 个细胞/毫升的浓度再悬浮在 TEGM 中. 将细胞悬浮液在液氮或乙醇/干冰浴中快速冷冻并转移到位于干冰上的-80℃冷冻器中. 在准备结合试验以前，将冷冻的样品置于冰-水上解冻(~1 小时). 然后将样品在 4℃下在 12,500 g 到 20,000 g 离心 30 分钟. 立即将上清液进行准备好的试验. 如果使用 50 μL 的上清液，则试验化合物可以在 50 μL 的 TEGM 缓冲液中制备.

多化合物筛选方法

制备 1x TEGM 缓冲液，并且按以下顺序制备包含同位素的试验混合物: EtOH(在反应中为 2%的最终浓度)、^{3}H-R1881 或 ^{3}H-DHT(在反应中为 0.5 nM 的最终浓度)和 1x TEGM[例如，对于 100 个样品，为 200 μL(100 x 2)的 EtOH + 4.25 μL 的 1:10 ^{3}H-R1881 原液 + 2300 μL(100 x 23)1x TEGM]. 将化合物顺序地稀释，例如，如果开始的最终浓度为 1 μM，和化合物在 25 μL 溶液中，则对于双份样品，制备 75 μM 的 4x1 μM 溶液并将 100 μM 的 3 μM 加入到 72 μL 的缓冲液中，并且进行 1:5 系列稀释.

首先将 25 μL 的 ^{3}H-R1881 痕量和 25 μL 的化合物溶液混合在一起，随后加入 50 μL 的受体溶液. 将反应温和地混合，在约 200 rpm 短暂地离心并在 4℃培养过夜. 制备 100 μL 的 50% HAP 浆液并将其加入到培养的反应物中，然后将其涡流并在冰上培养 5 到 10 分钟.

将反应混合物再涡旋两次，用于在培养反应物时再悬浮 HAP．然后使用 FilterMate™ Universal Harvester 洗板器(Packard)将 96 孔板中的样品在洗涤缓冲液中洗涤．洗涤过程将包含与配体结合的表达受体的 HAP 团粒转移到 Unifilter-96 GF/B 滤板(Packard)上．将滤板上的 HAP 团粒与 50μL 的 MICROSCINT(Packard)闪烁剂培养 30 分钟，然后在 TopCount 微量闪烁计数器上计数．使用 R1881 作为参考计算 IC_{50} 值．

在上述试验中试验表 1-4 中的实施例 1-34 和实施例 35 和 36 的化合物，发现具有 1 微摩尔或更低的 IC_{50} 值．

MMP1 启动子抑制、瞬时转染试验(TRAMPS)

将 HepG2 细胞在 37℃下在包含 10 %炭-处理的 FCS 的无酚红的 MEM 中在 5% CO_2 下培养．对于转染，将细胞以 10,000 个细胞/孔在 96 孔白色的透明底板上铺板．二十四小时后，根据生产商推荐的规程，使用 FuGENE6 转染试剂将细胞与 MMP1 启动子-荧光素酶报道基因构造物和恒河猴表达构造物(50:1 的比)进行共转染．MMP1 启动子-荧光素酶报道基因构造物通过将人 MMP1 启动子片段(-179/+63)插入到 pGL2 荧光素酶报道基因构造物(Promega)中产生，恒河猴 AR 表达构造物在 CMV-Tag2B 表达载体(Stratagene)中产生．将细胞进一步培养 24 小时，然后在 100 nM 佛波醇-12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯(PMA)的存在下用试验化合物处理，用于增加 MMP1 启动子的基础活性．这时以 10X、1/10 体积的浓度(例子：将 10 微升的配体以 10X 加入到已位于孔中的 100 微升培养基中)加入化合物(1000nM 到 0.03nM 范围，10 倍稀释)．将细胞进一步培养另外的 48 小时．然后将细胞用 PBS 洗涤两次并通过向孔中加入 70μL 的裂解缓冲液(1x，Promega)进行细胞裂解．使用 1450 Microbeta Jet(Perkin Elmer)光度计在 96 孔板中测量荧光素酶活性．试验化合物的活性以相对于由 PMA 刺激的对照水平的荧光素酶信号抑制率表示．报告 EC_{50} 和 Emax 值．本发明的 SARM 典型地以亚微摩尔的 EC_{50} 值和大于约 50%的 Emax 值激活抑制．

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-API element"，

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", J. Biol. Chem., 271: 23907-23913(1996).

用于雄激素受体的 N-末端域和 C-末端域的配体诱导的相互作用的哺乳动物双杂交试验(激动剂模式)

该试验评价 AR 激动剂诱导 rhAR 的 N-末端域(NTD)和 C-末端域(CTD)之间的相互作用(其反映由激活的雄激素受体介导的体内获得男性化的可能性)的能力. rhAR 的 NTD 和 CTD 的相互作用定量表示为配体诱导的作为 CV-1 猴肾细胞中哺乳动物双杂交试验的 Gal4DBD-rhARCTD 融合蛋白和 VP16 rhARNTD 融合蛋白之间的结合.

在转染的前一天,将 CV-1 细胞胰蛋白酶化并计数,然后以 20,000 个细胞/孔在 96 孔板或更大的板(相应地按比例增大)中铺板在 DMEM+10% FCS 中. 次日早晨,根据供应商推荐的方法,使用 LIPOFECTAMINE PLUS 试剂(GIBCO-BRL),将 CV-1 细胞与 pCBB1(在 SV40 早期启动子下表达的 Gal4DBD-rhARLBD 融合构造物)、pCBB2(在 SV40 早期启动子下表达的 VP16-rhAR NTD 融合构造物)和 pFR(Gal4 响应性荧光素酶报道基因, Promega)转染. 简而言之,将 0.05μg pCBB1、0.05μg pCBB2 和 0.1μg 的 pFR 的 DNA 混合物在与 "PLUS Reagent" (1.6μL, GIBCO-BRL)混合的 3.4μL 的 OPTI-MEM(GIBCO-BRL)中混合并在室温下(RT)培养 15 分钟,以形成预复合的 DNA.

对于每个孔,将 0.4μL 的 LIPOFECTAMINE Reagent(GIBCO-BRL)稀释到第二个试管中的 4.6μL 的 OPTI-MEM 中并混合以形成稀释的 LIPOFECTAMINE Reagent. 将预复合的 DNA(上述)和稀释的 LIPOFECTAMINE Reagent(上述)合并、混合并在室温下培养 15 分钟. 将细胞上的培养基用 40μL/孔的 OPTI-MEM 替换,并向每个孔中加入 10μL DNA-脂质复合物. 将复合物温和地混合到培养基中并在 37℃在 5% CO_2 中培养 5 小时. 在培养之后,加入 200μL/孔的 D-MEM 和 13%的脱炭 FCS,随后在 37℃下在 5% CO_2 中培养. 在 24 小时后,加入期望浓度的试验化合物(1 nM-10μM). 四十八小时后,

根据生产商的规程，使用 LUC-Screen 系统(TROPIX)测量荧光素酶活性。通过连续加入 50μL 的试验溶液 1、随后加入 50μL 的试验溶液 2 直接在孔中进行试验。在室温下培养 40 分钟之后，使用 2-5 秒积分测量发光度。

计算试验化合物的活性，为相对于使用 3 nM R1881 获得的活性的 Emax。本发明的典型的组织选择性雄激素受体调节剂在这种试验中表现出弱激动活性或无激动活性，在 10 微摩尔具有低于 50%的激动剂活性。

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"，J. Biol. Chem. 274: 37219-37225(1999)。

用于抑制雄激素受体的 N-末端域和 C-末端域之间的相互作用的哺乳动物双杂交试验(拮抗剂模型)

该试验评价试验化合物在如上所述的在 CV-1 细胞中的哺乳动物双杂交试验中拮抗 R1881 对 rhAR 的 NTD 和 CTD 之间的相互作用的刺激作用的能力。

在转染后四十八小时，将 CV-1 细胞用试验化合物处理，典型为 10μM、3.3μM、1μM、0.33μM、100 nM、33 nM、10 nM、3.3 nM 和 1 nM 的最终浓度。在 37℃下在 5% CO_2 中培养 10-30 分钟之后，加入 AR 激动剂甲基 trienolone(R1881)达到 0.3 nM 的最终浓度，并在 37℃培养。四十八小时后，根据生产商的推荐的规程，使用 LUC-Screen 系统(TROPIX)测量荧光素酶活性。计算试验化合物拮抗 R1881 的作用的能力，为与使用单独的 0.3 nM R1881 所得数值相比的相对发光度。

雄激素受体的反式激活调节(TAMAR)

该试验评价试验化合物控制从 MMTV-LUC 报道基因转录进入 MDA-MB-453 细胞(其是一种天然表达人 AR 的人乳腺癌细胞系)的能力。该试验测量了连接到 LUC 报道基因的修饰 MMTV LTR/启动子的诱导。

以 20,000 到 30,000 个细胞/孔在白色的透明底的 96 孔板中的

“Exponential 生长培养基”中铺板，该生长培养基包括含 10%FBS、4mM L-谷氨酰胺、20mM HEPES、lOμg/mL 人胰岛素和 20μg/mL 庆大霉素的无酚红的 RPMI 1640．培养条件是 37℃和 5% CO_2．转染以批处理方式进行．将细胞胰蛋白酶化并在适当量的新鲜培养基中计数到正确的细胞数，然后温和地与 Fugene/DNA 鸡尾酒混合料混合并在 96 孔板上铺板．所有的孔接受 200 Tl 的培养基+脂质/DNA 复合物，然后在 37℃下培养过夜．转染鸡尾酒包括不含血清的 Optimem、Fugene6 试剂和 DNA．遵守用于鸡尾酒构建的生产商(Roche Biochemical)的规程．脂质(Tl)与 DNA(Tg)的比为约 3:2，培养时间为在室温下 20 分钟．在转染后 16 到 24 小时，将细胞用试验化合物处理，使得最终 DMSO(介质)浓度<3%．使细胞暴露在试验化合物下 48 小时．在 48 小时后，用 Promega 细胞培养裂解缓冲液将细胞裂解 30-60 分钟，然后在 96 孔板光度计中测定提取物中的荧光素酶活性．

计算试验化合物的活性，为相对于使用 100 nM R1881 所得活性的 Emax．

参见 R. E. Hall 等人，“MDA-MB-453，an androgen-responsive human breast carcinoma cell line with high androgen receptor expression”，Eur. J. Cancer，30A: 484-490(1994)和 R. E. Hall 等人，“Regulation of androgen receptor gene expression by steroids and retinoic acid in human breast-cancer cells”，Int. J. Cancer.，52: 778-784(1992)．

体内前列腺试验

将性成熟最早年龄的 9-10 周龄的雄性 Sprague-Dawley 大鼠以预防模型使用．目标是测量雄激素样化合物延迟在睾丸去除(睾丸摘除[ORX])之后七天内发生的前立腺腹叶腺体和精囊迅速退化(~85%)的程度．

将大鼠摘除睾丸(ORX)．将每只大鼠称重，然后通过维持有效的异氟烷气体进行麻醉．在阴囊上作 1.5 cm 的前后切口．将右侧睾丸切除．用 4.0 丝在最接近睾丸的 0.5cm 处将睾丸动脉和输精管结扎．在结扎位置的远端用小手术剪一次剪掉睾丸．将组织残余部分送返到阴囊中．对左侧睾丸重复同样的操作．在将两侧的残余部分送返到阴囊

后，用 4.0 丝将阴囊和覆盖皮肤缝合。对于 Sham-ORX，除了结扎和剪刀剪切之外的全部程序完成。大鼠在 10-15 分钟内完全恢复意识和完全的活动能力。

在将手术切口缝合之后立即对大鼠皮下或口服给药一定剂量的试验化合物。持续处理另外的六个连续日。

尸体解剖和终点

首先将大鼠称重，然后在 CO_2 室中麻醉，直到接近死亡。通过心脏穿刺得到约 5 ml 全血。然后检查大鼠的某些死亡征象和 ORX 的完全性。然后，将前列腺的腹侧部分定位并以高度程式化方式钝器剖解下来。将前立腺腹叶吸干 3-5 秒，然后称重(VPW)。最后，将精囊定位并剖解下来。将腹侧精囊吸干 3-5 秒，然后称重(SVWT)。

这个试验的原始数据为前立腺腹叶和精囊的重量。二级数据包括血清 LH(促黄体生成激素)和 FSH(促卵泡激素)和可能的骨形成和雄性化的血清标记物。数据通过 ANOVA 和 Fisher PLSD post-hoc 检验分析，以确定组与组之间的差异。评价试验化合物抑制 ORX-诱导的 VPW 和 SVWT 损失的程度。

体内骨形成试验:

将 7-10 月龄的雌性 Sprague-Dawley 大鼠以治疗模型使用，以模拟成年女性。大鼠已经在 75-180 天前切除卵巢(OVX)，以引起骨损失和模拟雌激素缺乏、骨质减少的成年女性。用小剂量的强效抗再吸收药阿仑膦酸盐(0.0028mpk SC，2X/周)的预处理从第 0 天开始。在第 15 天，开始用试验化合物处理。在第 15-31 天进行试验化合物治疗，在第 32 天进行尸体解剖。目标是测量雄激素样化合物增加骨形成量的程度，其通过骨膜表面上增加的荧光染料标记表示。

在典型的试验中，研究每组为七只大鼠的 9 个组。

在第 19 和 29 天(治疗的第五和第十五天)，对每只大鼠单次皮下注射钙黄绿素(8mg/kg)。

尸体解剖和终点

首先将大鼠称重，然后在 CO_2 室中麻醉，直到接近死亡。通过心

脏穿刺得到约 5 ml 全血。然后检查大鼠的某些死亡征象和 OVX 的完全性。首先，将子宫定位，以高度程式化方式钝器剖解掉，吸干 3-5 分钟，然后称重(UW)。将子宫置于 10%的中性缓冲的福尔马林中。然后，在臀部将右腿肢解。在膝处将股骨和胫骨分离，基本上除去肉，然后置于 70%乙醇中。

将股骨的近端-远端中点作为中心的中右股骨的 1 厘米段置于闪烁管中并在梯度醇和丙酮中脱水和脱脂，然后通过增加甲基丙烯酸甲酯的浓度将其引入到溶液中。将其包埋在 90%甲基丙烯酸甲酯:10%邻苯二甲酸二丁酯的混合物中并进行聚合 48-72 小时。将瓶子敲碎并将塑料块修整为方便地适合于 Leica 1600 Saw Microtome 的钳状样品座的形状，将骨的长轴准备用于横切。制备三个 85μm 厚的切片并安装在载玻片上。选择每只大鼠的接近骨中点的一个切片并且编制盲底(blind-coded)。对各个切片的骨膜表面评价总的骨膜表面、单独荧光染料标记、双重荧光染料标记和标记间的距离。

这个试验的原始数据是带有双重标记的骨膜表面的百分比和矿物沉积速率(标记间的距离(μm)/10d)、骨形成的半独立性标记物。二级数据包括子宫重量和组织学特征。三级终点可以包括骨形成和男性化的血清标记物。将数据通过 ANOVA 和 Fisher PLSD post-hoc 检验分析，以确定组与组之间的差异。评价试验化合物增加骨形成终点的程度。