(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1826313 B
(45)授权公告日 2010.12.08

(21)申请号 200480006821.0
(22)申请日 2004.01.12
(30)优先权数据
60/439,416 2003.01.13 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2005.09.13
(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2004/000618 2004.01.12
(87)PCT申请的公布数据
WO2004/062612 EN 2004.07.29
(73)专利权人 GTX 公司
地址 美国田纳西
(72)发明人 米切尔·S·斯坦纳 纪沃·冲 詹姆斯·多尔顿 杜安·D·米勒 卡伦·A·韦韦尔卡
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
代理人 张晓威
(51)Int.Cl.
C07C 231/12(2006.01)
C07C 231/00(2006.01)
(56)对比文件
US 6482861 A,2002.11.19, 实施例 1-3.
US 6071957 A,2000.06.06, 全文.
审查员 张靖

权利要求书 3 页 说明书 36 页

(54)发明名称

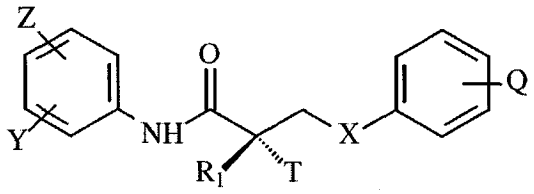
选择性雄激素受体调节剂的大规模合成

(57)摘要

本发明涉及用于一类新的雄激素受体靶向剂(ARTA)的制备的合成方法,该试剂表现出雄激素受体的非甾族配体的促雄性征和合成代谢活性。该试剂定义一亚类新的化合物,它们是选择性雄激素受体调节剂(SARM),用于:a)男性避孕;b)治疗多种与激素有关的病症,例如与年老男性雄激素减少(ADAM)有关的病症,如疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、贫血、肥胖、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松以及情绪和认知改变;c)治疗与女性雄激素减少(ADIF)有关的病症,如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖和子宫内膜异位症;d)治疗和/或预防慢性肌肉消瘦症;e)降低前列腺癌的发病率,阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退;f)口服雄激素替代治疗;g)预防和/或治疗干眼症;h)治疗和/或预防良性前列腺增生(BPH);i)诱导癌细胞凋亡;j)治疗和/或预防女性性器官癌症如乳癌、子宫癌和卵巢癌;和/或其它临床治疗和/或诊断领域。本发明的方法适于大规模制备,因为所有步骤均给出高纯度化合物,因此避免最终降低收率的复杂的纯化过程。因此,本发明提供非甾族激动剂化合物的合成方法,该方法可用于工业大规模合成,并以高收率提供高纯度产物。

CN 1826313 B

1. 式 I 的结构表示的选择性雄激素受体调节剂 SARM 化合物的制备方法：



I

其中　X 为 O；

T 为 OH；

Z 为 NO_2、CN；

Y 为 CF_3；

Q 为卤素、CN、$NHCOCH_3$；且

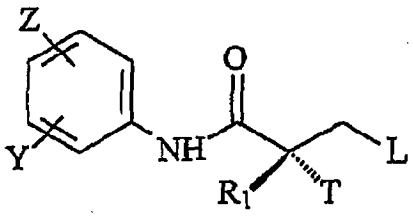
R_1 为 CH_3；

其中 Q 在对位，Z 在对位，且 Y 在间位；

所述方法包括以下步骤：

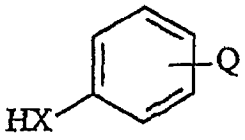
使式 II 的酰胺和式 III 的化合物偶联从而产生所述的式

I 的化合物：



II

其中 Z、Y、R_1 和 T 如上定义且 L 为离去基团，



III

其中 Q 和 X 如上定义；和

使用仅有醇和水的混合物纯化所述的式 I 的化合物。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中所述醇为乙醇。

3. 根据权利要求 1 的方法，所述方法进一步包括通过过滤收集所述式 I 的化合物的步骤。

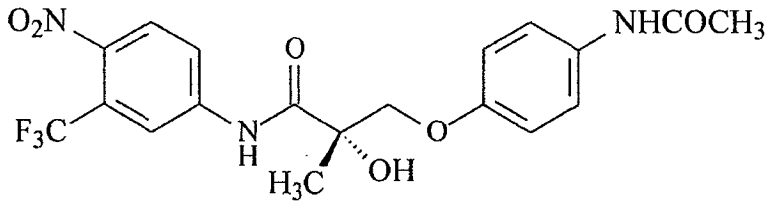
4. 根据权利要求 1 的方法，其中 Z 为 NO_2。

5. 根据权利要求 1 的方法，其中 Z 为 CN。

6. 根据权利要求 1 的方法，其中 Q 为 $NHCOCH_3$。

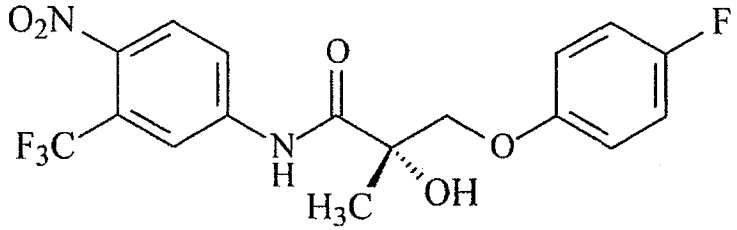
7. 根据权利要求 1 的方法，其中 Q 为 F。

8. 根据权利要求 1 的方法，其中所述 SARM 化合物由式 (1) 的结构表示：



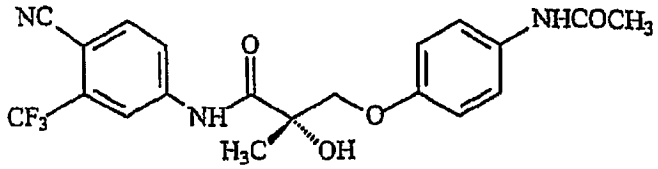
(1) 。

9. 根据权利要求 1 的方法，其中所述 SARM 化合物由式 (2) 的结构表示：



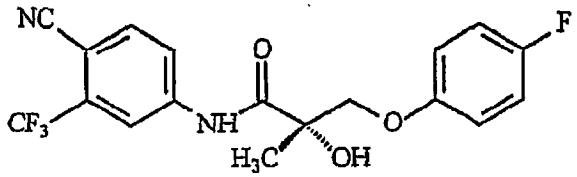
(2) 。

10. 根据权利要求 1 的方法，其中所述 SARM 化合物由式 (3) 的结构表示：



(3) 。

11. 根据权利要求 1 的方法，其中所述 SARM 化合物由式 (4) 的结构表示：



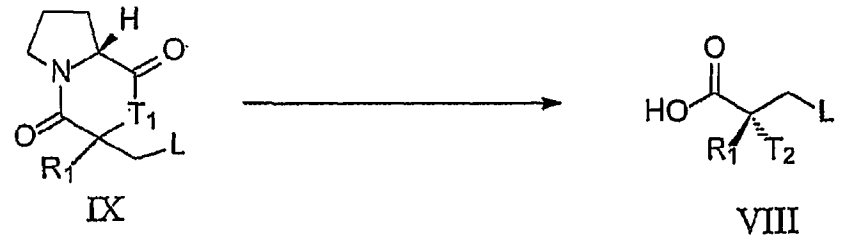
(4) 。

12. 根据权利要求 1 的方法，其中所述偶联步骤在碱存在下进行。

13. 根据权利要求 1 的方法，其中所述离去基团 L 为 Br。

14. 根据权利要求 1 的方法，其中所述式 II 的酰胺通过以下步骤制备：

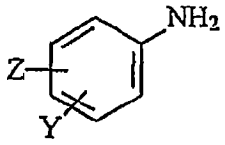
a) 将式 IX 的环状化合物，其中 L 和 $_{R}1$ 如上定义且 T_1 为 O 或 NH，转化成式 VIII 的化合物，其中 L 和 R_1 如上定义且 T_2 为 OH 或 NH_2，



IX VIII

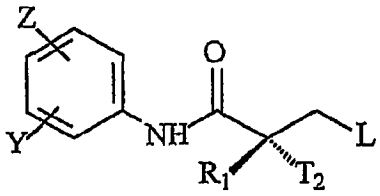
；

b) 使式 VII 的胺和式 VIII 的羧酸在偶联试剂存在下反应以产生式 IIA 的酰胺，



VII

其中 Z 和 Y 如上定义，



IIA

和

；

c) 任选地将 T_2 转化成 T。

15. 根据权利要求 14 的方法，其中步骤 (a) 在 HBr 存在下进行。

选择性雄激素受体调节剂的大规模合成

技术领域

[0001] 本发明涉及用于一类新的雄激素受体靶向剂 (ARTA) 的制备的合成方法，它们显示出雄激素受体的非甾族配体的促雄性征和合成代谢活性。该试剂定义一亚类新的化合物，它们是选择性雄激素受体调节剂 (SARM)，用于 a) 男性避孕 ；b) 治疗多种与激素有关的病症，例如与年老男性雄激素减少 (ADAM) 有关的病症，如疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、贫血、肥胖、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、情绪和认知改变 ；c) 治疗与女性雄激素减少 (ADIF) 有关的病症，如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖和子宫内膜异位症 ；d) 治疗和 / 或预防慢性肌肉消瘦症 ；e) 降低前列腺癌的发病率，阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退 ；f) 口服雄激素替代治疗 ；g) 预防和 / 或治疗干眼症 ；h) 治疗和 / 或预防良性前列腺增生 (BPH) ；i) 诱导癌细胞凋亡 ；j) 治疗和 / 或预防女性性器官癌症如乳癌、子宫癌和卵巢癌 ；和 / 或其它临床治疗和 / 或诊断领域。

背景技术

[0002] 雄激素受体 (“AR”) 是配体激活的转录调节蛋白，其通过其内源雄激素活性介导男性性发育和功能的诱导。雄激素通常被称为男性激素。雄激素是由睾丸和肾上腺皮质在体内产生，或者可以在实验室中合成的类固醇。雄激素类固醇在许多生理过程中起重要作用，包括男性性征如肌肉和骨量、前列腺生长、精子发生以及男性毛发分布的发育和维持 (Matsumoto，Endocnnol.Met.Clin.N.Am.23 ：857-75(1994))。内源类固醇雄激素包括睾酮和二氢睾酮 (“DHT”)。睾酮是由睾丸分泌的主要类固醇，并且是在男性血浆中发现的主要循环雄激素。在许多外周组织中，睾酮被酶 5α - 还原酶转化成 DHT。因此认为，对于大多数雄激素作用而言，DHT 起着胞内介质的作用 (Zhou 等人，Molec.Endocrinol.9 ：208-18(1995))。其它类固醇雄激素包括睾酮的酯，如环戊丙酸酯、丙酸酯、苯基丙酸酯、环戊基丙酸酯、isocarporate、庚酸酯和癸酸酯，及其它合成雄激素，如 7- 甲基去甲睾酮 (“MENT”) 及其乙酸酯 (Sundaram 等人，“7Alpha-Methyl-Nortestosterone(MENT) ：The Optimal Androgen For Male Contraception，”Ann.Med，25 ：199-205(1993)(“Sundaram”))。由于在男性性发育和功能中涉及 AR，所以 AR 很可能是实现男性避孕或其它形式的激素替代治疗的靶。

[0003] 世界范围的人口增长和计划生育的社会意识已经激励人们在避孕方面开展大量研究。在任何情况下避孕都是个难题。它充满文化和社会烙印、宗教牵连，而最确定的是重大的健康影响。当主题集中在男性避孕时，这些情形只会更为加剧。尽管有适宜的避孕器具，但历史上，社会还是期望妇女担负起避孕决定和其后果的责任。虽然出于对性传播疾病的考虑使得男性更多地意识到需要养成安全和负责任的性习惯，但是妇女仍然常常承受避孕选择的压力。妇女有许多选择，从暂时机械器具如海绵和隔膜到暂时化学器具如杀精子剂。妇女还具有受她们支配的更持久的选择，如包括 IUD 和宫颈帽在内的物理器具，以及诸如口服避孕药和皮下植入物的更持久的化学治疗。然而，迄今为止，男子仅有的选择包括使

用避孕套和输精管切除术。不过，由于降低性敏感度、中断性自发性以及因破裂或不正确的使用而引起妊娠的明显可能性，所以许多男子不赞成使用避孕套。输精管切除术也未得到赞成。如果男子有更方便的避孕方法，特别是性行为前即刻无需预备活动的长效方法，此类方法可以显著地增加男子对避孕承担更多责任的可能性。

[0004] 在此方面，给予男性类固醇（例如睾酮及其衍生物）已经显示出特别的希望，这是由于这些化合物具有抑制促性腺激素和替代雄激素的联合性质(Steinbefger等人，″ Effect of Chronic Administration ofTestosterone Enanthate on Sperm Production and Plasma Testosterone，Follicle Stimulating Hormone，and Luteinizing Hormone Levels：APreliminary Evaluation of a Possible Male Contraceptive.Fertility andSterility 28：1320-28(1977))。长期给予高剂量睾酮完全消除精子产生（无精子）或使精子减少至极低水平（精子减少）。对于产生不育所需的精子发生抑制的程度并不确切知道。然而，世界卫生组织的新近报告表明，每周肌内注射睾酮庚酸酯在98％的接受治疗的男子中引起无精子或严重的精子减少（即每毫升小于三百万个精子）和不育(WorldHealth Organization Task Force on Methods and Regulation of MaleFertility，″ Contraceptive Efficacy of Testosterone-Induced Azoospermiaand Oligospermia in Normal Men，″ Fertility and Sterility 65：821-29(1996))。

[0005] 已经开发出肌内注射后更慢地被吸收并因此导致更强的促雄性征作用的各种睾酮酯。在这些酯中，睾酮庚酸酯应用最为广泛。虽然睾酮庚酸酯在建立用于男性避孕的激素药的可行性方面有价值，但其具有若干缺陷，包括需要每周注射和肌内注射后立即出现的睾酮的超生理峰水平的存在(Wu，″ Effects of Testosterone Enanthate in NormalMen：Experience From a Multicenter Contraceptive Efficacy Study，″ Fertility and Sterility 65：626-36(1996))。

[0006] 结合AR并充当雄激素类的类固醇配体（例如睾酮庚酸酯）或充当抗雄激素类的类固醇配体（例如醋酸环丙孕酮）已知多年，并在临床上使用(Wu 1988)。尽管非甾族抗雄激素类在临床上用于激素依赖性前列腺癌，但是，尚没有非甾族雄激素类的报道。因此，对用于男性避孕和激素替代治疗的雄激素类的研究主要集中在甾族化合物上。

[0007] 在美国，男性中前列腺癌是最常发生的癌症之一，每年诊断出数十万新病例。不幸的是，新诊断的前列腺癌病例中有60％以上发现是病理上晚期的，无法治愈且预后不佳。解决这一问题的一个途径是通过筛选程序早期发现前列腺癌，从而减少晚期前列腺癌患者的数目。然而，另一方法是开发药物来预防前列腺癌。50岁以上的男性中有1/3患有潜在形式的前列腺癌，其可能会被激活成威胁生命的临床前列腺癌形式。在50年代到90年代间，潜在前列腺肿瘤的发生频率每十年都显著增加，50年代为5.3-14％，而90年代为40-80％。患有潜在前列腺癌的人的数目在所有文化、人种群和种族间相同，然而临床攻击性癌症的发生频率显著不同。这表明环境因素可能在激活潜在前列腺癌中起作用。因此，前列腺癌的治疗和预防策略的开发可能对前列腺癌的防治具有最大的整体医学和经济意义。

[0008] “BPH（良性前列腺增生）”是前列腺的非恶性增大，并且是在任何内部器官中所见的最常见的非恶性增生性异常，并且是成年男性发病的主要原因。年龄超过50岁的男性的BPH发病率超过75％，到90年代发病率达到88％。BPH通常导致横穿前列腺的尿道部分（前列腺尿道）的渐进挤压。这导致患者经常急切地想要排尿，因为膀胱排空不完全和急切

排尿。尿流的阻塞还可能导致一般缺乏排尿控制，包括希望时开始排尿的困难和阻止尿流的困难，因为不能从膀胱中排空尿液，该病症称为溢出性尿失禁，它可能导致尿路梗阻和排尿失败。

[0009] 骨质疏松是一种全身性骨骼疾病，其特征在于低骨量和骨组织劣化，结果骨脆性增加并容易骨折。在美国，此病症影响大于 2500 万人，并导致每年超过 130 万例骨折，包括每年 500000 例脊柱骨折、250000 髋骨折和 240000 例腕骨折。髋骨折是骨质疏松的最严重后果，有 5-20％的患者在一年内死亡，超过 50％的生存者无行为能力。年老者一般有最大的骨质疏松危险，因此，预计此问题随人口老龄化而显著增加。预计世界范围内的骨折发病率在随后 60 年内增加三倍，且一项研究估计 2050 年全世界将有 450 万例髋骨折。

[0010] 女性骨质疏松的危险大于男性。女性在绝经后 5 年内骨损失明显加速。其它增大该危险的因素包括吸烟、酒精滥用、久坐的生活方式和低钙摄入。但是，男性也经常发生骨质疏松。已明确确定男性骨矿密度随年龄增加而降低。骨矿含量和密度量的减少与骨强度降低有关，并易骨折。性激素在非生殖组织中多效性作用的分子机理刚刚开始被认识，不过雄激素和雌激素的生理浓度在整个生命周期中对骨稳态的保持起重要作用是清楚的。因此，当雄激素或雌激素丧失发生时，其结果是骨重塑速度增加，使吸收和形成的平衡倾斜为有利于吸收，这导致整体骨量损失。在男性中，成熟性激素的自然减少（雄激素的直接减少和较低的衍生自雄激素的外周芳构化的雌激素水平）与骨脆弱有关。这种作用也在阉割男性中观察到。

[0011] 年老男性雄激素减少 (ADAM) 指雄激素产生的渐进减少，常见于中年后的男性。该病症特征是身体和智力方面的改变，其与雄激素环境有关并可通过控制雄激素环境来纠正。ADAM 的生物化学特征是不仅血清雄激素减少，而且其它激素如生长激素、褪黑激素和脱氢反雄甾酮也减少。临床表现包括疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、肥胖、老年性肌肉萎缩 (sarcopenia)、骨质减少、贫血以及情绪和认知改变。

[0012] 女性雄激素缺乏 (ADIF) 指多种与激素有关的病症，包括中年后女性中常见的病症。该病症的特征是性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、贫血、抑郁、贫血、脱发、肥胖和子宫内膜异位症。另外，女性性器官癌症例如乳癌、子宫癌和卵巢癌与激素有关。

[0013] 肌肉消瘦症指肌肉质量渐进损失和 / 或肌肉，包括控制运动的骨胳或随意肌、控制心脏的心肌（心肌病），和平滑肌的渐进变弱和退化。慢性肌肉消瘦症是慢性病症（即持续一段长时间），其特征是肌肉质量的渐进损失，肌肉的变弱和退化。在肌肉消瘦症期间发生的肌肉质量损失的特征可以是肌蛋白分解或降解。蛋白质降解发生的原因是异乎寻常地高的蛋白质降解速度、异乎寻常地低的蛋白质合成速度，或者二者的结合。蛋白质降解，不管是由高蛋白质降解度导致还是由低蛋白质合成度导致，都导致肌肉质量减少和肌肉消瘦症。肌肉消瘦症与慢性、神经性、遗传性或传染性病理、疾病、病痛或病症有关。这些包括肌肉营养不良，如杜兴氏病肌肉营养不良和肌强直性营养不良；肌萎缩症，如脊髓灰质炎后肌萎缩症 (PPMA)；恶病质，如心脏恶病质、AIDS 恶病质和癌症恶病质、营养不良、麻风、糖尿病、肾病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、癌症、末期肾衰、肺气肿、软骨病、HIV 感染、AIDS 和心肌病。此外，其它环境和病症与肌肉消瘦症有关，并可以导致肌肉消瘦症。这些包括慢性下背

疼痛、高龄、中枢神经系统 (CNS) 损伤、外周神经损伤、脊髓损伤、化学损伤、中枢神经系统 (CNS) 损伤、外周神经损伤、脊髓损伤、化学损伤、烧伤、在由于病痛或损伤导致四肢固定、长期住院时发生的废用性功能退化 (disusedeconditioning),以及酒精中毒。肌肉消瘦症如果不减弱的话,可能有可怕的后果。例如,在肌肉消瘦症期间发生的变化可能导致身体状况变弱,这对个体的健康有害,导致对感染的易感性增加、行为状态不良和易损伤。

[0014] 在基础科学和临床水平急切需要新的革新性方法来开发用于以下的化合物 :a) 男性避孕 ;b) 治疗多种与激素有关的病症,例如与年老男性雄激素减少 (ADAM) 有关的病症,如疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、贫血、肥胖、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松以及情绪和认知改变 ;c) 治疗与 ADIF 有关的病症,如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖和子宫内膜异位症 ;d) 治疗和 / 或预防急性和 / 或慢性肌肉消瘦症 ;e) 降低前列腺癌的发病率,阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退 ;f) 口服雄激素替代治疗 ;g) 治疗和 / 或预防良性前列腺增生 (BPH) ;i) 治疗和 / 或预防女性性器官癌症如乳癌、子宫癌和卵巢癌 ;和 / 或其它临床治疗和 / 或诊断领域。

[0015] Tucker 等 人 (J.Med Chem(1988),31,885-887 ; 和 J.Med Chem(1988),31,954-959) 公开了用于治疗晚期前列腺癌的一种非甾族抗雄激素,4' 氰基 -3-[(4- 氟苯基) 磺酰基]-2- 羟基 -2- 甲基 -3'-(三氟甲基) 丙酰胺 (比卡鲁胺) 的合成和拆分。Tucker(美国专利 4,636,505) 公开了 N-(取代的苯基)-3- 烷基 -、芳基 - 和杂芳基磺酰基 -2- 羟基 -2- 烷基 - 和卤代烷基丙酰胺化合物、它们的制备方法和它们在治疗恶性或良性前列腺疾病或雄激素依赖性疾病病况中的用途。Kirkovsky 等人 (J MedChem(2000),43,581-590) 公开了手性非甾族亲合配体的合成,该手性非甾族亲合配体为 B 芳香环中带有亲电基团的比卡鲁胺类似物。Miller 等人 (美国专利 6,160,011 和 6,071,957) 公开了非甾族激动剂化合物、它们的制备与它们在男性激素治疗和前列腺癌治疗中的用途。这些参考文献都教导了具有硫、亚砜或砜键的非甾族激动剂化合物的制备方法。另外,这些参考文献公开的方法不适于大规模制备,因为一步或多步导致混合产物,并因此包括最终导致收率降低的纯化过程。

[0016] 本领域需要开发能用于大规模合成并以高收率提供高纯度产物的非甾族激动剂化合物合成的合成方法。

发明内容

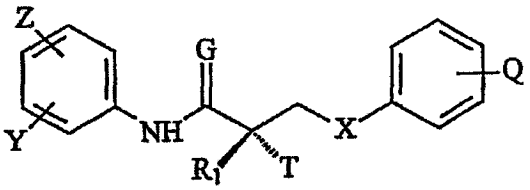
[0017] 在一个实施方案中,本发明涉及一类新的雄激素受体靶向剂 (ARTA) 的制备的合成方法,它们表现出雄激素受体的非甾族配体的促雄性征和合成代谢活性。该试剂定义一亚类新的化合物,它们是选择性雄激素受体调节剂 (SARM),用于 a) 男性避孕 ;b) 治疗多种与激素有关的病症,例如与年老男性雄激素减少 (ADAM) 有关的病症,如疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、贫血、肥胖、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松以及情绪和认知改变 ;c) 治疗与女性雄激素减少 (ADIF) 有关的病症,如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖和子宫内膜异位症 ;d) 治疗和 / 或预防慢性肌肉消瘦症 ;e) 降低前列腺癌的发病率,阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退 ;f) 口服雄激素替代治疗 ;

g) 预防和 / 或治疗干眼症 ;h) 治疗和 / 或预防良性前列腺增生 (BPH) ;i) 诱导癌细胞调亡 ;j) 治疗和 / 或预防女性性器官癌症例如乳癌、子宫癌和卵巢癌 ;和 / 或其它临床治疗和 / 或诊断领域。

[0018] 本发明的方法适于大规模制备,因为所有步骤均给出高纯度化合物,因此避免最终降低收率的复杂的纯化过程。因此,本发明提供用于工业规模合成并以高收率提供高纯度产物的非甾族激动剂化合物的合成方法。

[0019] 在一个实施方案中,本发明提供式 I 的结构表示的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物的制备方法 :

[0020]



I

[0021] 其中 X 为 O、NH、Se、PR 或 NR ;

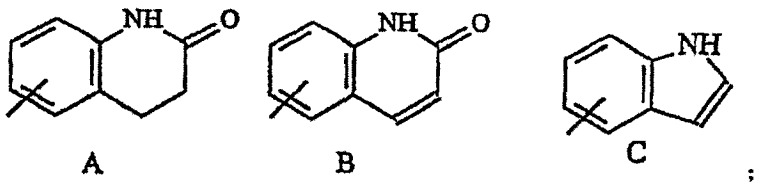
[0022] T 为 OH、OR、$NHCOCH_3$ 或 NHCOR ;

[0023] Z 为 NO_2、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR ;

[0024] Y 为 CF_3、F、I、Br、Cl、CN、CR_3 或 SnR_3 ;

[0025] Q 为烷基、卤素、CF_3、CN、CR_3、SnR_3、NR_2、$NHCOCH_3$、$NHCOCF_3$、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、$NHCSCH_3$、$NHCSCF_3$、NHCSR、$NHSO_2CH_3$、$NHSO_2R$、OR、COR、OCOR、OSO_2R、SO_2R、SR ;或者 Q 与其连接的苯环一起是结构 A、B 或 C 表示的稠环系统 :

[0026]



A B C ;

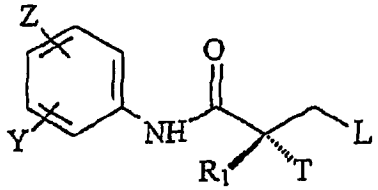
[0027] R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH_2F、CHF_2、CF_3、CF_2CF_3、芳基、苯基、卤素、链烯基或 OH ;且

[0028] R_1 为 CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 ;

[0029] 该方法包括以下步骤 :

[0030] 使式 II 的酰胺和式 III 的化合物偶联从而产生所述的式 I 的化合物 :

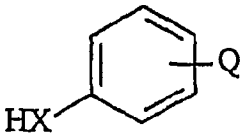
[0031]



II

[0032] 其中 Z、Y、R_1 和 T 如上定义且 L 为离去基团,

[0033]



III

[0034] 其中 Q 和 X 如上定义；和

[0035] 使用醇和水的混合物纯化所述的式 I 的化合物。

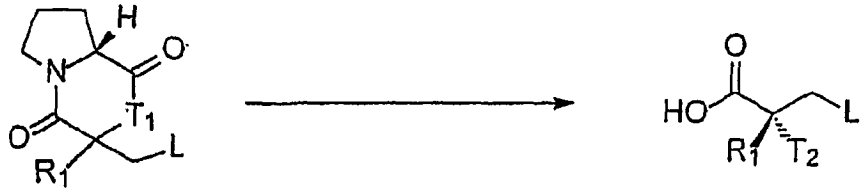
[0036] 在一个实施方案中，偶联步骤在碱存在下进行。在另一个实施方案中，离去基团 L 为 Br。

[0037] 在一个实施方案中，醇为乙醇。在另一个实施方案中，纯化步骤包括从所述醇和水的混合物中结晶式 I 的化合物。在另一个实施方案中，结晶步骤包括将含有化合物 I 的醇溶液和水混合，以结晶式 I 的化合物。在另一个实施方案中，该方法进一步包括通过过滤收集式 I 的化合物的步骤。

[0038] 在一个实施方案中，式 II 的酰胺通过以下步骤制备：

[0039] a) 将式 IX 的环状化合物，其中 L 和 R_1 如上定义且 T_1 为 O 或 NH，转化成式 VIII 的化合物，其中 L 和 R_1 如上定义且 T_2 为 OH 或 NH_2，

[0040]

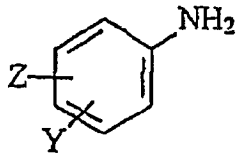


IX VIII

；

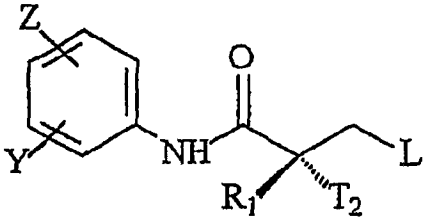
[0041] b) 使式 VII 的胺和式 VIII 的羧酸在偶联试剂存在下反应以产生式 IIA 的酰胺，

[0042]



VII

[0043] 其中 Z 和 Y 如上定义，

[0044]  和

IIA

；

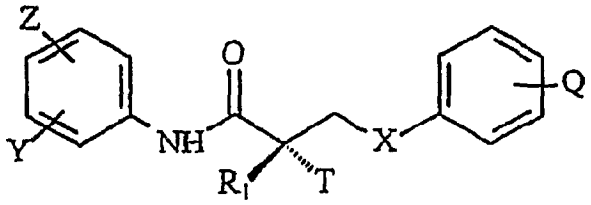
[0045] c) 任选地将 T_2 转化成 T。

[0046] 在一个实施方案中，步骤 (a) 在 HBr 存在下进行。

[0047] 此外，在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的结构表示的选择性雄激素受体调

节剂 (SARM) 化合物的制备方法：

[0048]



I

[0049] 其中 X 为 O、NH、Se、PR 或 NR；

[0050] T 为 OH、OR、$NHCOCH_3$ 或 NHCOR；

[0051] Z 为 NO_2、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

[0052] Y 为 CF_3、F、I、Br、Cl、CN、CR_3 或 SnR_3；

[0053] Q 为烷基、卤素、CF_3、CN、CR_3、SnR_3、NR_2、$NHCOCH_3$、

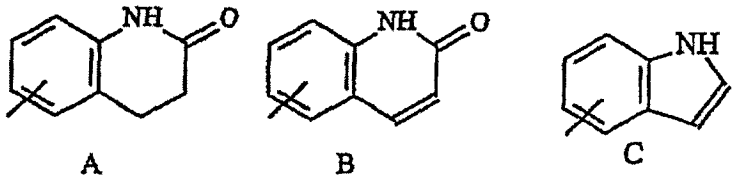
[0054] $NHCOCF_3$、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、

[0055] CONHR、$NHCSCH_3$、$NHCSCF_3$、NHCSR、$NHSO_2CH_3$、

[0056] $NHSO_2R$、OR、COR、OCOR、OSO_2R、SO_2R、SR；或者

[0057] Q 与其连接的苯环一起是结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：

[0058]



A B C

；

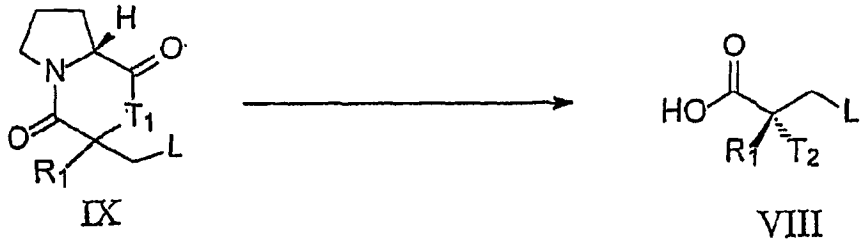
[0059] R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH_2F、CHF_2、CF_3、CF_2CF_3、芳基、苯基、卤素、链烯基或 OH；且

[0060] R_1 为 CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CH_3 或 CF_2CF_3；

[0061] 该方法包括以下步骤：

[0062] a) 将式 IX 的环状化合物，其中 R_1 如上定义、L 为离去基团且 T_1 为 O 或 NH，转化成式 VIII 的化合物，其中 L 和 R_1 如上定义且 T_2 为 OH 或 NH_2，

[0063]

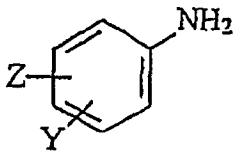


IX VIII

；

[0064] b) 使式 VII 的胺和式 VIII 的羧酸在偶联试剂存在下反应以产生式 IIA 的酰胺，

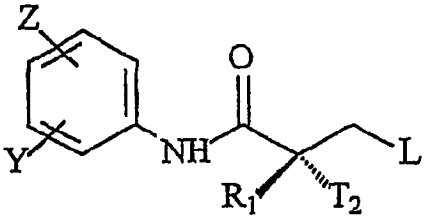
[0065]



VII

[0066] 其中 Z 和 Y 如上定义，

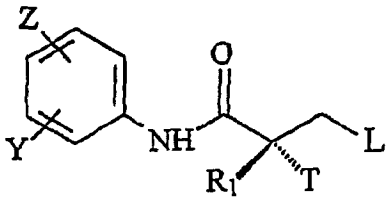
[0067]



IIA ;

[0068] c) 任选地将 T_2 转化成 T 以产生式 II 的化合物，

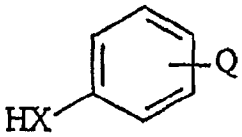
[0069]



II ;

[0070] d) 使式 II 的酰胺和式 III 的化合物偶联从而获得化合物 I，

[0071]



III

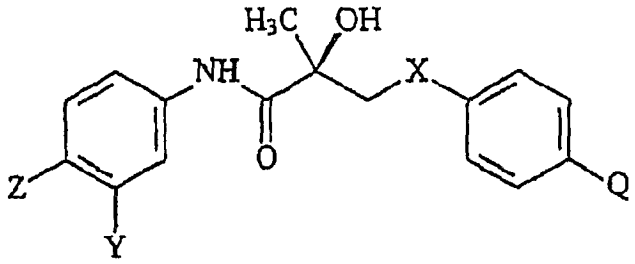
[0072] 其中 Q 和 X 如上定义；和

[0073] e) 用醇和水的混合物纯化所述的式 I 的化合物。

[0074] 在一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性雄激素受体调节剂化合物的制备方法，其中 X 为 O。在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性雄激素受体调节剂化合物的制备方法，其中 T 为 OH。在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性雄激素受体调节剂化合物的制备方法，其中 R_1 为 CH_3。在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性雄激素受体调节剂化合物的制备方法，其中 Z 为 NO_2。在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性雄激素受体调节剂化合物的制备方法，其中 Z 为 CN。在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性雄激素受体调节剂化合物的制备方法，其中 Y 为 CF_3。在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性雄激素受体调节剂化合物的制备方法，其中 Q 为 $NHCOCH_3$。在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性雄激素受体调节剂化合物的制备方法，其中 Q 为 F。

[0075] 在另一个实施方案中，本发明提供式 IV 的结构表示的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法：

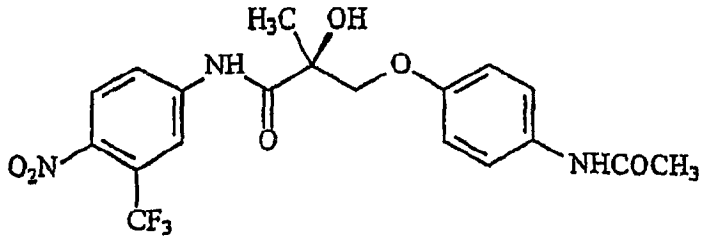
[0076]



(IV)

[0077] 在另一个实施方案中，本发明提供式 (1) 的结构表示的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法：

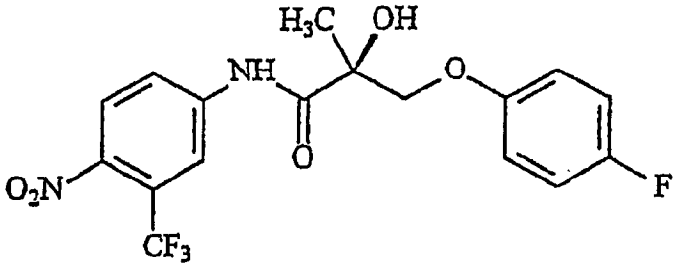
[0078]



(1)

[0079] 在另一个实施方案中，本发明提供式 (2) 的结构表示的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法：

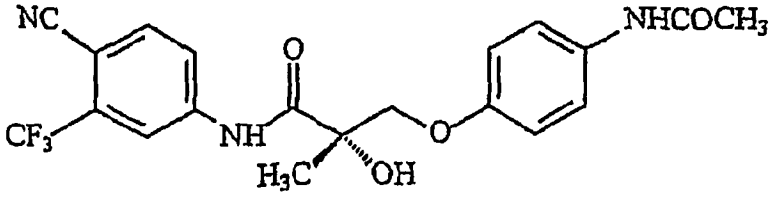
[0080]



(2)

[0081] 在另一个实施方案中，本发明提供式 (3) 的结构表示的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法：

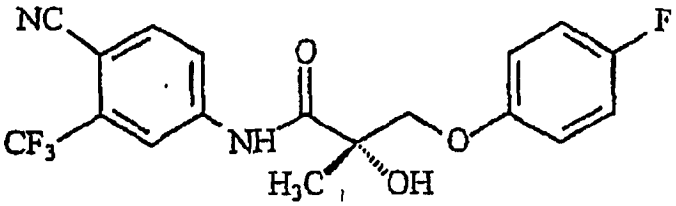
[0082]



(3)

[0083] 在另一个实施方案中，本发明提供式 (4) 的结构表示的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法：

[0084]



(4)

[0085] 在另一个实施方案中，该方法进一步包括将选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物转化成其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N- 氧化物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合的步骤。在另一个实施方案中，SARM 化合物具有雄激素受体的非甾族配体的体内促雄性征和合成代谢活性。

[0086] 本发明的新型选择性雄激素受体调节剂化合物单独或作为药物组合物用于 a) 男性避孕；b) 治疗多种与激素有关的病症，例如与年老男性雄激素减少 (ADAM) 有关的病症，如疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、贫血、肥胖、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松以及情绪和认知改变；c) 治疗与女性雄激素减少 (ADIF) 有关的病症，如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖和子宫内膜异位症；d) 治疗和 / 或预防慢性肌肉消瘦症；e) 降低前列腺癌的发病率，阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退；g) 预防和 / 或治疗干眼症；h) 治疗和 / 或预防良性前列腺增生 (BPH)；i) 诱导癌细胞凋亡；j) 治疗和 / 或预防女性性器官癌症如乳癌、子宫癌和卵巢癌；和 / 或其它临床治疗和 / 或诊断领域。

[0087] 本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物提供比类固醇雄激素治疗更显著的进步，因为已证明本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物在体内具有雄激素受体的非甾族配体的促雄性征和合成代谢活性。因此，该选择性雄激素受体调节剂化合物具有雄激素受体的非甾族配体的促雄性征和合成代谢活性，并将不伴随严重的副作用、不方便的给药方式或高成本，而仍具有口服生物利用度、不与其它甾族受体发生交叉反应和长生物半衰期的优点。

具体实施方式

[0088] 在一个实施方案中，本发明提供用于一类新的雄激素受体靶向剂 (ARTA) 的制备的合成方法，它们表现出雄激素受体的非甾族配体的促雄性征和合成代谢活性。该试剂定义一亚类新的化合物，它们是选择性雄激素受体调节剂 (SARM)，用于 a) 男性避孕；b) 治疗多种与激素有关的病症，例如与年老男性雄激素减少 (ADAM) 有关的病症，如疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、贫血、肥胖、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松以及情绪和认知改变；c) 治疗与女性雄激素减少 (ADIF) 有关的病症，如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖和子宫内膜异位症；d) 治疗和 / 或预防慢性肌肉消瘦

症；e) 降低前列腺癌的发病率，阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退；f) 口服雄激素替代治疗；g) 预防和 / 或治疗干眼症；h) 治疗和 / 或预防良性前列腺增生 (BPH)；i) 诱导癌细胞凋亡；j) 治疗和 / 或预防女性性器官癌症如乳癌、子宫癌和卵巢癌；和 / 或其它临床治疗和 / 或诊断领域。

[0089] 在共同在审、已转让给本发明的受让人的美国申请 10/277,108 中，申请人公开了选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物的制备方法。在该公开的方法中，通过使用己烷作为纯化溶剂对 SARM 产物进行纯化。然而，已知己烷具有神经毒性，因为它被快速地代谢成 2,5- 己二酮。因此，合成后任何留下的残余溶剂可在给予 SARM 化合物时导致不希望的毒性。

[0090] 如本文所述，申请人惊奇且意想不到地发现当在无毒有机溶剂和水，例如乙醇和水存在下，例如通过从乙醇和水的混合物中重结晶进行 SARM 化合物的纯化步骤时，以高收率获得具有优异晶体稳定性的高纯度产物。另外，使用无毒有机溶剂 / 水进行纯化安全并且便宜，避免由使用有毒有机溶剂例如己烷可能引起的任何生物学伤害。在一个实施方案中，无毒有机溶剂为乙醇。

[0091] 因此，在一个实施方案中，本发明提供用于制备本文描述的 SARM 化合物的合成方法，它涉及包括用无毒有机溶剂和水的混合物结晶 SARM 产物的纯化步骤。在一个实施方案中，无毒有机溶剂是乙醇。在一个特别的实施方案中，结晶步骤包括将含有 SARM 化合物的醇溶液和水混合，以结晶 SARM 化合物。在另一个实施方案中，该方法进一步包括通过过滤收集 SARM 化合物的步骤。

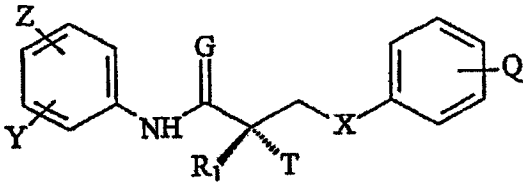
[0092] 本发明的方法适于大规模制备，因为所有步骤均给出高纯度化合物，因此避免了最终降低收率的复杂的纯化过程。因此，本发明提供非甾族激动剂化合物的合成方法，该方法可用于工业大规模合成，并且以高收率提供高纯度产物。另外，本发明描述的方法利用安全、环境友好且便宜的试剂和纯化步骤，因此避免了可能由使用有毒的、环境不友好的或生物学不稳定的试剂引起的任何不希望的毒理学问题。

[0093] 本领域技术人员应该清楚任何无毒有机溶剂均适用于本发明的方法，例如醇如甲醇或乙醇、芳族化合物如甲苯和二甲苯、DMSO、THF、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、庚烷、环己烷等。另外，这些溶剂的任意组合均适用于本发明的方法，例如乙酸乙酯 / 庚烷、四氢呋喃 (THF) / 庚烷、乙酸乙酯 / 甲基叔丁基醚 (MTBE)、THF/MTBT 等。

[0094] 在一个实施方案中，无毒有机溶剂为乙醇。任何等级和纯度水平的乙醇均适用。在一个实施方案中，乙醇为纯乙醇。在另一个实施方案中，乙醇为含有变性剂如甲苯、甲醇等的乙醇溶液。例如，合适的乙醇等级为含有变性剂：甲苯 (5％)、甲醇 (5％、10％)、异丙醇 (5％)、乙酸乙酯 (1％、4％)、丙酮 (7％)、汽油或这些变性剂的任意组合的乙醇。

[0095] 因此，在一个实施方案中，本发明提供式 I 的结构表示的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物的制备方法：

[0096]



I

[0097] 其中 X 为 O、NH、Se、PR 或 NR；

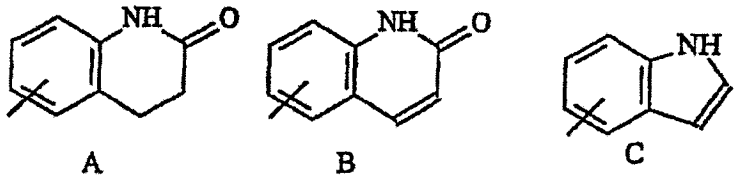
[0098] T 为 OH、OR、$NHCOCH_3$ 或 NHCOR；

[0099] Z 为 NO_2、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

[0100] Y 为 CF_3、F、I、Br、Cl、CN、CR_3 或 SnR_3；

[0101] Q 为烷基、卤素、CF_3、CN、CR_3、SnR_3、NR_2、$NHCOCH_3$、$NHCOCF_3$、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、$NHCSCH_3$、$NHCSCF_3$、NHCSR、$NHSO_2CH_3$、$NHSO_2R$、OR、COR、OCOR、OSO_2R、SO_2R、SR；或者 Q 与其连接的苯环一起是结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：

[0102]



A B C ；

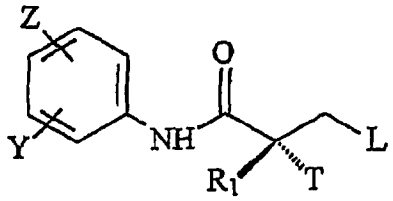
[0103] R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH_2F、CHF_2、CF_3、CF_2CF_3、芳基、苯基、卤素、链烯基或 OH；且

[0104] R_1 为 CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CH_3 或 CF_2CF_3；

[0105] 所述方法包括以下步骤：

[0106] 使式 II 的酰胺和式 III 的化合物偶联从而产生所述的式 I 的化合物：

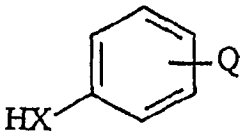
[0107]



II

[0108] 其中 Z、Y、R_1 和 T 如上定义且 L 为离去基团，

[0109]



III

[0110] 其中 Q 和 X 如上定义；和

[0111] 使用醇和水的混合物纯化所述的式 I 的化合物。

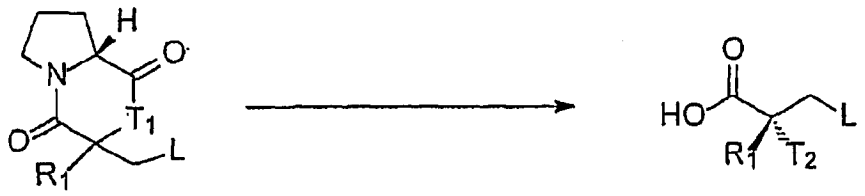
[0112] 在一个实施方案中，醇为乙醇。在另一个实施方案中，纯化步骤包括从乙醇和水的混合物中结晶式 I 的化合物。在另一个实施方案中，结晶步骤包括将含有化合物 I 的乙醇溶液和水混合，以结晶式 I 的化合物。在另一个实施方案中，该方法进一步包括通过过滤收

集式 I 的化合物的步骤。

[0113] 在一个实施方案中，式 II 的酰胺通过以下步骤制备：

[0114] a) 将式 IX 的环状化合物，其中 L 和 R_1 如上定义且 T_1 为 O 或 NH，转化成式 VIII 的化合物，其中 L 和 R_1 如上定义且 T_2 为 OH 或 NH_2，

[0115]

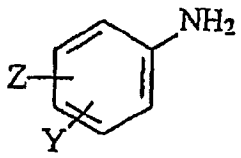


IX VIII

；

[0116] b) 使式 VII 的胺和式 VIII 的羧酸在偶联试剂存在下反应以产生式 IIA 的酰胺，

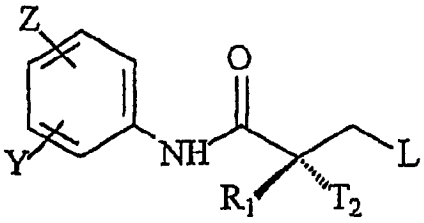
[0117]



VII

[0118] 其中 Z 和 Y 如上定义，

[0119]



和

IIA

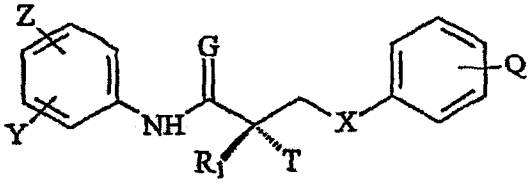
；

[0120] c) 任选地将 T_2 转化成 T。

[0121] 在一个实施方案中，步骤 (a) 在 HBr 存在下进行。

[0122] 此外，在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的结构表示的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物的制备方法：

[0123]



I

[0124] 其中 X 为 O、NH、Se、PR 或 NR；

[0125] T 为 OH、OR、$NHCOCH_3$ 或 NHCOR；

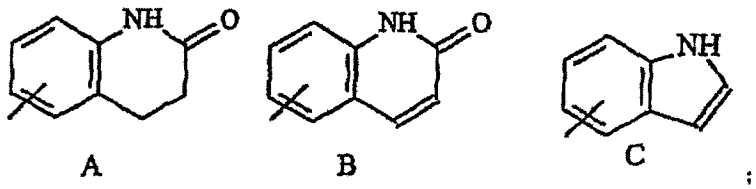
[0126] Z 为 NO_2、CNCOOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

[0127] Y 为 CF_3、F、I、Br、Cl、CN、CR_3 或 SnR_3；

[0128] Q 为烷基、卤素、CF_3、CN、CR_3、SnR_3、NR_2、$NHCOCH_3$、$NHCOCF_3$、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、$NHCSCH_3$、$NHCSCF_3$、NHCSR、$NHSO_2CH_3$、$NHSO_2R$、OR、COR、OCOR、OSO_2R、SO_2R、SR；或者

[0129] Q 与其连接的苯环一起是结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：

[0130]



A B C ；

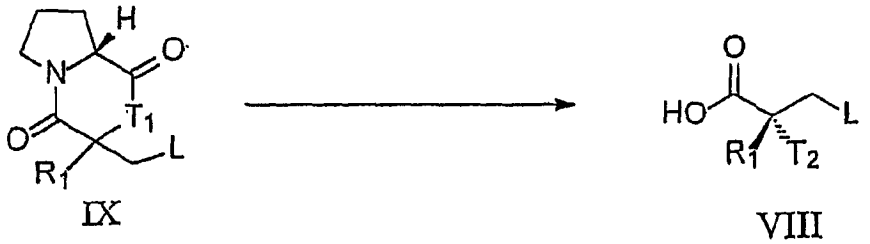
[0131] R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH_2F、CHF_2、CF_3、CF_2CF_3、芳基、苯基、卤素、链烯基或 OH；且

[0132] R_1 为 CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CH_3 或 CF_2CF_3；

[0133] 该方法包括以下步骤：

[0134] a) 将式 IX 的环状化合物，其中 R_1 如上定义、L 为离去基团且 T_1 为 O 或 NH，转化成式 VIII 的化合物，其中 L 和 R_1 如上定义且 T_2 为 OH 或 NH_2，

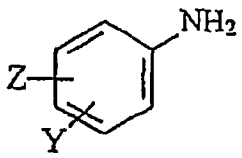
[0135]



IX VIII ；

[0136] b) 使式 VII 的胺和式 VIII 的羧酸在偶联试剂存在下反应以产生式 IIA 的酰胺，

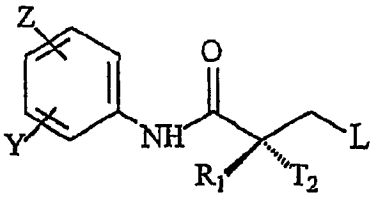
[0137]



VII

[0138] 其中 Z 和 Y 如上定义，

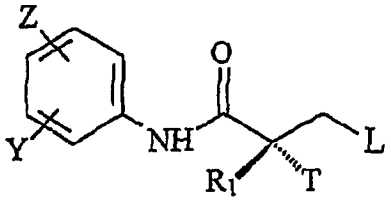
[0139]



IIA ；

[0140] c) 任选地将 T_2 转化成 T 以产生式 II 的化合物，

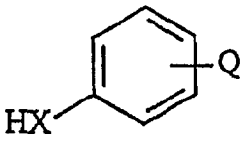
[0141]



II ;

[0142] d) 使式 II 的酰胺和式 III 的化合物偶联：

[0143]



III

[0144] 其中 Q 和 X 如上定义；和

[0145] e) 用乙醇和水的混合物纯化获得的式 I 的化合物。

[0146] 本领域技术人员理解当化合物 IX 中的 T_1 为 O 或 NH 时，化合物 VIII 中的 T_2 分别为 OH 或 NH_2。因此，在 T 为 OR、$NHCOCH_3$ 或 NHCOCHR 的情况下，反应将进一步包括将 T_2 转化成这些基团。因此，当化合物 I 中的 T 为 OR 时，反应将包括通过与例如烷基卤 R-X 反应将 OH 转化成 OR 的进一步步骤。当化合物 I 中的 T 为 NHCOR、$NHCOCH_3$ 时，反应将包括通过与例如相应的酰氯 ClCOR 或 $ClCOCH_3$ 反应将 NH_2 转化成 NHCOR 或 $NHCOCH_3$。

[0147] 本领域技术人员理解所用的水和乙醇量可被优化以产生最高收率的结晶的 SARM 产物，和 / 或最高晶体稳定性和质量的 SARM 产物。例如，不限于任何具体的实施方案，乙醇对水的比率为 20 ： 1。在另一个实施方案中，比率为 15 ： 1。在另一个实施方案中，比率为 10 ： 1。在另一个实施方案中，比率为 8 ： 1。在另一个实施方案中，比率为 5 ： 1。在另一个实施方案中，比率为 3 ： 1。在另一个实施方案中，比率为 2 ： 1。在另一个实施方案中，比率为 1 ： 1。在另一个实施方案中，水对乙醇的比率为 20 ： 1。在另一个实施方案中，比率为 15 ： 1。在另一个实施方案中，比率为 10 ： 1。在另一个实施方案中，比率为 8 ： 1。在另一个实施方案中，比率为 5 ： 1。在另一个实施方案中，比率为 3 ： 1。在另一个实施方案中为 2 ： 1。

[0148] 另外，乙醇和水混合的次序可被优化以产生最高收率和 / 或质量的 SARM 化合物。例如，在一个实施方案中，可将含有 SARM 化合物的乙醇溶液倒入水中，或缓慢加入到水中。在另一个实施方案中，可向含有 SARM 化合物的乙醇溶液中分批或一次性缓慢加入水。

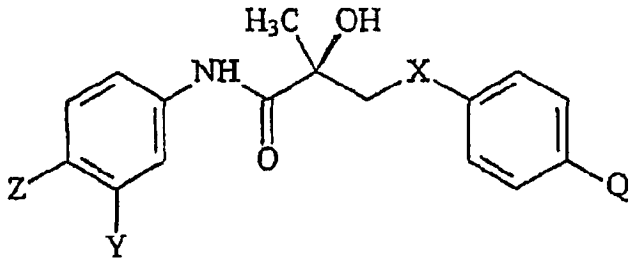
[0149] 另外，可改变其它参数例如结晶时间、温度等以产生最佳结果。例如结晶温度可以是 0℃、(-)10-0℃、0-5℃、5-10℃、10℃ -20℃或室温 (20-25℃)。结晶时间取决于所用的具体条件可以在几分钟到几小时到几天的范围内。

[0150] 在一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性雄激素受体调节剂化合物的制备方法，其中 X 为 O。在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性雄激素受体调节剂化合物的制备方法，其中 T 为 OH。在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法，其中 R_1 为 CH_3。在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法，其中 Z 为 NO_2。在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性

雄激素调节剂化合物的制备方法，其中 Z 为 CN。在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法，其中 Y 为 CF_3。在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法，其中 Q 为 $NHCOCH_3$。在另一个实施方案中，本发明提供式 I 的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法，其中 Q 为 F。

[0151] 在另一个实施方案中，本发明提供式 IV 的结构表示的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法：

[0152]

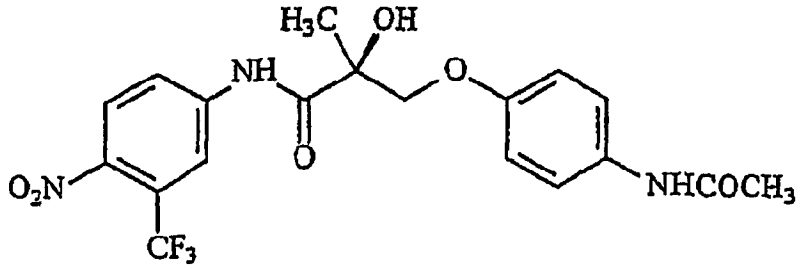


(IV)

。

[0153] 在另一个实施方案中，本发明提供式 (1) 的结构表示的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法：

[0154]

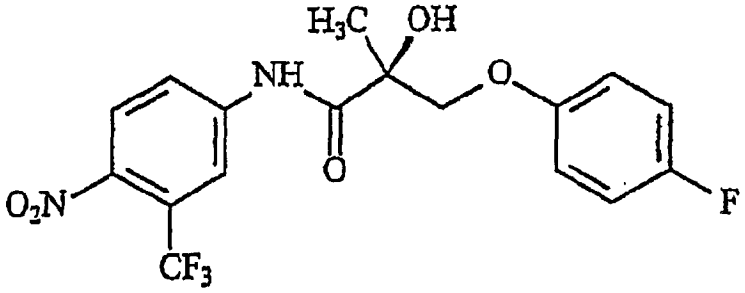


(1)

。

[0155] 在另一个实施方案中，本发明提供式 (2) 的结构表示的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法：

[0156]

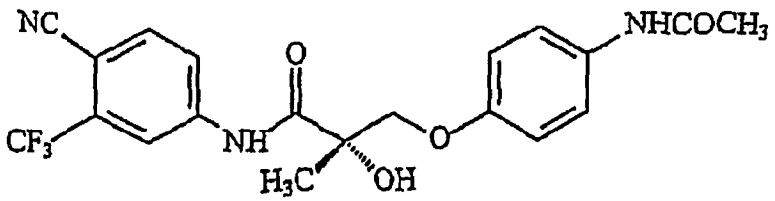


(2)

。

[0157] 在另一个实施方案中，本发明提供式 (3) 的结构表示的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法：

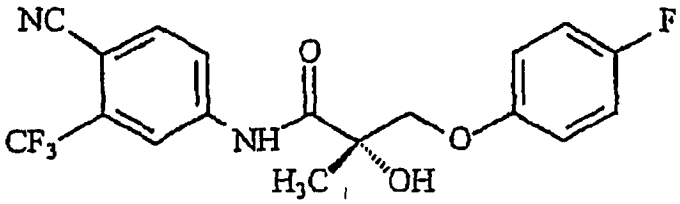
[0158]



(3)

[0159] 在另一个实施方案中，本发明提供式 (4) 的结构表示的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法：

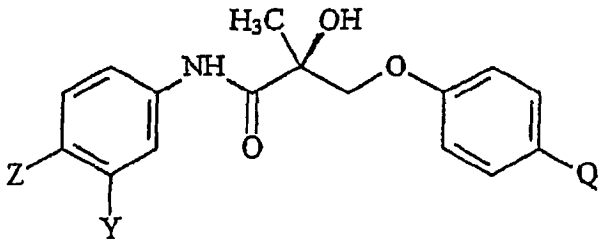
[0160]



(4)

[0161] 在另一个实施方案中，本发明提供式 XV 的结构表示的选择性雄激素调节剂化合物的制备方法：

[0162]



XV

[0163] 在一个实施方案中，化合物 II 和 III 的偶联在碱存在下进行。可以使用任何使 -XH 基团（例如当 X 是 O 时为酚基团）的氢去质子化并允许偶联的适宜的碱。碱的非限制性实例是碳酸盐，如碱金属碳酸盐，例如碳酸钠 (Na_2CO_3)、碳酸钾 (K_2CO_3) 和碳酸铯 (CS_2CO_3)；碳酸氢盐，如碱金属碳酸氢盐，例如碳酸氢钠 ($NaHCO_3$)、碳酸氢钾 ($KHCO_3$)，碱金属氢化物，如氢化钠 (NaH)、氢化钾 (KH) 和氢化锂 (LiH) 等。

[0164] 离去基团 L 在本文中定义为任何通常考虑用于化学反应的可除去的基团，其对本领域技术人员来说是已知的。合适的离去基团为卤素，例如 F、Cl、Br 和 I；烷基磺酸酯 ($-OSO_2R$) 其中 R 为烷基，例如甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、乙磺酸酯、2,2,2- 三氟乙磺酸酯、全氟丁磺酸酯；芳基磺酸酯 ($-OSO_2Ar$) 其中 Ar 为芳基，例如对甲苯磺酸酯（甲苯磺酸酯）、可以未被取代或被甲基、氯、溴、硝基等取代的苯磺酸酯；NO_3、NO_2 或硫酸酯、亚硫酸酯、磷酸酯、亚磷酸酯、羧酸酯、亚氨基酯、N_2 或氨基甲酸酯。

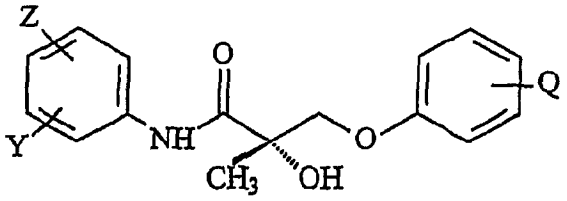
[0165] 反应通常在合适的惰性溶剂或稀释剂，例如四氢呋喃、乙醚、芳胺如吡啶；脂族烃和芳族烃例如苯、甲苯和二甲苯；二甲亚砜 (DMSO)、二甲基甲酰胺 (DMF) 和二甲基乙酰胺 (DMAC) 中进行。反应适合在例如 -20 到 120℃的温度范围内，例如在或接近室温下进行。

[0166] 偶联试剂为能够将羧酸 VIII 转化成其活性衍生物，从而使其能够与胺 (VII) 偶联形成酰胺键的试剂。羧酸合适的活性衍生物为例如，酰卤，例如通过酸与无机酰氯，例如亚硫酰氯反应形成的酰氯；混合酐，例如通过酸和氯甲酸酯如氯甲酸异丁酯反应形成的酐；活性酯，例如通过酸和酚如五氟苯酚、酯例如五氟苯基三氟乙酸酯或醇如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇或 N- 羟基苯并三唑反应形成的酯；酰叠氮，例如通过酸和叠氮化物例如二苯基磷酰基叠氮反应形成的叠氮化物；酰腈，例如通过酸和氰化物例如二乙基磷酰腈反应形成的氰化物；或者酸和碳二亚胺例如二环己基碳二亚胺的反应产物。

[0167] 在如上述的合适的惰性溶剂或稀释剂中，适宜地在碱如三乙胺存在下，在上述的温度范围内方便地进行反应。

[0168] 此外，在另一个实施方案中，本发明提供具有雄激素受体的非甾族配体的体内促雄性征和合成代谢活性的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物，式 X 的结构表示的化合物的制备方法：

[0169]



X

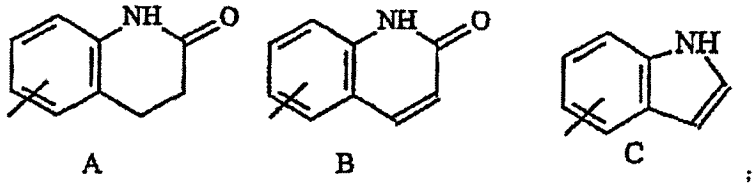
[0170] 其中 Z 为 NO_2、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

[0171] Y 为 CF_3、F、I、Br、Cl、CN、CR_3 或 SnR_3；

[0172] Q 为烷基、卤素、CF_3、CN、CR_3、SnR_3、NR_2、$NHCOCH_3$、$NHCOCF_4$、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、$NHCSCH_3$、$NHCSCF_3$、NHCSR、$NHSO_2CH_3$、$NHSO_2R$、OR、COR、OCOR、OSO_2R、SO_2R、SR；或者

[0173] Q 与其连接的苯环一起是结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：

[0174]



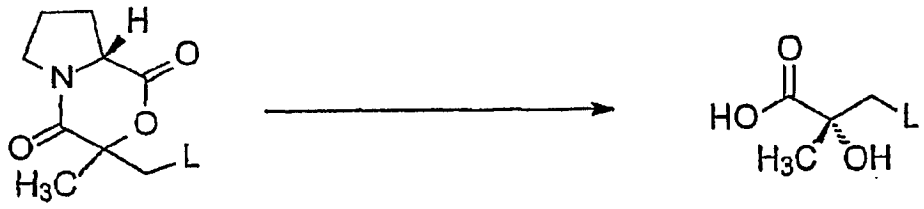
A B C ；

[0175] R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH_2F、CHF_2、CF_3、CF_2CF_3、芳基、苯基、卤素、链烯基或 OH；

[0176] 该方法包括以下步骤：

[0177] a) 通过式 XI 的环状化合物的开环制备式 XII 的羧酸

[0178]

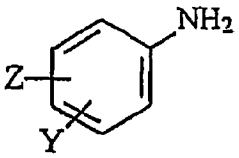


XI XII

[0179] 其中 L 如上定义；

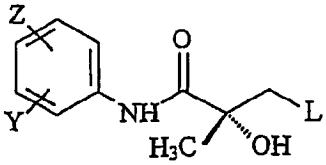
[0180] b) 使式 VII 的胺和式 XII 的羧酸在偶联试剂存在下反应产生式 XIII 的酰胺，

[0181]



VII

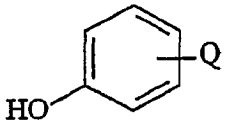
[0182] 其中 Z 和 Y 如上定义，

[0183]  和

XIII ；

[0184] c) 使式 XIII 的酰胺和式 XIV 的酚偶联：

[0185]

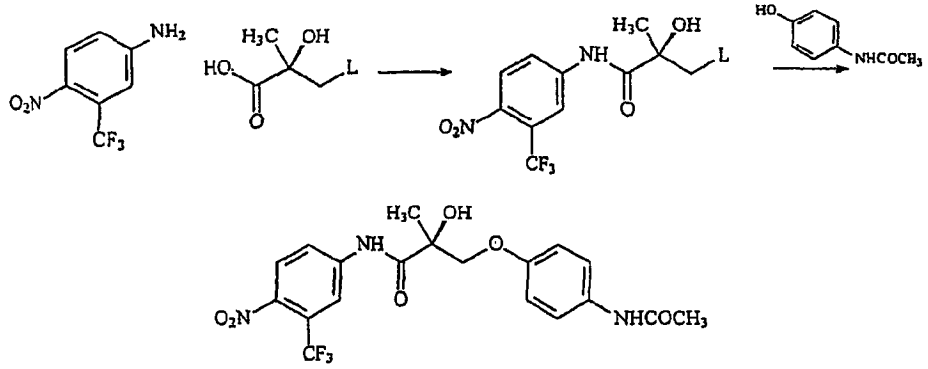


XIV

[0186] 其中 Q 如上定义；和用乙醇和水的混合物纯化式 X 的化合物。在一个实施方案中，步骤 (a) 在 HBr 存在下进行。

[0187] 依照该特别的实施方案，根据下面的原型合成路线（通过 Q = 乙酰氨基来例证）进行该方法：

[0188]



。

[0189] 在一个实施方案中，SARM 化合物具有雄激素受体的非甾族配体的体内促雄激素和合成代谢活性。

[0190] 本文中取代基 R 定义为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH_2F、CHF_2、CF_3、CF_2CF_3、芳基、苯基、卤素、链烯基或羟基 (OH)。

[0191] “烷基”基团指饱和脂族烃，包括直链烷基、支链烷基和环状烷基。在一个实施方案中，烷基具有 1-12 个碳。在另一个实施方案中，烷基具有 1-7 个碳。在另一个实施方案中，烷基具有 1-6 个碳。在另一个实施方案中，烷基具有 1-4 个碳。烷基可以未被取代或者被一

个或多个选自以下的基团取代：卤素、羟基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和硫代烷基。

[0192] “卤代烷基”指以上定义的烷基，它被一个或多个卤素原子，例如 F、Cl、Br 或 I 取代。

[0193] “芳基”指具有至少一个碳环芳香基团或杂环芳香基团的芳香基团，其可以未被取代或者被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、卤代烷基、羟基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或硫代或硫代烷基。芳环的非限制性实例是苯基、萘基、吡喃基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、吡唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、异噁唑基等。

[0194] “羟基”基团指 OH 基团。“链烯基”基团指具有至少一个碳碳双键的基团。卤代基团指 F、Cl、Br 或 I。

[0195] “芳基烷基”基团指与芳基连接的烷基，其中烷基和芳基如以上定义。芳基烷基的实例是苄基。

[0196] 在另一个实施方案中，本发明方法进一步包括将选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物转化成其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N- 氧化物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合的步骤。因此在一个实施方案中，本发明提供式 (I) 的选择性雄激素调节剂化合物的类似物的制备方法。在另一个实施方案中，本发明提供式 (I) 的选择性雄激素调节剂化合物的异构体的制备方法。在另一个实施方案中，本发明提供式 (I) 的选择性雄激素调节剂化合物的代谢物的制备方法。在另一个实施方案中，本发明提供式 (I) 的选择性雄激素调节剂化合物的衍生物的制备方法。在另一个实施方案中，本发明提供式 (I) 的选择性雄激素调节剂化合物的药学可接受的盐的制备方法。在另一个实施方案中，本发明提供式 (I) 的选择性雄激素调节剂化合物的药品的制备方法。在另一个实施方案中，本发明提供式 (I) 的选择性雄激素调节剂化合物的 N- 氧化物的制备方法。在另一个实施方案中，本发明提供式 (I) 的选择性雄激素调节剂化合物的前药的制备方法。在另一个实施方案中，本发明提供式 (I) 的选择性雄激素调节剂化合物的多晶型物的制备方法。在另一个实施方案中，本发明提供式 (I) 的选择性雄激素调节剂化合物的晶体的制备方法。在另一个实施方案中，本发明提供式 (I) 的选择性雄激素调节剂化合物的水合物的制备方法。在另一个实施方案中，本发明提供式 (I) 的选择性雄激素调节剂化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N- 氧化物、前药、多晶型物和 / 或晶体的任意组合的制备方法。

[0197] 此外，在一个实施方案中，本发明提供依照本文公开的方法制备的式 I 的化合物的类似物。在另一个实施方案中，本发明提供依照本文公开的方法制备的式 I 的化合物的异构体。在另一个实施方案中，本发明提供依照本文公开的方法制备的式 I 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中，本发明提供依照本文公开的方法制备的式 I 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中，本发明提供依照本文公开的方法制备的式 I 的化合物的药学可接受的盐。在另一个实施方案中，本发明提供依照本文公开的方法制备的式 I 的化合物的药品。在另一个实施方案中，本发明提供依照本文公开的方法制备的式 I 的化合物的 N- 氧化物。在另一个实施方案中，本发明提供依照本文公开的方法制备的式 I 的化合物的水合物。在另一个实施方案中，本发明提供依照本文公开的方法制备的式 I 的化合物的前药。在

另一个实施方案中，本发明提供依照本文公开的方法制备的式 I 的化合物的多晶型物。在另一个实施方案中，本发明提供依照本文公开的方法制备的式 I 的化合物的晶体。在另一个实施方案中，本发明提供由本文公开的方法制备的式 I 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N- 氧化物、前药、多晶型物、晶体或 N- 氧化物的任意组合。

[0198] 如本文定义，术语“异构体”包括但不限于旋光异构体和类似物、结构异构体和类似物、构象异构体和类似物等。

[0199] 在一个实施方案中，本发明包括 SARM 化合物的不同光学异构体的用途。本领域技术人员将认识到，本发明的 SARM 含有至少一个手性中心。因此，用于本发明的方法的 SARM 化合物可以以旋光或外消旋形式存在或分离。一些化合物还可以表现同质多晶。应该理解，本发明包括任何外消旋、旋光、多晶型物或立体异构形式或它们的混合物，这些形式具有用于本文所述的方法的性质。在一个实施方案中，SARM 化合物是纯 (R)- 异构体。在另一个实施方案中，SARM 化合物是纯 (S)- 异构体。在另一个实施方案中，SARM 化合物是 (R) 和 (S) 异构体的混合物。在另一个实施方案中，SARM 化合物是包含等量 (R) 和 (S) 异构体的外消旋混合物。本领域中已知如何制备旋光形式（例如，通过重结晶技术拆分外消旋形式，通过由旋光原料合成，通过手性合成，或者通过使用手性固定相进行色谱分离）。

[0200] 本发明包括氨基取代化合物与有机和无机酸，例如柠檬酸和盐酸的药学可接受的盐。本发明还包括本文所述的化合物的氨基取代基的 N- 氧化物。药学可接受的盐还可以通过用无机碱，例如氢氧化钠处理酚化合物而从其制备。而且，用脂族和芳香羧酸，例如乙酸和苯甲酸酯可以制备酚化合物的酯。

[0201] 本发明还包括 SARM 化合物的衍生物。术语“衍生物”包括但不限于醚衍生物、酸衍生物、酰胺衍生物、酯衍生物等。此外，本发明还包括 SARM 化合物的水合物。术语“水合物”包括但不限于半水合物、一水合物、二水合物、三水合物等。

[0202] 本发明还包括 SARM 化合物的代谢物。术语“代谢物”意指由另一种物质通过代谢或代谢过程产生的任何物质。

[0203] 本发明还包括 SARM 化合物的药品。术语“药品”意指适于药用的组合物（药物组合物），如本文定义。

[0204] 本发明进一步包括 SARM 化合物的前药。术语“前药”意指可通过如水解、酯化、脱酯化、活化、形成盐等在体内转化成生物学活性剂的物质。

[0205] 本发明进一步包括 SARM 化合物的晶体。此外，本发明提供 SARM 化合物的多晶型物。术语“晶体”意指晶态的物质。术语“多晶型物”是指具有特定物理性质如 X- 射线衍射、IR 光谱、熔点等的特定晶态的物质。

[0206] 选择性雄激素调节剂化合物的生物活性

[0207] 本文提供的方法用于制备一亚类新的化合物，它们是选择性雄激素受体调节剂 (SARM)。几种适宜取代的 SARM 具有意外的雄激素受体的非甾族配体的体内促雄性征和合成代谢活性。而且，适宜取代的化合物有效地治疗前列腺癌，并用于前列腺癌成像。

[0208] 本文考虑的适宜取代的本发明的 SARM 化合物用于 a) 男性避孕 ;b) 治疗多种与激素有关的病症，例如与年老男性雄激素减少 (ADAM) 有关的病症，如疲劳、抑郁、性欲降低、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松、脱发、贫血、肥胖、老年性肌肉萎缩、

骨质减少、骨质疏松以及情绪和认知改变；c) 治疗与女性雄激素减少 (ADIF) 有关的病症，如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖和子宫内膜异位症；d) 治疗和 / 或预防慢性肌肉消瘦症；e) 降低前列腺癌的发病率，阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退；f) 口服雄激素替代治疗；g) 预防和 / 或治疗干眼症；h) 治疗和 / 或预防良性前列腺增生 (BPH)；i) 诱导癌细胞凋亡；j) 治疗和 / 或预防女性性器官癌症如乳癌、子宫癌和卵巢癌；和 / 或其它临床治疗和 / 或诊断领域。

[0209] 如本文所用，细胞外信号分子受体统称为“细胞信号受体”。许多细胞信号受体是细胞表面上的跨膜蛋白；当它们结合细胞外信号分子（即配体）时，它们激活以产生改变细胞行为的细胞内信号级联。相反，在某些情况下，受体在细胞内，且信号配体必须进入细胞来激活它们；因此这些信号分子必须足够小和疏水，以扩散穿过细胞的质膜。如本文所用，这些受体统称为“细胞内细胞信号受体”。

[0210] 类固醇激素是小疏水分子的一个实例，其直接扩散穿过靶细胞的质膜并与细胞内细胞信号受体结合。这些受体在结构上相关，并构成细胞内受体超家族（或类固醇激素受体超家族）。类固醇激素受体包括孕酮受体、雌激素受体、雄激素受体、糖皮质激素 0 型受体和盐皮质激素受体。本发明特别地涉及雄激素受体。

[0211] 除了配体与受体结合之外，可以将受体阻断以阻止配体结合。当物质与受体结合时，物质的三维结构以球和槽的构型适合由受体三维结构形成的空间。

[0212] 球与槽适合得越好，其保持越紧密。这种现象称为亲合力。如果物质的亲合力大于原始的激素，它将与激素竞争并更频繁地与结合部位结合。一旦结合，信号可以通过受体送达细胞内，导致细胞以某种方式应答。这称为激活。一旦激活，则激活的受体直接调节特定基因的转录。但是该物质和受体可能具有某些除亲合力之外的属性，以激活细胞。物质的原子和受体的原子之间的化学键可能形成。在某些情况下，这导致受体构型改变，从而足以启动激活过程（称为信号转导）。结果，可制备结合受体并激活它们的物质（称为受体激动剂）或使它们失活的物质（称为受体拮抗剂）。在国际申请日为 1998 年 5 月 28 日的 PCT 国际专利申请 PCT/US98/11020 中描述了非甾族激动剂的实例。

[0213] 在一个实施方案中，本发明涉及作为激动剂化合物的选择性雄激素受体调节剂化合物的制备方法。因此，在一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物用于与类固醇激素受体结合并激活之。在一个实施方案中，本发明的激动剂化合物是与雄激素受体结合的激动剂。在另一个实施方案中，该化合物对雄激素受体具有高亲合力。在另一个实施方案中，该激动剂化合物还具有合成代谢活性。在另一个实施方案中，本发明提供对雄激素受体具有非甾族化合物的激动和合成代谢活性的选择性雄激素调节剂化合物。

[0214] 在一个实施方案中，本发明涉及作为拮抗剂化合物的选择性雄激素受体调节剂化合物的制备方法。因此，在一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物用于与类固醇激素受体结合并使其失活。在一个实施方案中，本发明的拮抗剂化合物是与雄激素受体结合的拮抗剂。在另一个实施方案中，该化合物对雄激素受体具有高亲合力。在另一个实施方案中，该拮抗剂化合物还具有合成代谢活性。在另一个实施方案中，SARM 化合物不可逆地与雄激素受体结合。在另一个实施方案中，SARM 化合物为烷化剂。

[0215] 在另一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物可以被归类为部分 AR 激动剂 / 拮抗

剂。SARM 在某些组织中是 AR 激动剂，导致 AR- 反应性基因转录增加（例如肌肉合成代谢作用）。在其它组织中，这些化合物用作 AR 抑制剂，以阻止天然雄激素的激动作用。

[0216] 确定本发明的化合物是 AR 激动剂还是拮抗剂的测定法对本领域技术人员来说是已知的。例如，AR 激动活性可以通过采用重量测定而监测 SARM 化合物保持和 / 或刺激含有 AR 的组织如前列腺和精囊的生长的能力来确定。AR 拮抗活性可以通过监测 SARM 化合物抑制含 AR 组织的生长的能力来确定。

[0217] 本发明的化合物可逆或不可逆地与雄激素受体结合。在一个实施方案中，雄激素受体是哺乳动物的雄激素受体。在另一个实施方案中，雄激素受体是人的雄激素受体。在一个实施方案中，SARM 化合物可逆地与哺乳动物，例如人的雄激素受体结合。化合物与受体可逆结合意指化合物在结合后可以从受体上分离。

[0218] 在另一个实施方案中，SARM 化合物与哺乳动物，例如人的雄激素受体不可逆地结合。因此，在一个实施方案中，本发明的化合物可以含有允许将雄激素受体烷基化（即共价键形成）的官能团（例如亲合力标记物）。因此，在这种情况下，该化合物是与受体不可逆结合的烷化剂，因而不能被类固醇，如内源性配体 DHT 和睾酮取代。“烷化剂”在本文中定义为将细胞组分，如 DNA、RNA 或蛋白烷基化（形成共价键）的试剂。它是一种高活性的化学物质，其将烷基引入生物活性分子中，从而阻止它们正确的功能。烷基化部分是与细胞组分中的亲核部分相互作用的亲电子基团。

[0219] 根据本发明的一个实施方案，提供了通过使受体与 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物或 N- 氧化物或它们的任意组合在有效地导致该选择性雄激素受体调节剂化合物与该雄激素受体结合的条件下接触而使本发明的 SARM 化合物与雄激素受体结合的方法。选择性雄激素受体调节剂化合物与雄激素受体的结合能使本发明的化合物用作男性避孕药和用于许多激素治疗。激动剂化合物与雄激素受体结合并将其激活。拮抗剂化合物与雄激素受体结合并使其失活。激动剂或拮抗剂化合物的结合是可逆或不可逆的。

[0220] 根据本发明的一个实施方案，提供了通过使受试者的雄激素受体与有效地使选择性雄激素受体调节剂化合物与雄激素受体结合并抑制精子发生的量的本发明的 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物或 N- 氧化物或它们的任意组合接触而抑制受试者精子发生的方法。

[0221] 根据本发明的另一个实施方案，提供了使男性受试者避孕的方法，所述方法包括给予该受试者有效抑制该受试者精子产生，从而导致该受试者避孕的量的本发明的 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物或 N- 氧化物或它们的任意组合的步骤。

[0222] 根据本发明的另一个实施方案，提供了患者（即患有雄激素依赖性病症的患者）的激素治疗方法，所述方法包括使患者的雄激素受体与有效地使选择性雄激素受体调节剂化合物与雄激素受体结合并改变雄激素依赖性病症的量的本发明的 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物或 N- 氧化物或它们的任意组合接触。

[0223] 根据本发明的另一个实施方案，提供了患者（即患有雄激素依赖性病症的患者）的激素替代治疗方法，所述方法包括使患者的雄激素受体与有效地使选择性雄激素受体调

节剂化合物与雄激素受体结合并改变雄激素依赖性病症的量的本发明的 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物或 N- 氧化物或它们的任意组合接触。

[0224] 根据本发明的另一个实施方案，提供了治疗患有与激素有关的病症的受试者的方法，所述方法包括给予该受试者有效地使 SARM 化合物与雄激素受体结合并改变雄激素依赖性病症的量的本发明的 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物或 N- 氧化物或它们的任意组合。

[0225] 可以根据本发明治疗的雄激素依赖性病症包括与衰老有关的病症，如性腺机能减退、老年性肌肉萎缩、红细胞生成、骨质疏松和任何其它后来确定的依赖于低雄激素（例如睾酮）水平的病症。

[0226] 根据本发明的另一个实施方案，提供了治疗患有前列腺癌的受试者的方法，所述方法包括给予该受试者有效治疗该受试者前列腺癌的量的本发明的 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物或 N- 氧化物或它们的任意组合的步骤。

[0227] 根据本发明的另一个实施方案，提供了预防受试者前列腺癌的方法，所述方法包括给予该受试者有效预防该受试者前列腺癌的量的本发明的 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物或 N- 氧化物或它们的任意组合的步骤。

[0228] 根据本发明的另一个实施方案，提供了延缓患有前列腺癌的受试者前列腺癌发展的方法，所述方法包括给予该受试者有效延缓该受试者前列腺癌发展的量的本发明的 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物或 N- 氧化物或它们的任意组合的步骤。

[0229] 根据本发明的另一个实施方案，提供了防止患有前列腺癌的受试者前列腺癌复发的方法，所述方法包括给予该受试者有效防止该受试者前列腺癌复发的量的本发明的 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物或 N- 氧化物或它们的任意组合的步骤。

[0230] 根据本发明的另一个实施方案，提供了治疗患有前列腺癌的受试者前列腺癌复发的方法，所述方法包括给予该受试者有效治疗该受试者前列腺癌复发的量的本发明的 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物或 N- 氧化物或它们的任意组合的步骤。

[0231] 如本文定义，“接触”意指在试管、烧瓶、组织培养物、芯片、阵列、平板、微板、毛细管等中将本发明的 SARM 化合物引入含有酶的样品中，并在足以允许 SARM 与酶结合的温度和时间下温育。用于使样品与 SARM 或其它特定的结合组分接触的方法对本领域技术人员来说是已知的，并可以根据要进行的测定方案的类型来选择。温育方法也是标准的，且对本领域技术人员来说是已知的。

[0232] 在另一个实施方案中，术语“接触”意指将本发明的 SARM 化合物引入接受治疗的受试者中，并使该 SARM 化合物与雄激素受体在体内接触。

[0233] 如本文所用，术语“治疗”包括预防性和疾病缓解性治疗。如本文中所用，术语“减少”、“压制”和“抑制”共同含义理解为减轻或减少。如本文所用，术语“发展”意指范围或

严重程度增加、前进、生长或变差。如本文所用，术语“复发”意指疾病在缓解后重现。

[0234] 如本文所用，术语“性欲”意指性欲望。

[0235] 如本文所用，术语“勃起”意指能够勃起。勃起组织是能够大幅扩大并通过其所含的大量血管的膨胀而变硬的组织。

[0236] “性腺机能减退”是由异常的性腺功能活性降低导致或以其为特征的病症，生长和性发育延迟。“骨质减少”指骨钙化或密度降低。这是包括所有可见这种病症的骨骼系统的术语。

[0237] “骨质疏松”指由于钙和骨蛋白丧失而导致的骨变细和骨量减小。骨质疏松使人易于骨折，并且骨折经常治愈缓慢且难以治愈。未加抑制的骨质疏松可能导致姿势改变、身体异常和灵活性降低。

[0238] “认知”指认识的过程，特别是知道、认知、思考、学习和判断的过程。认知与心理学、语言学、计算机科学、神经科学、数学、行为学和哲学有关。术语“情绪”指脾气或精神状态。本文考虑的改变意指认知和/或情绪的任何积极或消极变化。

[0239] 术语“抑郁”指涉及身体、心情和思想的疾病，它影响人的吃饭、睡眠的方式以及自我感觉和对于物体思考的方式。抑郁的征候和症状包括丧失活动兴趣、丧失食欲或吃得过多、丧失表情、空虚、感觉绝望、悲观、罪恶或无助、社会退缩、疲劳、睡眠失调、注意力集中困难、记忆困难或决定困难、坐立不安、易怒、头痛、消化疾病或慢性疼痛。

[0240] 术语“脱发”在医学上称为秃头症，指非常常见形式的男性模式的秃顶。秃顶一般开始于头皮上的片秃，有时发展成完全秃顶，甚至丧失体毛。脱发影响男性和女性。

[0241] “贫血”指红细胞数小于正常值或血液中血红蛋白数小于正常值的病症。因此血液的负氧能力降低。患贫血的人可能感觉容易劳累和疲劳，面目苍白，产生心悸和通常变得呼吸短促。贫血由四个基本因素导致：a) 出血（流血）；b) 溶血（红细胞的过多破坏）；c) 红细胞产生不足；和 d) 无足够的正常血红蛋白。存在许多形式的贫血，包括发育不全贫血、苯中毒、范可尼综合征贫血、新生儿溶血性疾病、遗传性球形红细胞性贫血、铁缺乏性贫血、骨硬化症、恶性贫血、镰刀形红细胞病、地中海贫血、脊髓发育异常综合征和多种骨髓疾病。如本文考虑，本发明的 SARM 化合物用于预防和/或治疗任一种或多种上述贫血形式。

[0242] “肥胖”指大大超过正常体重的状态。通常，如果一个人比其理想体重高出 20％，则认为他肥胖。国家健康研究所 (NIH) 已将肥胖准确定义为身体质量指数 (BMI) 为 30 或更大。肥胖经常是多因素的，基于遗传和行为因素。由肥胖导致的超重明显导致健康问题。它增加产生包括以下的多种疾病的风险：II 型（成人发作）糖尿病；高血压；中风（脑血管意外或 CVA）；心脏病发作（心肌梗塞或 MI）；心衰（充血性心衰）；癌症（某些形式如前列腺癌和结肠与直肠癌）；胆石症和胆囊疾病（胆囊炎）；痛风和痛风性关节炎；膝、髋和下背的骨关节炎（变性关节炎）；睡眠呼吸暂停（在睡眠期间不能正常呼吸，血氧减少）；和匹克威克综合征（肥胖、面红、换气不足和睡意）。如本文考虑，术语“肥胖”包括任何一种上述与肥胖有关的病症和疾病。因此，本发明的 SARM 化合物用于预防和/或治疗肥胖和任一种或多种上述与肥胖有关的病症和疾病。

[0243] 在美国，“前列腺癌”是最常发生于男性的癌症之一，每年诊断出数十万新病例。新诊断的前列腺癌病例中有 60％以上发现是病理上发展的，无法治愈且预后不佳。50 岁以上的男性中有 1/3 患有潜在形式的前列腺癌，其可能会被激活成威胁生命的临床前列腺癌

形式。在 50 年代到 90 年代间，潜在前列腺肿瘤的发生频率每十年都显著增加，50 年代为 5.3-14％，而 90 年代为 40-80％。患有潜在前列腺癌的人的数目在所有文化、人种群和种族间相同，然而临床攻击性癌症的发生频率显著不同。这表明环境因素在激活潜在前列腺癌中可能起作用。

[0244] 在一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物作为唯一活性成分给药。但是，在本发明的范围内还考虑激素治疗方法，用于治疗前列腺癌，延缓前列腺癌发展，和防止和 / 或治疗前列腺癌复发，所述方法包括将 SARM 化合物与一种或多种治疗药物联合给药。这些药物包括但不限于 :LHRH 类似物、可逆性抗雄激素、抗雌激素、抗癌药、5-α 还原酶抑制剂、芳香酶抑制剂、孕激素、通过其它核激素受体起作用的药物、选择性雌激素受体调节剂 (SERM)、孕酮、雌激素、PDE5 抑制剂、阿朴吗啡、双膦酸盐和一种或多种其它的 SARM，例如另一具有 AR 激动活性的 SARM。

[0245] 因此，在一个实施方案中，本发明提供含有选择性雄激素受体调节剂化合物与 LHRH 类似物的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供含有选择性雄激素受体调节剂化合物与可逆性抗雄激素的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供含有选择性雄激素受体调节剂化合物与抗雌激素的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供含有选择性雄激素受体调节剂化合物与抗癌药的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供含有选择性雄激素受体调节剂化合物与 5-α 还原酶抑制剂的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供含有选择性雄激素受体调节剂化合物与芳香酶抑制剂的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供含有选择性雄激素受体调节剂化合物与孕激素的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供含有选择性雄激素受体调节剂化合物与通过其它核激素受体起作用的药物的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供含有选择性雄激素受体调节剂化合物与选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供含有选择性雄激素受体调节剂化合物与孕酮的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供含有选择性雄激素受体调节剂化合物与雌激素的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供含有选择性雄激素受体调节剂化合物与 PDE5 抑制剂的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供含有选择性雄激素受体调节剂化合物与阿朴吗啡的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供含有选择性雄激素受体调节剂化合物与双膦酸盐的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供含有选择性雄激素受体调节剂化合物与一种或多种其它的 SARM 的组合物和药物组合物。

[0246] 药物组合物

[0247] 根据本发明制备的 SARM 化合物可被加入药物组合物中。如本文所用，“药物组合物”意指“治疗有效量”的活性成分即 SARM 化合物和药学可接受的载体或稀释剂。如本文所用，“治疗有效量”指对于给定的病症和给药方案而言提供治疗效果的量。

[0248] 如本文所用，术语“给予”指使受试者与本发明的 SARM 化合物接触。如本文所用，给予可以在体外，即在试管中完成，或在体内，即在活生物体如人的细胞或组织中完成。在一个实施方案中，本发明包括给予受试者本发明的化合物。

[0249] 含有 SARM 药物的药物组合物可通过本领域技术人员已知的任何方法给予受试

者，例如口服、肠胃外、癌旁侧 (paracancerally)、经粘膜、经皮、肌内、静脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内、颅内、阴道内、通过吸入或肿瘤内给予。

[0250] 在一个实施方案中，药物组合物口服给予，并因此制成适于口服给药的形式，即固体或液体制剂。合适的固体口服制剂包括片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、小丸、散剂等。合适的液体口服制剂包括溶液剂、混悬剂、分散体、乳剂、油剂等。在本发明的一个实施方案中，SARM 化合物被制成胶囊剂。依照该实施方案，本发明的组合物除了 SARM 活性化合物外，还包含惰性载体或稀释剂，硬明胶胶囊。

[0251] 此外，在另一个实施方案中，药物组合物通过液体制剂的静脉内、动脉内或肌内注射给予。合适的液体制剂包括溶液剂、混悬剂、分散体、乳剂、油剂等。在一个实施方案中，药物组合物经静脉内给予，因此被制成适于静脉内给予的形式。在另一个实施方案中，药物组合物经动脉内给予，因此被制成适于动脉内给予的形式。在另一个实施方案中，药物组合物经肌内给予，因此被制成适于肌内给予的形式。

[0252] 此外，在另一个实施方案中，药物组合物局部给予身体表面，因此被制成适于局部给予的形式。合适的局部制剂包括凝胶剂、软膏剂、乳膏、洗剂、滴剂等。为了局部给予，制备 SARM 药物或它们的生理学可耐受的衍生物如盐、酯、N- 氧化物等并作为含有或不含药物载体的生理学可接受的稀释剂中的溶液、悬浮液或乳液施用。

[0253] 此外，在另一个实施方案中，药物组合物作为栓剂给予，例如直肠栓剂或尿道栓剂。此外，在另一个实施方案中，药物组合物通过小丸的皮下植入给予。在另一实施方案中，小丸提供 SARM 药物在一段时间内的控释。在另一个实施方案中，药物组合物经阴道内给予。

[0254] 在另一个实施方案中，可以将活性化合物在囊泡，尤其是脂质体中给药（参见 Langer，Science 249 :1527-1533(1990) ;Treat 等人，inLiposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer，Lopez-Berestein 和 Fidler(eds.)，Liss，New York，pp.353-365(1989) ;Lopez-Berestein，同前，pp.317-327 ;参见同前）。

[0255] 如本文所用，“药学可接受的载体或稀释剂”对本领域技术人员来说是已知的。载体或稀释剂可以是用于固体制剂的固体载体或稀释剂，用于液体制剂的液体载体或稀释剂，或它们的混合物。

[0256] 固体载体 / 稀释剂包括但不局限于树胶、淀粉（如玉米淀粉、预胶化淀粉 (pregeletanized starch)、糖（如乳糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖）、纤维素物质（如微晶纤维素）、丙烯酸盐（如聚甲基丙烯酸盐）、碳酸钙、氧化镁、滑石以及它们的混合物。

[0257] 对于液体制剂，药学可接受的载体可以为水溶液或非水溶液、悬浮液、乳液或油。非水溶剂的实例为丙二醇、聚乙二醇和可注射的有机酯如油酸乙酯。水溶液载体包括水、醇 / 水溶液、环糊精、乳液或悬浮液，包括盐水和缓冲介质。油的实例为来源于石油、动物、植物或合成的油，例如花生油、豆油、矿物油、橄榄油、向日葵油和鱼肝油。

[0258] 非胃肠赋形剂（皮下、静脉内、动脉内或肌内注射）包括氯化钠溶液、林格氏葡萄糖 (Ringer’s dextrose)、葡萄糖和氯化钠、乳酸林格氏 (lactated Ringer’s) 和固定油。静脉内赋形剂包括液体和营养补充剂、电解质补充剂如基于林格氏葡萄糖的那些等。无菌液体的实例如加入或不加入表面活性剂和其它药学可接受的助剂的无菌液体如水和油。通常，水、盐水、葡萄糖水溶液和相关的糖溶液，以及二醇如丙二醇或聚乙二醇是优选的液体

载体，尤其对于注射溶液而言。油的实例为来源于石油、动物、植物或合成的油，例如花生油、豆油、矿物油、橄榄油、向日葵油和鱼肝油。

[0259] 另外，组合物可进一步包含粘合剂（如阿拉伯胶、玉米淀粉、明胶、卡波姆、乙基纤维素、瓜耳胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮）、崩解剂（如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸、二氧化硅、交联甲羧纤维素钠 (croscarmelose sodium)、聚乙烯聚吡咯烷酮、瓜耳胶、羟基乙酸淀粉钠）、各种 pH 和离子强度的缓冲物（例如 Tris-HCl、乙酸盐、磷酸盐）、添加剂如用于防止表面吸附的白蛋白或明胶、洗涤剂（例如 Tween 20、Tween 80、Pluronic F68、胆酸盐）、蛋白酶抑制剂、表面活性剂（如十二烷基硫酸钠）、渗透增强剂、增溶剂（例如 cremophor、甘油、聚乙二醇、苯扎氯铵 (benzlkoniumchloride)、苯甲酸苄酯、环糊精、脱水山梨糖醇 (sobitan) 酯、硬脂酸）、抗氧化剂（例如抗坏血酸、焦亚硫酸钠、丁基化羟基苯甲醚）、稳定剂（如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素）、增粘剂（如卡波姆、胶态二氧化硅、乙基纤维素、瓜耳胶）、甜味剂（如天冬甜素、柠檬酸）、防腐剂（例如乙基汞硫代水杨酸钠、苄醇、对羟基苯甲酸酯），润滑剂（如硬脂酸、硬脂酸镁、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠）、助流剂（如胶态二氧化硅）、增塑剂（如邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯）、乳化剂（如卡波姆、羟丙基纤维素、十二烷基硫酸钠）、聚合物包衣（如泊洛沙姆或 poloxamines）、包衣或成膜剂（如乙基纤维素、丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯）和 / 或助剂。

[0260] 在一个实施方案中，本文提供的药物组合物为控释组合物，即给药后其中的 SARM 化合物在一段时间内释放的组合物。控释或缓释组合物包括在亲脂性贮存单元（例如脂肪酸、蜡、油）中的制剂。在另一个实施方案中，组合物为速释组合物，即给药后其中的全部 SARM 化合物立刻释放的组合物。

[0261] 在另一个实施方案中，药物组合物可以通过控释系统传送。例如，可以通过静脉输注、可植入的渗透泵、经皮药贴、脂质体或其它给药方式给予药物。在一个实施方案中，可以使用泵（参见 Langer，上述）；Sefton，CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14 ：201(1987)；Buchwald 等人，Surgery 88 ：507(1980)；Saudek 等人，N. Engl. J. Med. 321 ：574(1989))。在另一个实施方案中，可以使用高分子材料。在另一个实施方案中，可以将控释系统置于治疗靶，即脑的附近，因此只需全身剂量的一部份（参见，例如 Goodson，in Medical Applications of Controlled Release，上述，vol. 2，pp. 115-138(1984))。其它控释系统在 Langer 的综述中得到讨论 (Science 249 ：1527-1533(1990))。

[0262] 组合物还可包含将活性物质引入或引至聚合物例如聚乳酸、聚乙醇酸、水凝胶等的颗粒制剂中或其上，或者引至脂质体、微乳、微囊、单层或多层囊泡、红细胞影或球形体上。这样的组合物将影响物理状态、溶解度、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。

[0263] 本发明还包括涂有聚合物（例如泊洛沙姆或 poloxamines）的颗粒组合物和偶联于针对组织特异性受体、配体或抗原的抗体的化合物，或偶联于组织特异性受体的配体的化合物。

[0264] 本发明还包括通过水溶性聚合物如聚乙二醇、聚乙二醇和聚丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或聚脯氨酸的共价连接而修饰的化合物。已知修饰的化合物静脉内注射后在血液中的半衰期显著长于相应的未经修饰的化合物 (Abuchowski 等人，1981 ；Newmark 等人，1982 ；以及 Katre 等人，1987)。这样的修饰也可以增加化合物在水溶液中的溶解性，消除聚集，增强化合物的物理和化学稳定性，并大大降低

化合物的免疫原性和反应性。结果，通过以比未经修饰的化合物低的剂量或比其低的给药频率给予这种聚合物－化合物加合物，可以实现期望的体内生物学活性。

[0265] 含有活性成分的药物组合物的制备在本领域中已知，例如通过混合、造粒或压片方法制备。活性治疗成分通常与药学可接受的并且与活性成分相容的赋形剂混合。为了口服给药，将 SARM 药物或它们的生理学可耐受的衍生物如盐、酯、N- 氧化物等与常规用于此目的的添加剂如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂混合，并通过常规方法转化成适于给药的形式，如片剂、包衣片剂、硬或软明胶胶囊、水溶液、醇溶液或油溶液。为了非胃肠给药，将SARM 药物或它们的生理学可耐受的衍生物如盐、酯、N- 氧化物等转化成溶液、悬浮液或乳液，如果需要，与常规用于和适于此目的的物质，例如增溶剂或其它辅剂一起转化。

[0266] 可以将活性成分配制成中性的药学可接受的盐形式的组合物。药学可接受的盐包括酸加成盐（由多肽或抗体分子的自由氨基形成），它们由无机酸如盐酸或磷酸，或有机酸如醋酸、草酸、酒石酸、苦杏仁酸等形成。从自由羧基形成的盐也可以由无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁，以及有机碱如异丙胺、三甲胺、2- 乙氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因等衍生而来。

[0267] 为作医用，SARM 的盐是药学可接受的盐。但是，其它盐可用于制备本发明的化合物或它们的药学可接受的盐。本发明的化合物的适宜的药学可接受的盐包括酸加成盐，例如它们可以通过混合本发明的化合物的溶液与药学可接受的酸如盐酸、硫酸、甲磺酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、醋酸、苯甲酸、草酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸的溶液而形成。

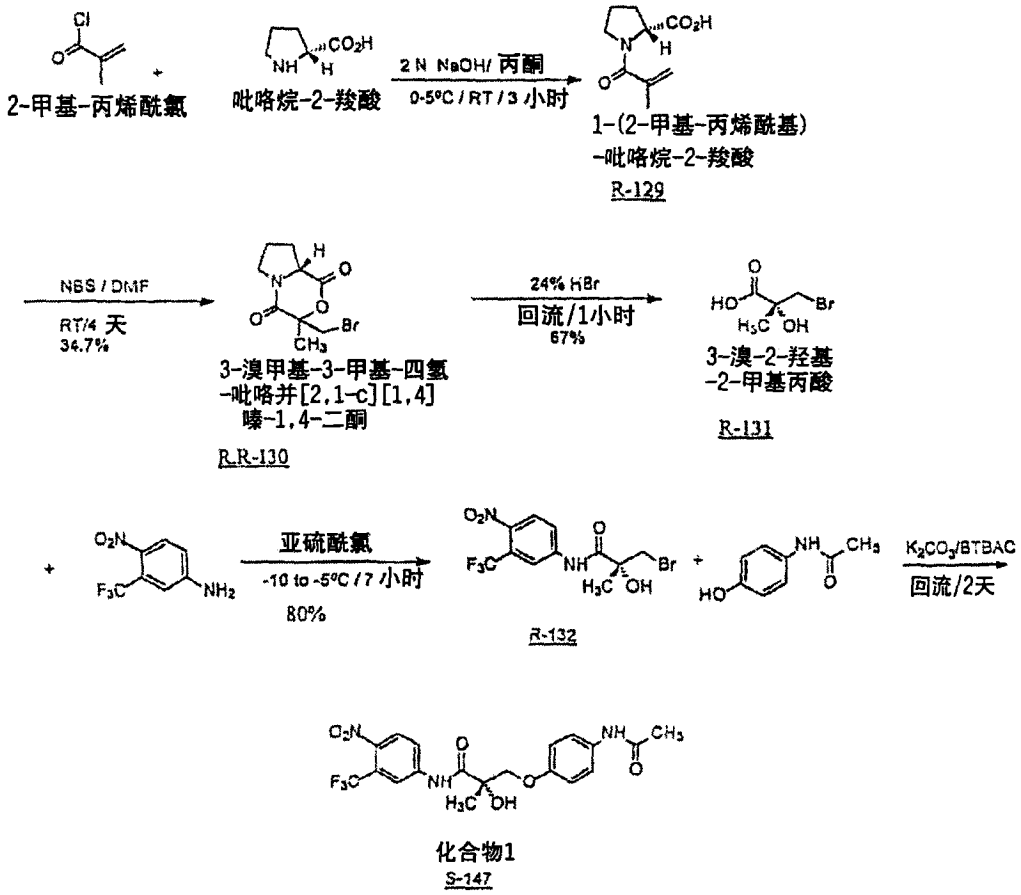
[0268] 提供以下实施例以更充分地例示本发明的优选实施方案。但是，它们不应被理解为是对本发明宽保护范围的限制。

[0269] 实验详述部分

[0270] 实施例 1 :化合物 (1) 的合成

[0271] 根据下面的描述和路线 1 的示意合成化合物 (1)。

[0272]



[0273] 路线 1

[0274] (2R)-1- 甲基丙烯酰基吡咯烷 -2- 羧酸 (R-129). 将 D- 脯氨酸 (R-128,14.93g,0.13mol) 溶解在 71mL 2N NaOH 中并在冰浴中冷却 ;获得的碱性溶液用丙酮 (71mL) 稀释。将甲基丙烯酰氯 127(13.56g,0.13mol) 的丙酮溶液 (71mL) 和 2N NaOH 溶液 (71mL) 在 40 分钟内同时加入到冰浴中的 D- 脯氨酸水溶液中。在加入甲基丙烯酰氯期间,将混合物的 pH 保持在 10-11℃。搅拌 (3 小时,室温) 后,混合物在 35-45℃温度的真空下蒸发以去除丙酮。获得的溶液用乙醚洗涤并用浓 HCl 酸化到 pH 2。酸性混合物用 NaCl 饱和并用 EtOAc(100mL×3) 萃取。合并的萃取物用硫酸钠干燥,通过硅藻土过滤,并在真空下蒸发获得粗产物,为无色油状物。该油状物从乙醚和己烷中重结晶,获得 16.2(68%) 的期望化合物,为无色晶体 :熔点 102-103℃ (lit.[214] 熔点 102.5-103.5℃) ;该化合物的 NMR 谱表明存在标题化合物的两个旋转异构体。对于第一个旋转异构体 ^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ 5.28(s) 和 5.15(s),对于第二个旋转异构体 ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6) δ 5.15(s) 和 5.03(s)(两个旋转异构体均为总共 2H,乙烯基 CH_2),对于第一个旋转异构体 4.48-4.44,对于第二个旋转异构体 4.24-4.20(m)(两个旋转异构体均为总共 1H,在手性中心的 CH),3.57-3.38(m,2H,CH_2),2.27-2.12(1H, CH),1.97-1.72(m,6H, CH_2, CH, Me) ;对于主要旋转异构体 ^{13}C NMR(75MHz, DMSO-d_6) δ 173.3,169.1,140.9,116.4,58.3,48.7,28.9,24.7,19.5 ;对于次要旋转异构体 174.0,170.0,141.6,115.2,60.3,45.9,31.0,22.3,19.7 ;IR(KBr) 3437(OH),1737(C = O),1647(CO, COOH),1584,1508,1459,1369,134,1178cm^{-1} ;$[\alpha]_D^{26}$+80.8° (c = 1, MeOH) ;分析 $C_9H_{13}NO_3$ 计算值 :C 59.00,H 7.15,N 7.65,实测值 :C 59.13,H 7.19,N 7.61。

[0275] (3R,8aR)-3- 溴甲基 -3- 甲基 - 四氢 - 吡咯并 [2,1-c][1,4] 噁嗪 -1,4- 二酮

(R, R-130). 在室温和氩气下向于 70mL DMF 中的化合物 R-129(16.1g,88mmol) 搅拌的溶液中逐滴加入于 100mL DMF 中的 NBS(23.5g,0.132mol) 溶液,并将获得的混合物搅拌 3 天。在真空下去除溶剂,并沉淀黄色固体。将固体悬浮在水中,室温下搅拌过夜,过滤并干燥,获得 18.6(81%)(当干燥时重量变轻,～ 34%)的标题化合物,为黄色固体:熔点 152-154℃ (S-异构体的 lit.[214] 熔点 107-109℃);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6) δ 4.69(dd, J = 9.6Hz, J = 6.7Hz,1H,在手性中心的 CH),4.02(d, J = 11.4Hz,1H, CHH_a),3.86(d, J = 11.4Hz,1H, CHH_b),3.53-3.24(m,4H, CH_2),2.30-2.20(m,1H, CH),2.04-1.72(m,3H, CH_2 和 CH),1.56(s,2H, Me);^{13}C NMR(75MHz, DMSO-d_6) δ 167.3,163.1,83.9,57.2,45.4,37.8,29.0,22.9,21.6;IR(KBr)3474,1745(C = O),1687(C = O),1448,1377,1360,1308,1227,1159,1062cm^{-1};[α]$_D^{26}$+124.5° (c = 1.3,氯仿);分析 $C_9H_{12}BrNO_3$ 的计算值:C 41.24,H 4.61,N 5.34,实测值:C 41.46,H 4.64,N 5.32。

[0276] (2R)-3-溴-2-羟基-2-甲基丙酸 (R-131). 将于 300mL 24% HBr 中的溴代内酯 R-130(18.5g,71mmol) 混合物加热回流 1 小时。获得的溶液用盐水 (200mL) 稀释,并用乙酸乙酯 (100mL×4) 萃取。合并的萃取物用饱和 $NaHCO_3$(100mL×4) 洗涤。水溶液用浓 HCl 酸化到 pH = 1,该溶液接着用乙酸乙酯 (100mL×4) 萃取。合并的有机溶液用硫酸钠干燥,通过硅藻土过滤,并在真空下蒸发至干。从甲苯中重结晶,获得 10.2g(86%) 的期望化合物,为无色结晶:熔点 107-109℃ (S-异构体的 lit.[214] 熔点 109-113℃);^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ 3.63(d, J = 10.1Hz,1H, CHH_a),3.52(d, J = 10.1Hz,1H, CHH_b),1.35(s,3H,Me);IR(KBr)3434(OH),3300-2500(COOH),1730(C = O),1449,1421,1380,1292,1193,1085cm^{-1};[α]$_D^{26}$+10.5° (c = 2.6,甲醇);分析 $C_4H_7BrO_3$ 计算值:C 26.25,H 3.86,实测值:C 26.28,H 3.75。

[0277] N-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]-(2R)-3-溴-2-羟基-2-甲基丙酰胺 (R-132). 在 -5 到 -10℃和氩气下向于 70mL DMA 中的溴代酸 R-131(11.0g,60mmol) 溶液中逐滴加入亚硫酰氯 (8.6g,72mmol)。将获得的溶液在相同的条件下搅拌 2 小时。向上述溶液中逐滴加入于 80mL DMA 中的 4-硝基-3-三氟甲基-苯胺 (12.4g,60mmol) 溶液,并将获得的混合物在室温下搅拌过夜。用高真空油泵在 Rotavapor 上去除溶剂;残余物用饱和的 $NaHCO_3$ 溶液稀释,并用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取。合并的萃取物用无水硫酸钠干燥,通过硅藻土过滤,并使用二氯甲烷作为洗脱液通过硅胶闪式色谱纯化,获得 18.0g(80%) 的期望化合物:熔点 98-100℃ (R_f = 0.2,硅胶,二氯甲烷);^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ 10.54(s,1H, NH),8.54(d, J = 2.1Hz,1H, ArH),8.34(dd, J = 9.0Hz, J = 2.1Hz,1H, ArH),8.18(d, J = 9.0Hz,1H, ArH),6.37(s,1H, OH),3.82(d, J = 10.4Hz,1H, CHH_a),3.58(d, J = 10.4Hz,1H, CHH_b),1.48(s,3H, Me);^{13}C NMR(75MHz, DMSO-d_6) δ 173.6(C = O),143.0,127.2,123.2,122.6(q, J = 33.0Hz),122.0(q, J = 271.5Hz),118.3(q, J = 6.0Hz),74.4,41.4,24.9;IR(KBr)3344(OH),1680(C = O),1599,1548(C = C,Ar),1427,1363,1161cm^{-1};MS(ESI):m/z 370.8(M)$^+$;分析 $C_{11}H_{10}BrN_2O_4$ 计算值:C 35.60,H 2.72,N 7.55,实测值:C 35.68,H 2.72,N 7.49。

[0278] N-[4-硝基-3-三氟甲基]苯基]-(2S)-3-[4-(乙酰氨基)苯氧基]-2-羟基-2-甲基丙酰胺 (S-147). 标题化合物由于 20mL 甲基乙基酮中的化合物 R-132(0.37g,1.0mmol)、4-乙酰氨基苯酚 (0.23g,1.5mmol)、碳酸钾 (0.28g,2.0mmol) 和作为相转移催化剂的 10%

苄基三丁基氯化铵在氩气下加热回流过夜制备。反应接着进行 TLC，获得的混合物通过硅藻土过滤，并在真空下浓缩至干。通过硅胶闪式柱色谱纯化（己烷：乙酸乙酯，3 ： 1），获得 0.38g(86％)(R_f = 0.18，己烷：乙酸乙酯，3 ： 1) 的所需化合物，为浅黄色粉末：熔点 70-74℃；该固体可从乙酸乙酯和己烷中重结晶）；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6) δ 10.62(s，1H，NH)，9.75(s，1H，NH)，8.56(d，J = 1.9Hz，1H，ArH)，8.36(dd，J = 9.1Hz，J = 1.9Hz，1H，ArH)，8.18(d，J = 9.1Hz，1H，ArH)，7.45-7.42(m，2H，ArH)，6.85-6.82(m，2H，ArH)，6.25(s，1H，OH)，4.17(d，J = 9.5Hz，1H，CHH_a)，3.94(d，J = 9.5Hz，1H，CHH_b)，1.98(s，3H，Me)，1.43(s，3H，Me)；^{13}C NMR(75MHz，DMSO-d_6) δ 174.6(C = O)，167.7，154.2，143.3，141.6，132.8，127.4，123.0，122.7(q，J = 33.0Hz)，122.1(q，J = 271.5Hz)，120.1，118.3(q，J = 6.0Hz)，114.6，74.9，73.8，23.8，23.0；IR(KBr)3364(OH)，1668(C = O)，1599，1512(C = C，Ar)，1457，1415，1351，1323，1239，1150，1046cm^{-1}；MS(ESI)：m/z 464.1$(M+Na)^+$；分析 $C_{19}H_{18}F_3N_3O_6$ 计算值：C 51.71，H 4.11，N 9.52，实测值：C 52.33，H 4.40，N 9.01。

[0279] 化合物 (1) 的各种醚类似物的合成利用最后反应步骤的常用中间体。采用使得各种酚化合物取代溴化物以产生所需醚产物的溴代中间体。将溴代醇 (bromohydrin) 转化成环氧化物以打开环氧化物从而获得相同的所需醚产物。

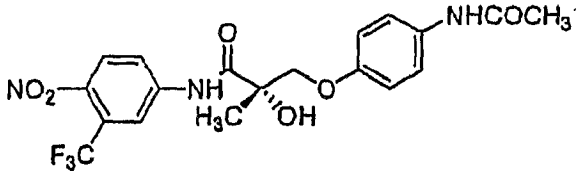
[0280] 在 Thomas-Hoover 毛细熔点仪上测定熔点并且未进行调整。在 Perkin Elmer System 2000FT-IR 上记录红外光谱。在 Autopol® III 自动旋光仪 (Rudolph Research Model III-589-10，Fairfield，新西兰）上测定旋光性。在 Bruker AX 300 分光计上获得质子和碳 -13 核磁共振谱（对于 ^{1}H 和 ^{13}C 分别为 300 和 75MHz)。化学位移值以相对于四甲基硅烷 (TMS) 的每一百万的部分（δ）报告。光谱数据与所归属的结构一致。在 Bruker-HP Esquire LC System 上测定质谱。通过 AtlanticMicrolab Inc.(Norcross，GA) 进行元素分析，测定值在理论值的 0.4％范围内。在铝板硅胶（硅胶 60F 254，20×20cm，Aldrich ChemicalCompany Inc.，Milwaukee，WI) 上进行常规薄层色谱 (TLC)。在硅胶 (Merck，等级 60，230-400 目，60) 上进行闪式色谱。通过用钠金属蒸馏干燥四氢呋喃 (THF)。通过用 P_2O_5 蒸馏干燥乙腈 (MeCN) 和二氯甲烷 (CH_2C1_2)。

[0281] 实施例 2

[0282] 化合物 (1) 的大规模合成

[0283] 化合物 (1)(3-[4-(乙酰氨基）苯氧基]-2-羟基-2-甲基-N-[3-三氟甲基-4-硝基-苯基]-丙酰胺）是雄激素受体激动剂的 oxolutamide 家族的成员，并且是非甾族选择性雄激素受体调节剂 (SARM)。在体外，它与雄激素受体高亲合力 (Ki = 7.5±0.5nM) 结合。在体内，它是雄激素受体的部分激动剂并导致强的合成代谢和弱的促雄性征作用。化合物 (1) 没有其它已知的内分泌活性。

[0284]



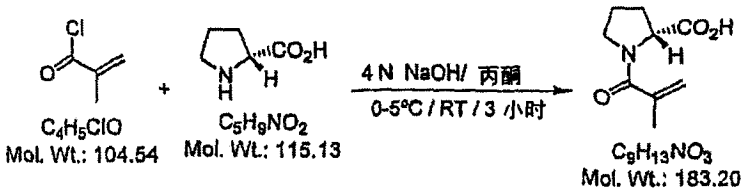
(1)

。

[0285] 根据下面的合成步骤合成化合物 (2)：

[0286] 步骤 1-(2R)-1- 甲基丙烯酰基吡咯烷 -2- 羧酸 (R-129) 的合成

[0287]



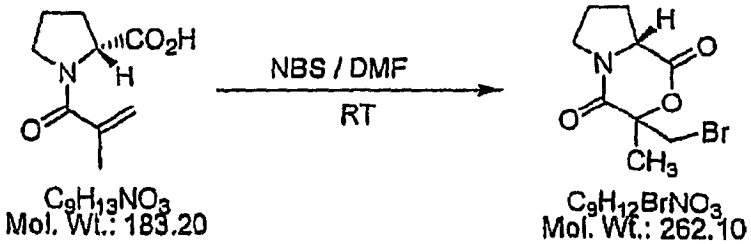
[0288] 路线 2

[0289] 将带有机械搅拌器和用于惰性气氛的入口的 72L 烧瓶安装在冷却浴中。将烧瓶放置在氩气下，并加入 5000g(43.4mol)D- 脯氨酸 (ICN 批号 #7150E，≥ 99％)、11.9L 4N NaOH 和 12L 丙酮。将混合物在冰浴上冷却到 5℃。准备于 12.0L 丙酮中的 4548.8g(43.5mol) 甲基丙烯酰氯 (Aldrich 批号 #12706HO，98+％) 溶液。同时将甲基丙烯酰氯溶液和 11.9L 4N NaOH 加入于 72L 烧瓶中的反应混合物中。在加入期间，温度维持在 10℃以下，反应混合物的 pH 维持在大于或等于 10。根据溶液 pH 通过更慢或更快地加入 4N NaOH 来维持 pH。加入时间约为 2 小时 40 分钟。加完后，将反应混合物搅拌过夜并暖至室温。

[0290] 在旋转蒸发仪上去除丙酮，用叔丁基甲醚 (28.0L) 萃取含水混合物。然后用浓 HCl(6568.1g) 酸化混合物到 pH 小于 2。通过萃取入二氯甲烷 (3×20L) 来分离产物。在旋转蒸发仪上浓缩萃取物。加入叔丁基甲醚 (10L) 并在旋转蒸发仪上浓缩以进行溶剂交换。加入另外的叔丁基甲醚 (10L) 以沉淀产物。向旋转蒸发仪浴中加入冰，并使产物结晶。通过过滤收集并分离结晶产物。在 50℃的真空烘箱中干燥后的重量为 4422.2g(收率 55.6％)。

[0291] 步骤 2-(3R,8R)-3- 溴甲基 -3- 甲基 - 四氢吡咯并 [2,1-c][1,4] 噁嗪 -1,4- 二酮 (R,R-130) 的合成

[0292]

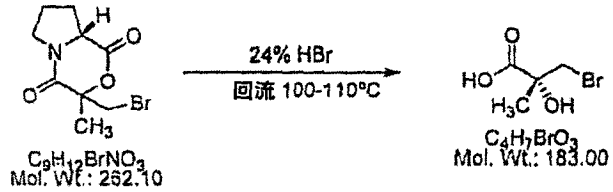


[0293] 路线 3

[0294] 安装带有机械搅拌器、用于惰性气氛的入口和冷却装置的 50L 烧瓶。将烧瓶放置在氩气氛下，并加入 4410.0g(24.1mol)R-129 和 8.8L DMF。然后在 2 小时 7 分钟内缓慢加入 NBS(6409.6g,36.0mol)。反应混合物至少搅动 8 小时。加入水 (20.0L) 沉淀产物。将产物至少搅拌 4 小时以结晶。通过过滤收集并分离结晶产物。在 50℃真空烘箱中干燥后的重量为 5532.1g(收率 87.7％)。

[0295] 步骤 3-(2R)-3- 溴 -2- 羟基 -2- 甲基丙酸 (R-131) 的合成

[0296]

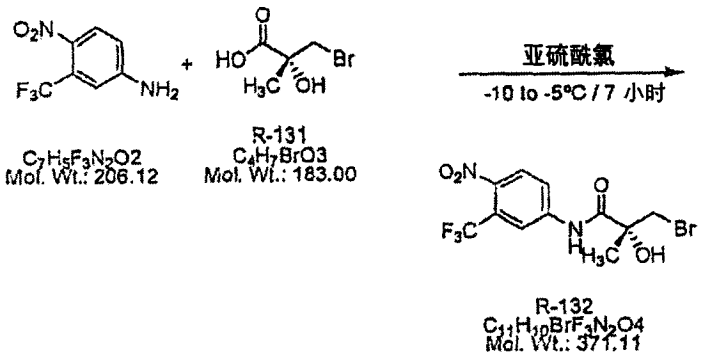


[0297] 路线 4

[0298] 安装带有机械搅拌器、用于惰性气氛的入口和加热装置的 50L 烧瓶。将烧瓶放置在氩气氛下，并加入 5472.3g(20.8mol)R，R-130 和 14.175L 去离子水和 14118.4g 48％ HBr。将反应混合物加热到 102℃维持 6 小时，并使之冷却到 31℃。向反应混合物中加入盐水 (20L)，产物用 6×20.4L 叔丁基甲醚萃取。合并有机层并用旋转蒸发仪浓缩。向旋转蒸发仪中加入甲苯 (4.0L)。通过甲苯蒸馏干燥产物。混合物用旋转蒸发仪浓缩。通过加热到 100℃溶解产物以从甲苯 (45.0L) 中重结晶产物。将烧瓶放在冰上冷却，并使产物结晶。通过过滤收集结晶产物并用甲苯 (3.4L) 洗涤。在 50℃真空烘箱中干燥后的重量为 3107.0g(收率 81.3％)。

[0299] 步骤 4-N-[4- 硝基 -3-(三氟甲基) 苯基]-(2R)-3- 溴 -2- 羟基 -2- 甲基丙酰胺 (R-132) 的合成

[0300]



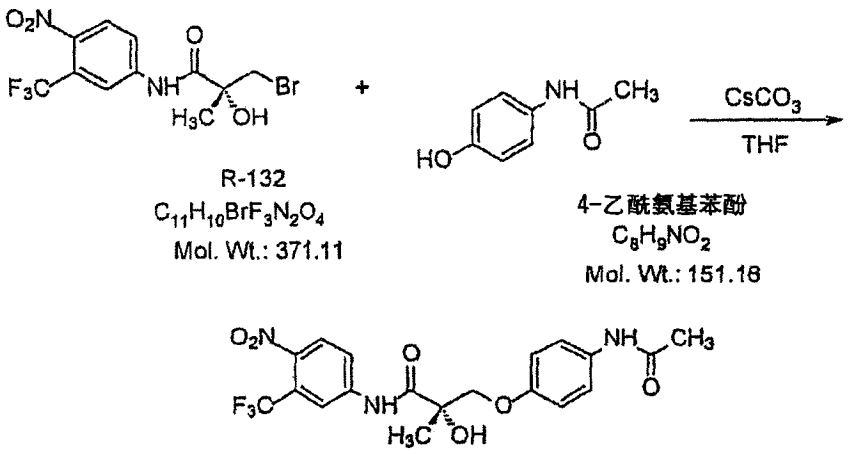
[0301] 路线 5

[0302] 安装带有机械搅拌器、用于惰性气氛的入口和冷却装置的 50L 烧瓶。将烧瓶放置在氩气氛下，并加入 2961.5g(16.2mol)R-131 和 9.0L THF。烧瓶在冰上冷却到 5℃以下。通过加料漏斗向反应烧瓶中缓慢加入溶于 6.0L THF 中的亚硫酰氯 (1200mL，16.4mol)。反应烧瓶的温度维持在低于或等于 10℃。加入时间为 1 小时 10 分钟。再将反应混合物搅拌另外的 2 小时 50 分钟。然后在 3 小时 5 分钟内加入于 6.0L THF 中的 2359.4g(11.4mol)4- 硝基 -3- 三氟甲基苯胺 (Aldrich，98％) 和 3.83L 三乙胺溶液。反应烧瓶的温度维持在低于或等于 10℃。移去冰浴，将反应混合物搅拌 30 分钟。使用加热罩，将反应混合物加热到 50℃，加热 15 小时 10 分钟。通过 TLC 分析反应完成后，将反应混合物冷却到低于 30℃，并加入 7.5L 去离子水。将水相移去，并进行第二次水洗涤 (7.5L)。然后有机层用 10％碳酸氢盐 (1.8L) 洗涤三次直到 pH 大于 7。

[0303] 在旋转蒸发仪上去除溶剂。加入甲苯 (3.0L)，然后在旋转蒸发仪上去除以干燥粗产物。在 65℃下将产物溶解在 2.0L 甲苯中。冷却时产物结晶。通过过滤收集并分离结晶产物。用 1.0L 甲苯洗涤湿饼。在 50℃真空烘箱中干燥后的重量为 3751.0g(收率 70.3％)。

[0304] 步骤 5- 化合物 1 的合成

[0305]



[0306] 路线 6

[0307] 安装带有机械搅拌器、用于惰性气氛的入口和冷却装置的 22L 烧瓶。将烧瓶放置在氩气氛下，并加入 1002.8g(2.7mol)R-132、4.0L THF 和 454.2g(3.00mol)4- 乙酰氨基苯酚 (Aldrich,98％)。然后在搅拌下，将 1769.9g 碳酸铯 (Aldrich,99％) 加入烧瓶中。将烧瓶加热回流至少 8 小时，通过 TLC(硅胶，二氯甲烷 / 己烷 3 ： 1，环氧化物 Rf ＝ 0.5) 监测反应。当反应完成时，使烧瓶冷却到室温。

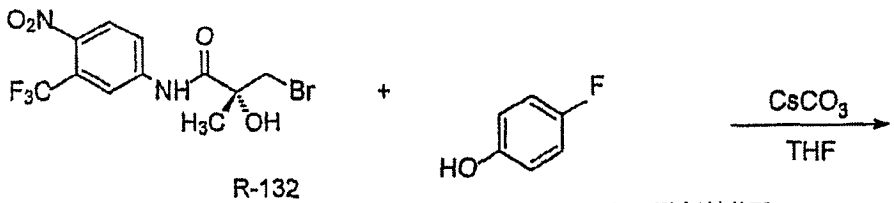
[0308] 加入水溶解碳酸盐，并加入乙酸乙酯以帮助相分离。分离水相废液。用另一份水洗涤有机相。将有机相转移到旋转蒸发仪中并去除溶剂。通过向旋转蒸发仪 (rotovap) 烧瓶中加入乙醇使溶剂交换入乙醇中，并去除一些乙醇以去除所有的乙酸乙酯。向水中加入乙醇溶液以沉淀产物。通过过滤收集粗产物，并用水洗涤。将产物转移回旋转蒸发仪中以进行结晶。向旋转蒸发仪烧瓶中加入乙酸乙酯以将溶剂交换入乙酸乙酯中。在真空下去除乙酸乙酯以干燥产物。在 60℃下加入最少量乙酸乙酯以溶解产物。加入叔丁基甲醚以结晶产物。冷却后通过过滤收集产物并用叔丁基甲醚洗涤。将湿饼加回旋转蒸发仪中并加入乙醇。溶剂交换入乙醇中以去除残余的叔丁基甲醚。将乙醇溶液滤入水中以重结晶产物。搅拌后，通过过滤收集产物并用水洗涤。在 50℃真空烘箱中干燥后的重量为 52％。

[0309] 本文实施例 2 中描述的方法比以前的方法 (例如在上文实施例 2 中描述的方法) 提供了改进。具体而言，步骤 1 中的改进包括使用叔丁基甲基而不是乙酸乙酯萃取产物。另外，从叔丁基甲酯而不是乙醚中结晶产物。步骤 2 中的改进包括降低 DMF 的量。此外，向 DMF 中加入水使产物沉淀，然后可通过过滤收集。步骤 3 中的改进包括降低反应中水的量和从甲苯中结晶产物。另外，使用叔丁基甲醚萃取，因为这改善了相分离。步骤 4 中的改进包括使用甲苯重结晶产物。另外，使用 THF 作为溶剂。最后，步骤 5 中的改进包括使用乙醇 / 水纯化最终的 SARM 化合物。

[0310] 实施例 3

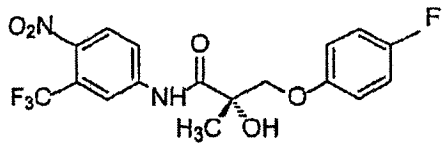
[0311] 化合物 (2) 的大规模合成

[0312]



R-132
$C_{11}H_{10}BrF_3N_2O_4$
Mol. Wt.: 371.11

4-乙酰氨基苯酚
$C_8H_9NO_2$
Mol. Wt.: 151.16



化合物2
$C_{17}H_{14}F_4N_2O_5$
Mol. Wt.: 441.36

[0313] 路线 7

[0314] 安装带有三叶片螺旋桨式机械搅拌器、用于惰性气氛的入口和冷却浴的 12L 烧瓶。将烧瓶放置在氩气氛下，并加入 1250g(3.37mol)R-132 和 5.0L 无水 THF。将 416.8g(3.71mol)4- 氟苯酚和 2008.9g(6.17mol) 碳酸铯加入反应烧瓶中。将反应混合物在剧烈混合下加热至 50℃。通过 HPLC 监测反应。当 50℃下 3 小时后 HPLC 显示原料 (R-132) 少于 5％时反应完成。过滤反应混合物，并用 THF(2.5L) 洗涤湿饼。在旋转蒸发仪上浓缩产物。向旋转蒸发仪中加入 2.5L 乙醇，并去除溶剂以去除所有的 THF。用 6.25L 乙醇将旋转蒸发仪中的物质转移到 22L 烧瓶中。向烧瓶中缓慢加入去离子水 (12L) 以沉淀产物。将混合物搅拌 16 小时，并过滤以收集嫩黄色产物。湿饼用水 (2.5L) 洗涤。将湿饼加入到旋转蒸发仪中并加入 6.25L 乙醇，加热以溶解产物。通过 0.2 微米过滤器将溶液过滤到干净的 22 升烧瓶中。通过 0.2 微米过滤器将去离子水 (6.25L) 缓慢滤入烧瓶中以沉淀产物。将混合物搅拌 17 小时并过滤收集产物。湿饼用水 (1.25L) 洗涤。将湿饼加回到烧瓶中，并且通过 0.2 微米过滤器将 6.25L 去离子水滤入烧瓶中。将混合物搅拌 23 小时，并过滤以收集产物。产物在 25℃的真空烘箱中干燥。产量为 1128g(收率 83％)。

[0315] 本领域技术人员将认识到，本发明不受以上具体显示和描述的内容的限制。相反，本发明的范围由所附权利要求定义。