

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480016521.0

[51] Int. Cl.

C07C 233/05 (2006.01)

A01N 55/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 7 月 19 日

[11] 公开号 CN 1805921A

[22] 申请日 2004.12.16

[21] 申请号 200480016521.0

[30] 优先权

[32] 2003.12.16 [33] US [31] 60/529,573

[86] 国际申请 PCT/US2004/042097 2004.12.16

[87] 国际公布 WO2005/060647 英 2005.7.7

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.13

[71] 申请人 GTX 公司

地址 美国田纳西

[72] 发明人 杜安·D·米勒

米切尔·S·斯坦纳

卡伦·A·韦韦尔卡

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

权利要求书 48 页 说明书 142 页 附图 8 页

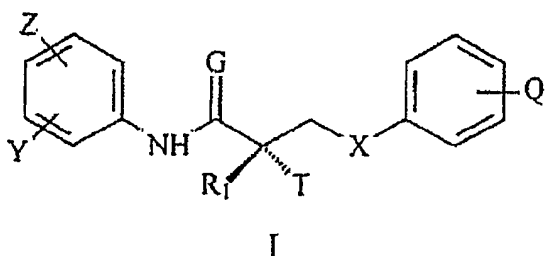
[54] 发明名称

选择性雄激素受体调节剂的前药及其使用方法

[57] 摘要

本发明提供选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 的前药以及它们在治疗以下疾病或降低以下疾病的发病率中的应用: 骨质疏松、多种激素相关病症、与老年男性雄激素减少 (ADAM) 有关的病症、与女性雄激素减少 (ADIF) 有关的病症和肌肉消瘦症、肥胖、干眼症以及前列腺癌。该前药还用于口服雄激素替代治疗和男性避孕。

1. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中所述 SARM 化合物由式 I 的结构表示:



其中

G 为 O 或 S;

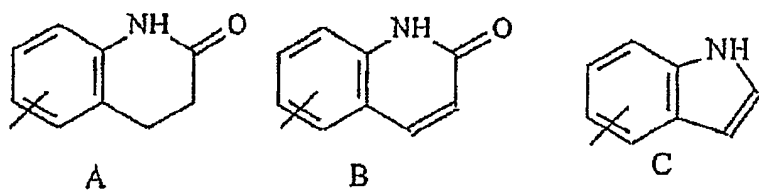
X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃;

Q 为烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO; 或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH; 且

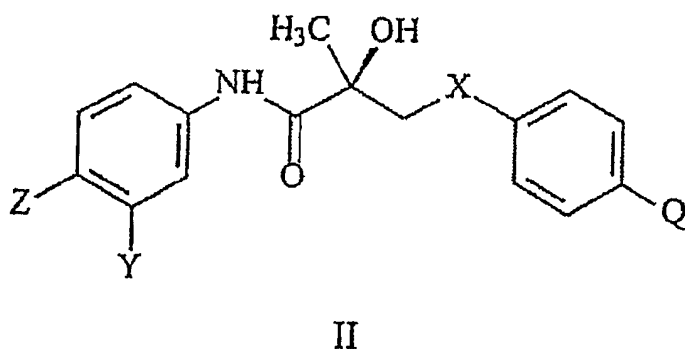
R₁ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃。

2. 权利要求 1 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言改变所述前药水溶性的修饰。

3. 权利要求 1 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言增加所述前药生物利用度的修饰。

4. 权利要求 3 的前药, 其中所述生物利用度为口服生物利用度。

5. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中所述 SARM 化合物由式 II 的结构表示:



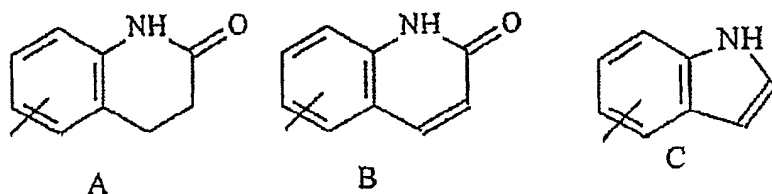
其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃;

Q 为烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO; 或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



且 R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH。

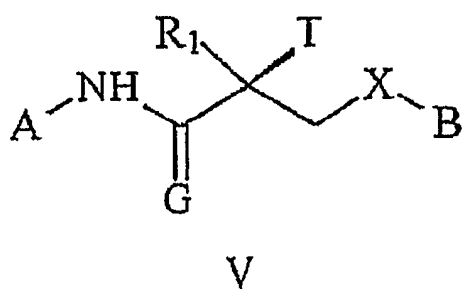
6. 权利要求 5 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而

言改变所述前药水溶性的修饰。

7. 权利要求 5 的前药，其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言增加所述前药生物利用度的修饰。

8. 权利要求 7 的前药，其中所述生物利用度为口服生物利用度。

9. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药，其中所述 SARM 化合物由式 V 的结构表示：



其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

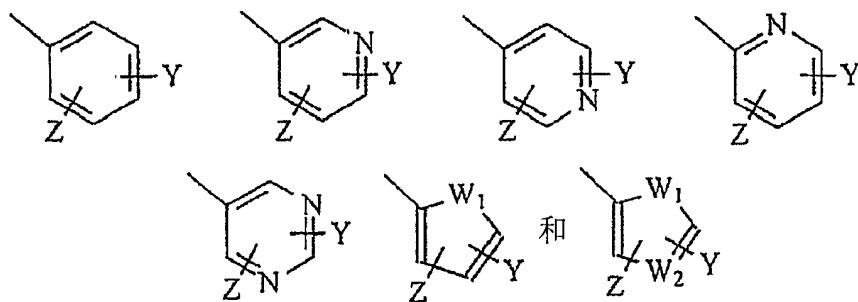
G 为 O 或 S；

R₁ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃；

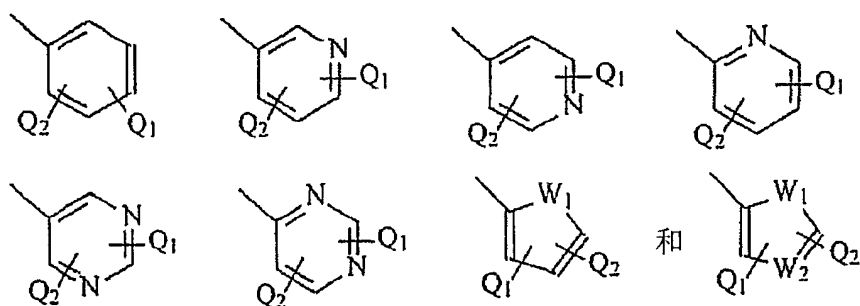
T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR；

R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

A 为选自以下的环：



B 为选自以下的环：

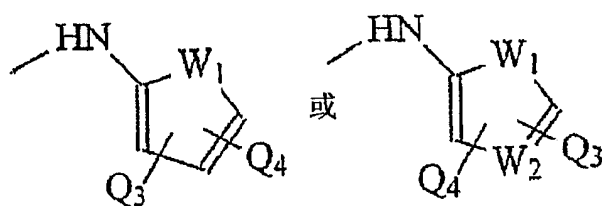


其中 A 和 B 不同时为苯环；

Z 为 NO_2 、 CN 、 COOH 、 COR 、 NHCOR 或 CONHR ；

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

Q_1 和 Q_2 彼此独立地为氢、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 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 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO 、



Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 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 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ；

W_1 为 O 、 NH 、 NR 、 NO 或 S ；且

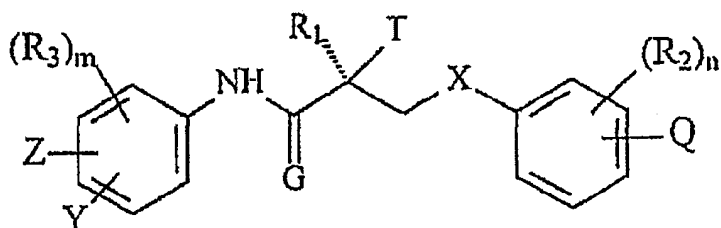
W_2 为 N 或 NO 。

10. 权利要求 9 的前药，其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言改变所述前药水溶性的修饰。

11. 权利要求 9 的前药，其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言增加所述前药生物利用度的修饰。

12. 权利要求 11 的前药, 其中所述生物利用度为口服生物利用度。

13. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中所述 SARM 化合物由式 VI 的结构表示:



VI

其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 为 O 或 S;

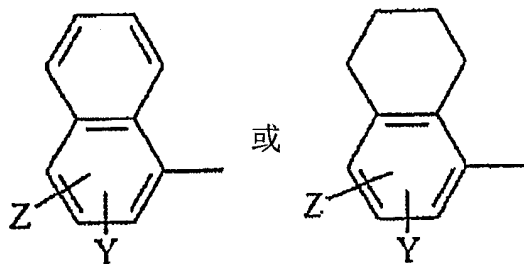
T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

R₁ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃;

R₂ 为 F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、烷基、芳基烷基、OR、NH₂、NHR、NR₂、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO;

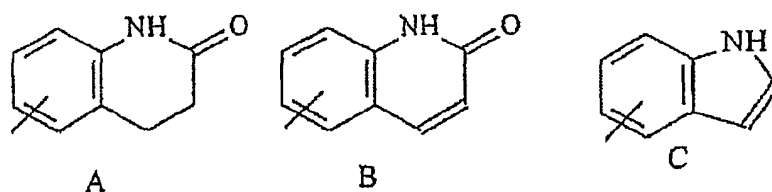
R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃、SnR₃, 或者 R₃ 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠环系统:



Z 为 NO₂、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR₃;

Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OH、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR；或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：



n 为 1-4 的整数；且

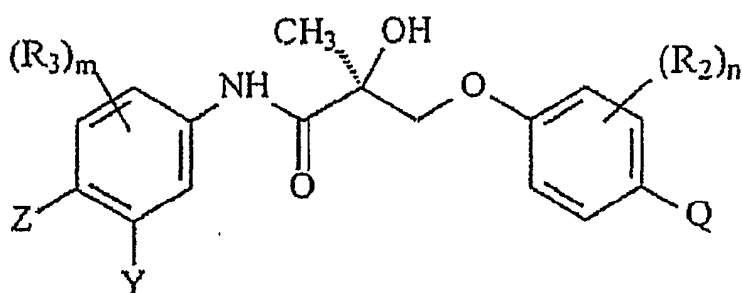
m 为 1-3 的整数。

14. 权利要求 13 的前药，其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言改变所述前药水溶性的修饰。

15. 权利要求 13 的前药，其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言增加所述前药生物利用度的修饰。

16. 权利要求 15 的前药，其中所述生物利用度为口服生物利用度。

17. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药，其中所述 SARM 化合物由式 VII 的结构表示：



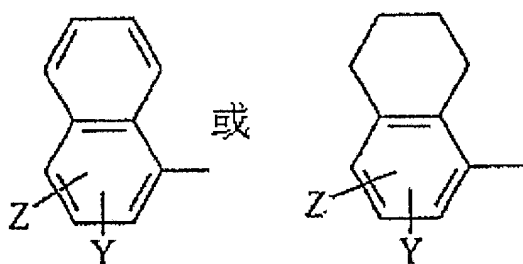
VII

其中

R₂ 为 F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、烷基、芳基烷基、OR、NH₂、NHR、NR₂、SR；

R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃ 或 SnR₃，

或者 R_3 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠环系统:

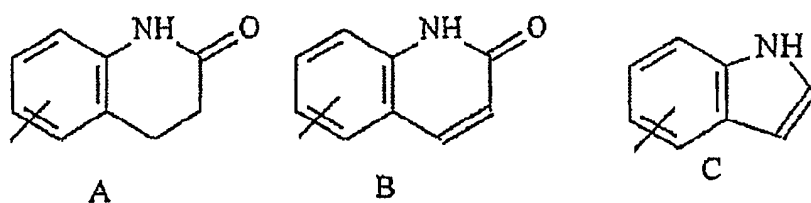


R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、烯基或 OH ;

Z 为 NO_2 、 CN 、 COR 、 $COOH$ 或 $CONHR$;

Y 为 CF_3 、 F 、 Br 、 Cl 、 I 、 CN 或 SnR_3 ;

Q 为 H 、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OH 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR ; 或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



n 为 1-4 的整数; 且

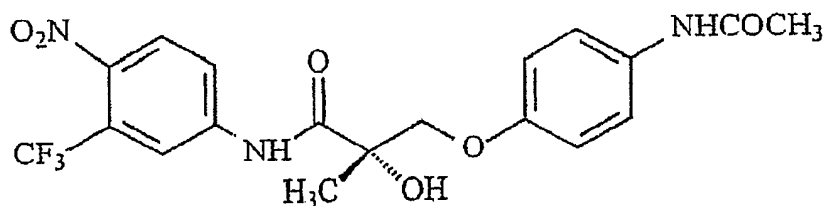
m 为 1-3 的整数。

18. 权利要求 17 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言改变所述前药水溶性的修饰。

19. 权利要求 17 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言增加所述前药生物利用度的修饰。

20. 权利要求 19 的前药, 其中所述生物利用度为口服生物利用度。

21. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中所述 SARM 化合物由式 VIII 的结构表示:



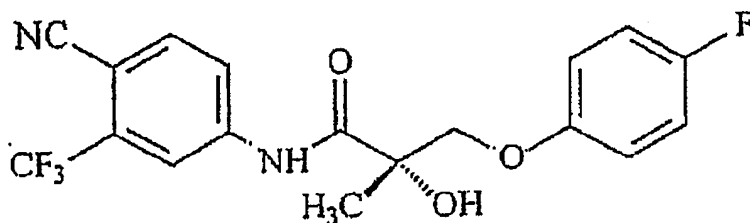
VIII

22. 权利要求 21 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言改变所述前药水溶性的修饰。

23. 权利要求 21 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言增加所述前药生物利用度的修饰。

24. 权利要求 24 的前药, 其中所述生物利用度为口服生物利用度。

25. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中所述 SARM 化合物由式 XI 的结构表示:



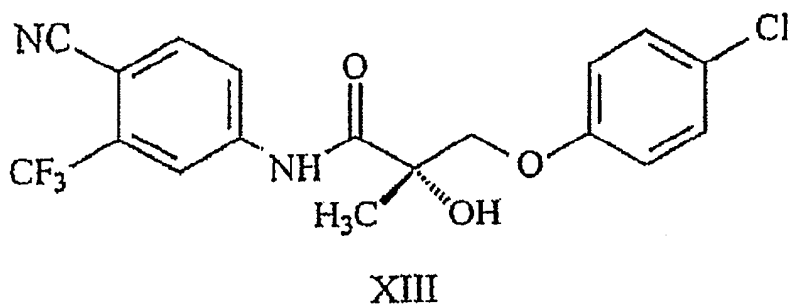
XI

26. 权利要求 25 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言改变所述前药水溶性的修饰。

27. 权利要求 25 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言增加所述前药生物利用度的修饰。

28. 权利要求 27 的前药, 其中所述生物利用度为口服生物利用度。

29. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中所述 SARM 化合物由式 XIII 的结构表示:

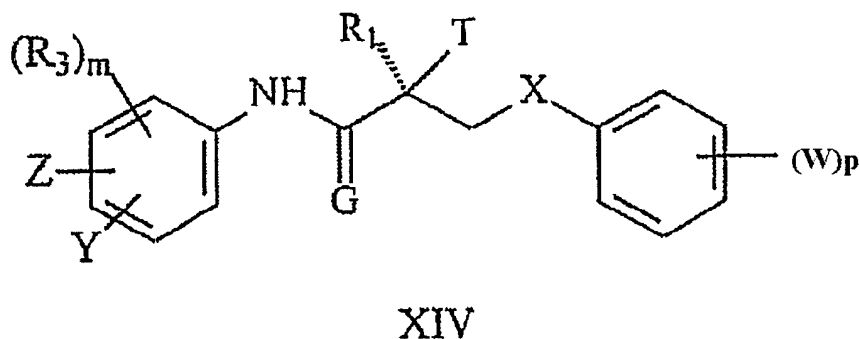


30. 权利要求 29 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言改变所述前药水溶性的修饰。

31. 权利要求 29 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言增加所述前药生物利用度的修饰。

32. 权利要求 31 的前药, 其中所述生物利用度为口服生物利用度。

33. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中所述 SARM 化合物由式 XIV 的结构表示:



其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 为 O 或 S;

T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

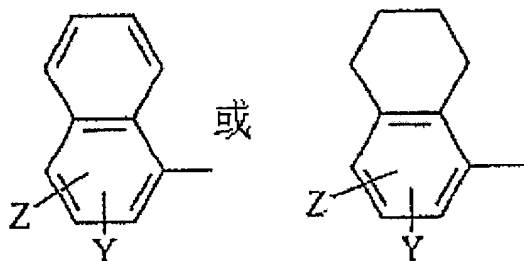
R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

R₁ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃;

W 为 F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、

NHCOR、烷基、芳基烷基、OR、NH₂、NHR、NR₂、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO;

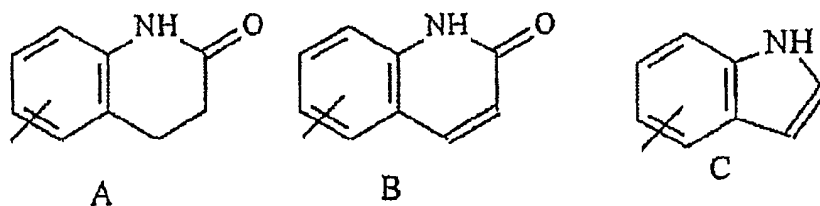
R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃、SnR₃, 或者 R₃ 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠环系统:



Z 为 NO₂、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR₃;

Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OH、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR; 或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



n 为 1-4 的整数;

m 为 1-3 的整数; 且

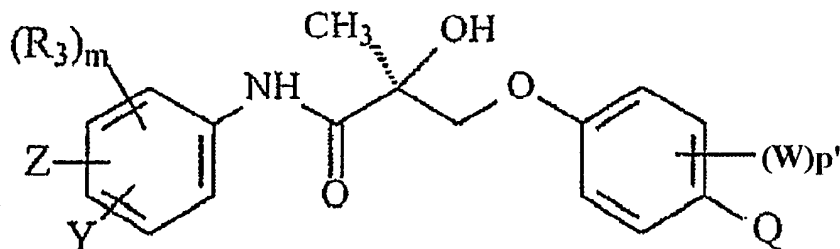
p 为 2-5 的整数, 包括端值。

34. 权利要求 33 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言改变所述前药水溶性的修饰。

35. 权利要求 33 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言增加所述前药生物利用度的修饰。

36. 权利要求 35 的前药, 其中所述生物利用度为口服生物利用度。

37. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中所述 SARM 化合物由式 XVII 的结构表示:

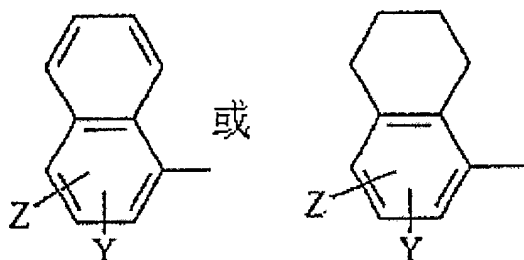


XVII

其中

W 为 F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、烷基、芳基烷基、OR、NH₂、NHR、NR₂、SR;

R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃ 或 SnR₃, 或者 R₃ 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠环系统:

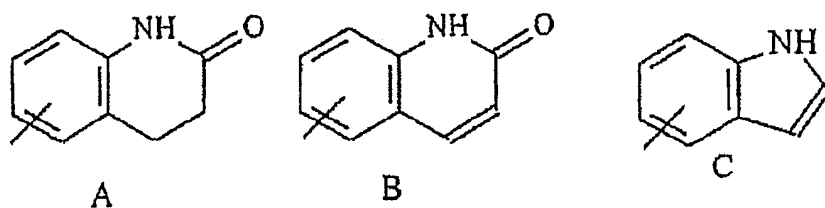


R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

Z 为 NO₂、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR₃;

Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OH、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR; 或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



n 为 1-4 的整数;

m 为 1-3 的整数; 且

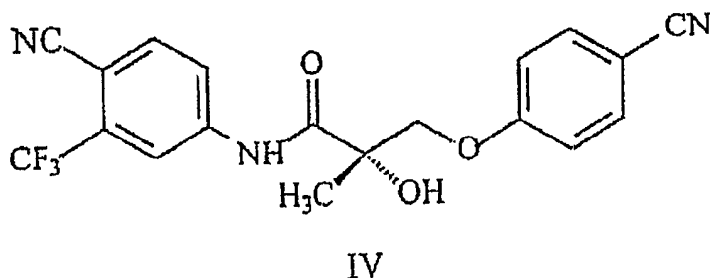
p' 为 1-4 的整数, 包括端值。

38. 权利要求 37 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言改变所述前药水溶性的修饰。

39. 权利要求 37 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言增加所述前药生物利用度的修饰。

40. 权利要求 39 的前药, 其中所述生物利用度为口服生物利用度。

41. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中所述 SARM 化合物由式 IV 的结构表示:



42. 权利要求 41 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言改变所述前药水溶性的修饰。

43. 权利要求 41 的前药, 其中所述前药具有一种相对于所述 SARM 而言增加所述前药生物利用度的修饰。

44. 权利要求 43 的前药, 其中所述生物利用度为口服生物利用度。

45. 一种包含选择性雄激素受体调节剂的前药和适宜的载体或稀释剂的组合物。

46. 一种包含有效量的选择性雄激素受体调节剂的前药和药学可接受的载体或稀释剂的药物组合物。

47. 一种抑制个体精子发生的方法,所述方法包括使所述个体与有效抑制精子产生的量的选择性雄激素受体调节剂的前药接触。

48. 一种男性个体避孕的方法,所述方法包括使所述男性个体与有效抑制所述男性个体精子产生的量的选择性雄激素受体调节剂的前药接触,从而实现个体避孕。

49. 一种个体激素治疗的方法,所述方法包括使所述个体与有效改变雄激素依赖性病症的量的选择性雄激素受体调节剂的前药接触。

50. 一种激素替代治疗的方法,所述方法包括使所述个体与有效改变雄激素依赖性病症的量的选择性雄激素受体调节剂的前药接触。

51. 一种治疗患有激素相关病症的个体的方法,所述方法包括使所述个体与有效改变激素相关病症的量的选择性雄激素受体调节剂的前药接触。

52. 一种治疗患有前列腺癌的个体的方法,所述方法包括使所述个体与有效治疗所述个体前列腺癌的量的选择性雄激素受体调节剂的前药接触。

53. 一种降低个体前列腺癌发病率的方法,所述方法包括使所述个体与有效降低所述个体前列腺癌发病率的量的选择性雄激素受体调节剂的前药接触。

54. 一种延迟患有前列腺癌的个体前列腺癌进展的方法,所述方法包括使所述个体与有效延迟所述个体前列腺癌的所述进展的量的选择性雄激素受体调节剂的前药接触。

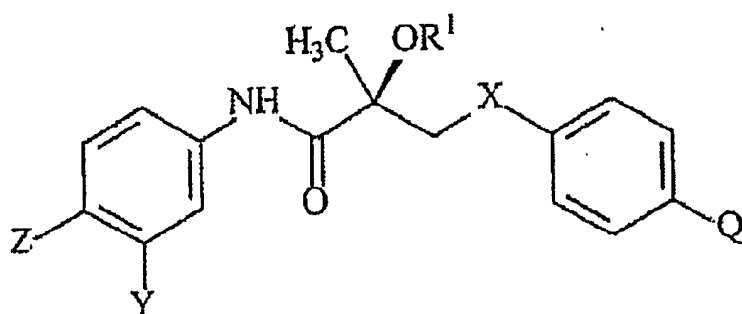
55. 一种降低个体前列腺癌复发的发病率的方法,所述方法包括使所述个体与有效降低所述个体前列腺癌复发的发病率的量的选择性雄激素受体调节剂的前药接触。

56. 一种治疗个体干眼症的方法,所述方法包括使所述个体与有效治疗所述个体的所述干眼症的量的选择性雄激素受体调节剂的前药接触。

57. 一种降低个体干眼症的发病率的方法,所述方法包括使所述个体与有效降低所述个体的所述干眼症的发病率的量的选择性雄激素受体调节剂的前药接触。

58. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药,其中所述前

药由式 II-B 的结构表示:



II-B

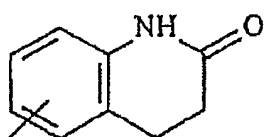
其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

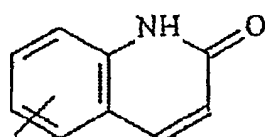
Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃;

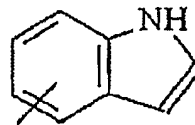
Q 为烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO; 或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



A



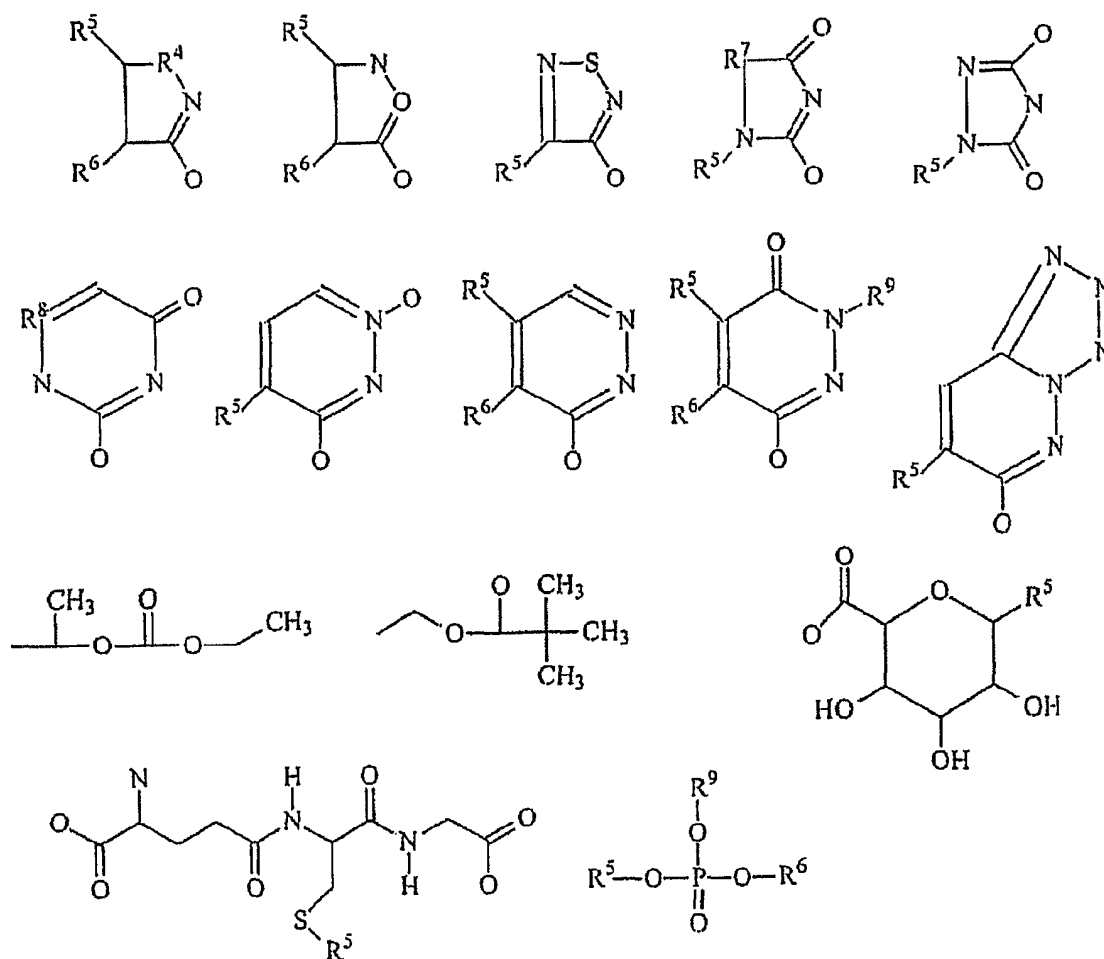
B



C

R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH; 且

R¹ 为以下结构之一:



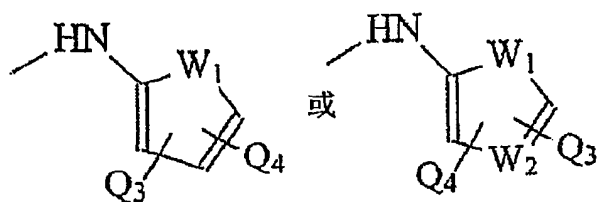
其中所述 SARM 化合物连接于 R¹ 的任何适宜的原子，

且其中

R⁷ 为 O 或 CH₂；

R⁸ 为 N 或 CH；

R⁵、R⁶ 和 R⁹ 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN、NCO、在所示位置上与所述 SARM 化合物的键、O-连接或 N-连接、



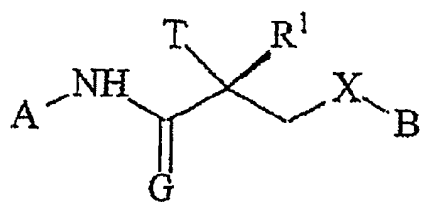
其中 Q₃ 和 Q₄ 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO。

59. 权利要求 58 的前药, 其中所述前药由于所述 T 而表现出相对于所述 SARM 而言增加的水溶性。

60 权利要求 58 的前药, 其中所述前药由于所述 T 而表现出相对于所述 SARM 而言增加的生物利用度。

61. 权利要求 60 的前药, 其中所述生物利用度为口服生物利用度。

62. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中所述前药由式 V-B 的结构表示:



V-B

其中

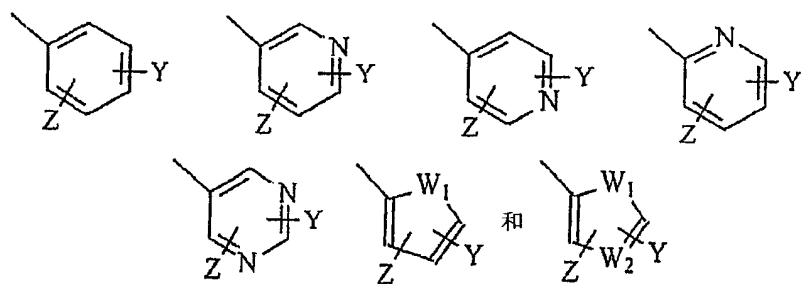
X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 为 O 或 S;

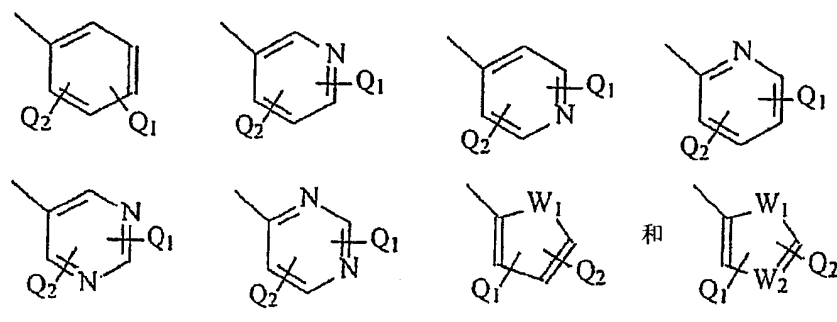
T 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃;

R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

A 为选自以下的环:



B 为选自以下的环:

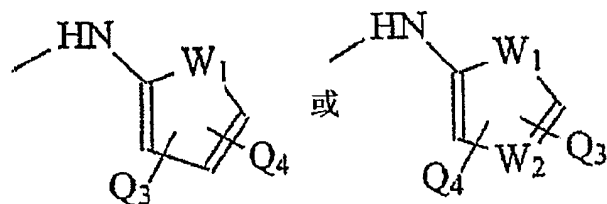


其中 A 和 B 不同时为苯环;

Z 为 NO_2 、 CN 、 COOH 、 COR 、 NHCOR 或 CONHR ;

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

Q_1 和 Q_2 彼此独立地为氢、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 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 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO 、

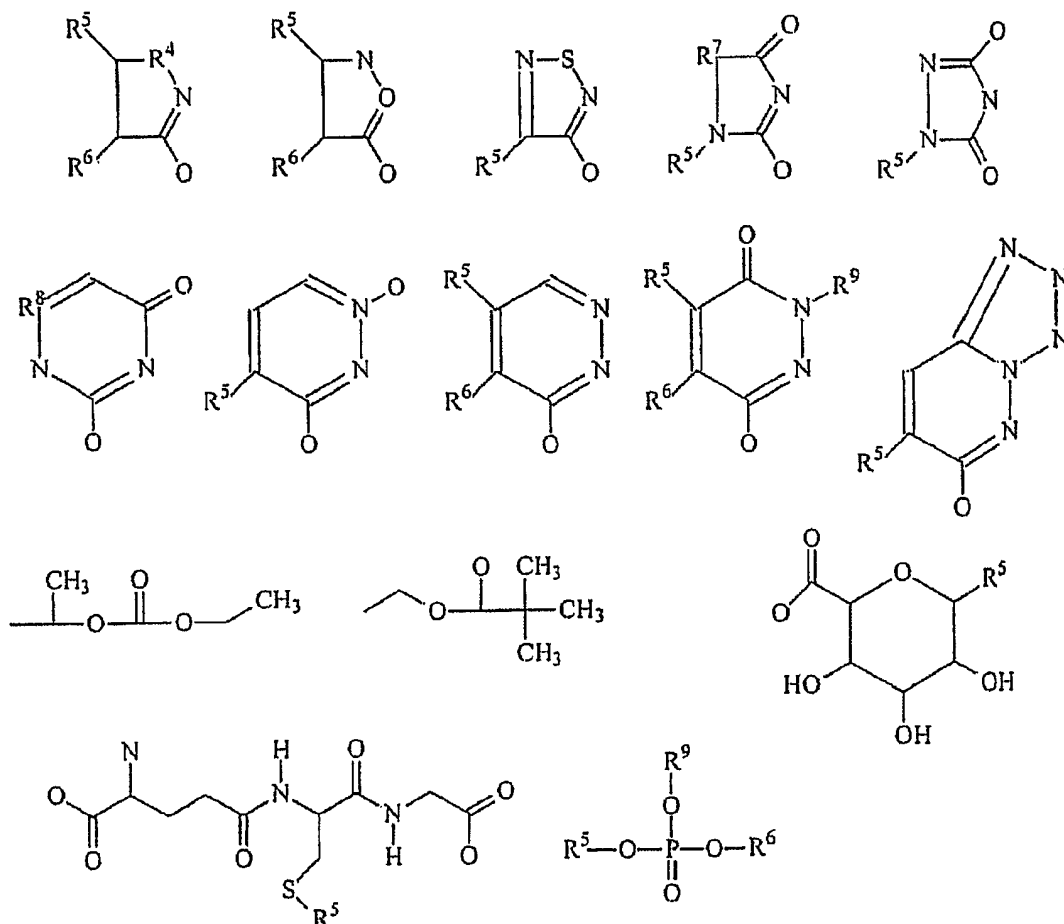


Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ;

W_1 为 O、NH、NR、NO 或 S;

W_2 为 N 或 NO, 且

R^1 为以下结构之一:



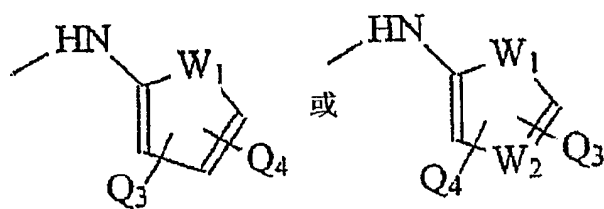
其中所述 SARM 化合物连接于 R^1 的任何适宜的原子; 且

其中

R^7 为 O 或 CH_2 ;

R^8 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO 、在所示位置上与所述 SARM 化合物的键、O-连接或 N-连接、



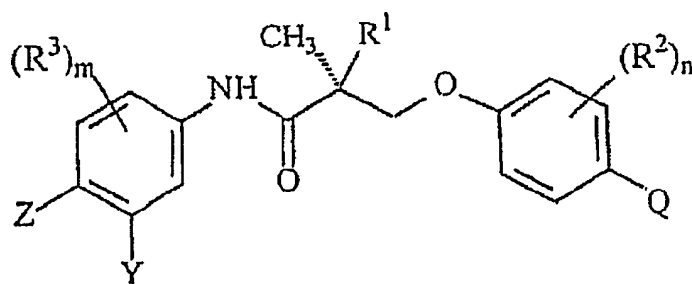
其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO 。

63. 权利要求 62 的前药, 其中所述前药由于所述 R^1 而表现出相对于所述 SARM 而言增加的水溶性。

64. 权利要求 62 的前药, 其中所述前药由于所述 R^1 而表现出相对于所述 SARM 而言增加的生物利用度。

65. 权利要求 64 的前药, 其中所述生物利用度为口服生物利用度。

66. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中所述前药由式 VII-B 的结构表示:

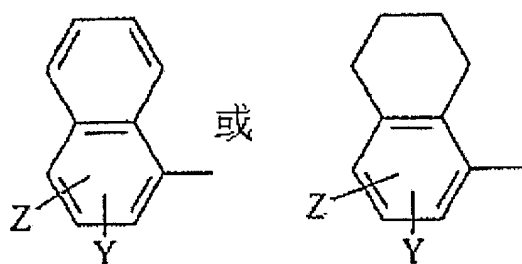


VII-B

其中

R_2 为 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH、CN、 NO_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、烷基、芳基烷基、OR、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、SR;

R_3 为 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 或 SnR_3 , 或者 R_3 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠环系统:

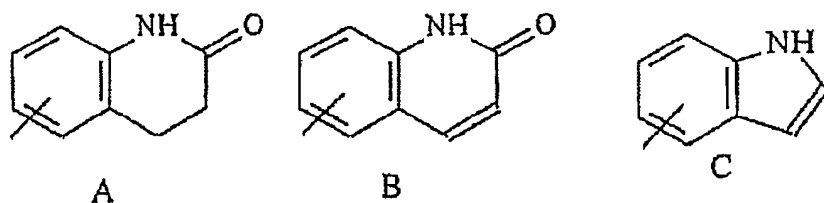


R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ；

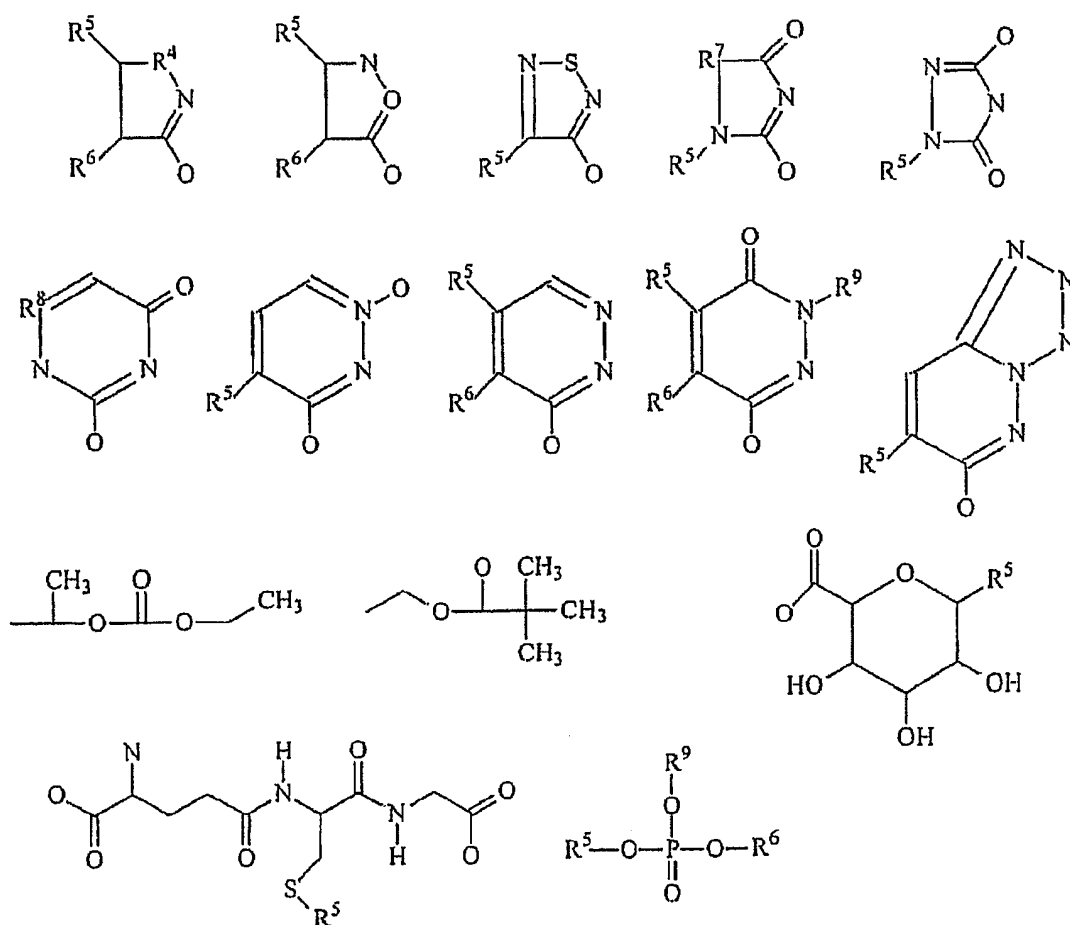
Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCCH_3 、 NHCCH_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、CONHR、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR；或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：



n 为 1-4 的整数；且

m 为 1-3 的整数；

且 R^1 为以下结构之一：

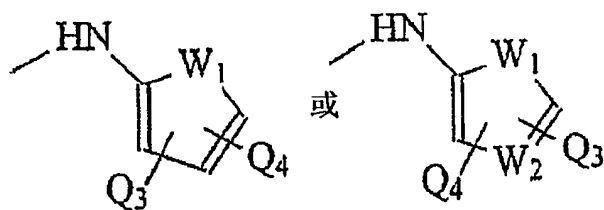


其中

R^7 为 O 或 CH_2 ;

R^8 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $ONCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO 、在所示位置上与所述 SARM 化合物的键、O-连接或 N-连接、



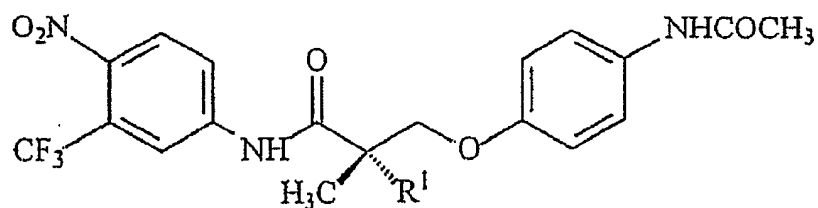
其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ；且其中所述 SARM 化合物连接于 R^1 的任何适宜的原子。

67. 权利要求 66 的前药，其中所述前药由于所述 R^1 而表现出相对于所述 SARM 而言增加的水溶性。

68 权利要求 66 的前药，其中所述前药由于所述 R^1 而表现出相对于所述 SARM 而言增加的生物利用度。

69. 权利要求 68 的前药，其中所述生物利用度为口服生物利用度。

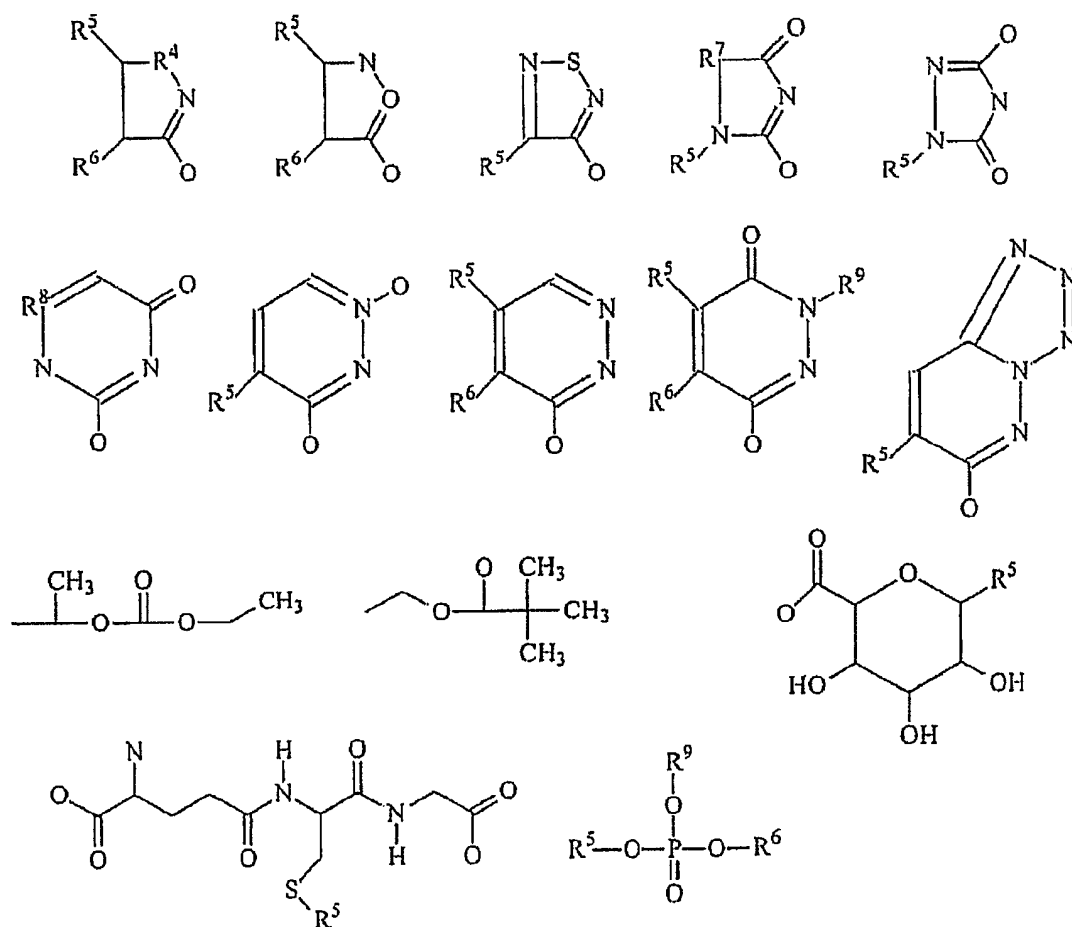
70. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药，其中所述前药由式 VIII-B 的结构表示：



VIII-B

其中

R^1 为以下结构之一：

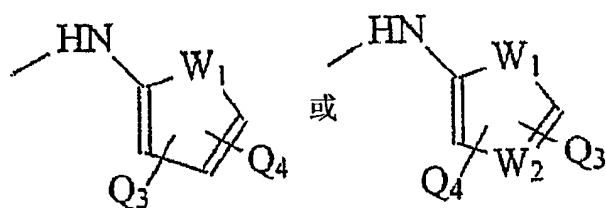


其中

R^7 为 O 或 CH_2 ;

R^8 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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、SCN、NCS、OCN、NCO、在所示位置上与所述 SARM 化合物的键、O-连接或 N-连接、



其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、

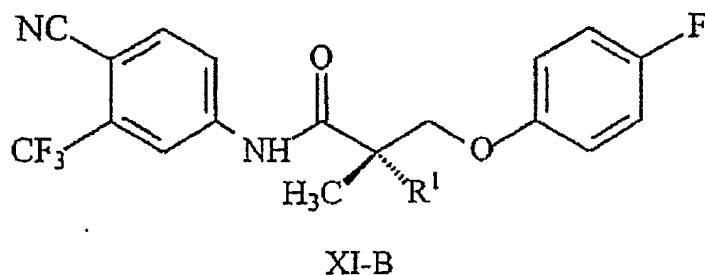
SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ；且其中所述 SARM 化合物连接于 R^1 的任何适宜的原子。

71. 权利要求 70 的前药，其中所述前药由于所述 R^1 而表现出相对于所述 SARM 而言增加的水溶性。

72. 权利要求 70 的前药，其中所述前药由于所述 R^1 而表现出相对于所述 SARM 而言增加的生物利用度。

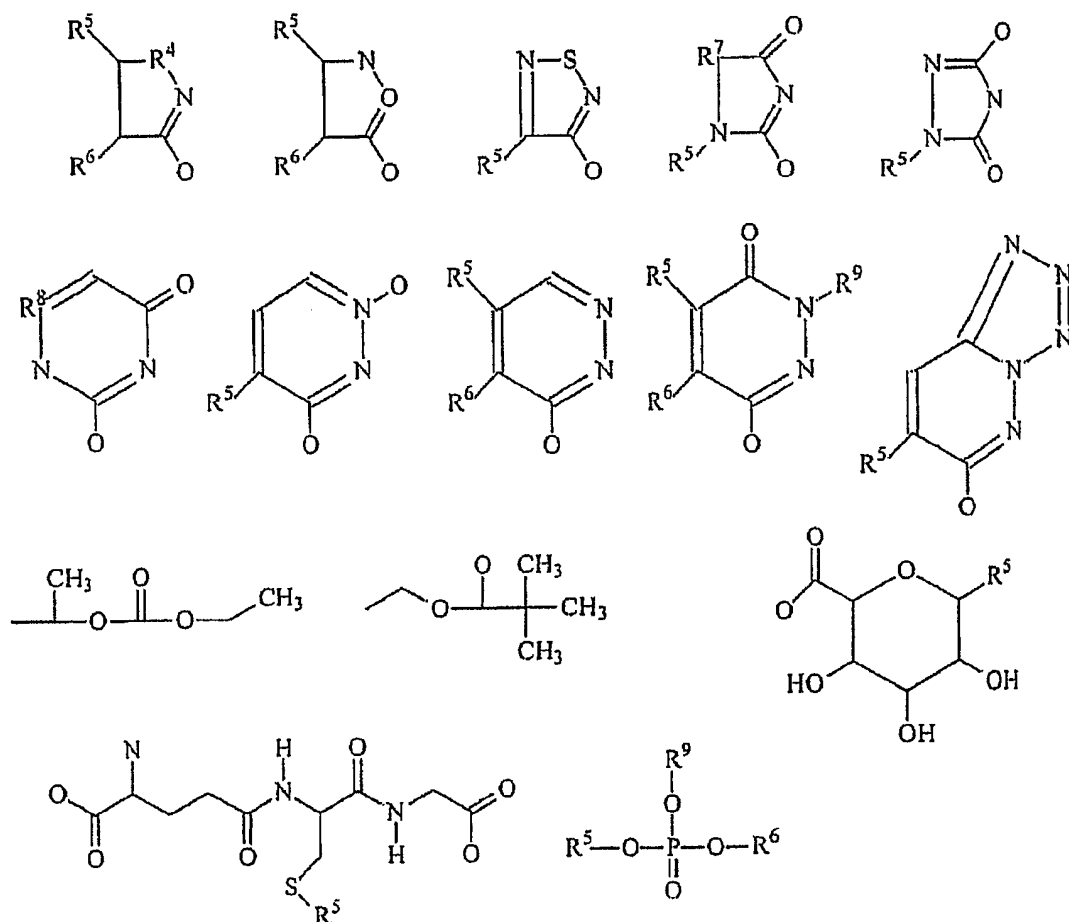
73. 权利要求 72 的前药，其中所述生物利用度为口服生物利用度。

74. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药，其中所述前药由式 XI-B 的结构表示：



其中

R^1 为以下结构之一：

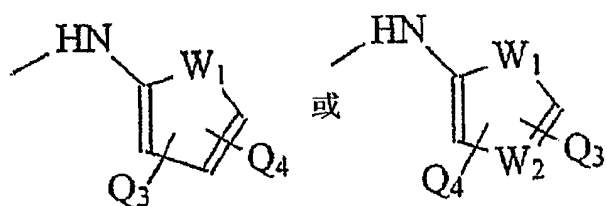


其中

R^7 为 O 或 CH_2 ;

R^8 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $ONCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR、SCN、NCS、OCN、NCO、在所示位置上与所述 SARM 化合物的键、O-连接或 N-连接、



其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、

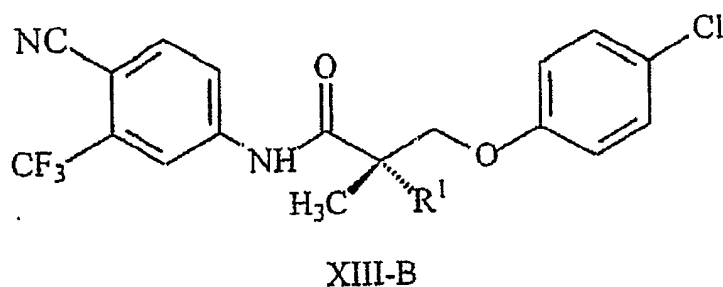
SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO；且其中所述 SARM 化合物连接于 R¹ 的任何适宜的原子。

75. 权利要求 74 的前药，其中所述前药由于所述 R¹ 而表现出相对于所述 SARM 而言增加的水溶性。

76. 权利要求 74 的前药，其中所述前药由于所述 R¹ 而表现出相对于所述 SARM 而言增加的生物利用度。

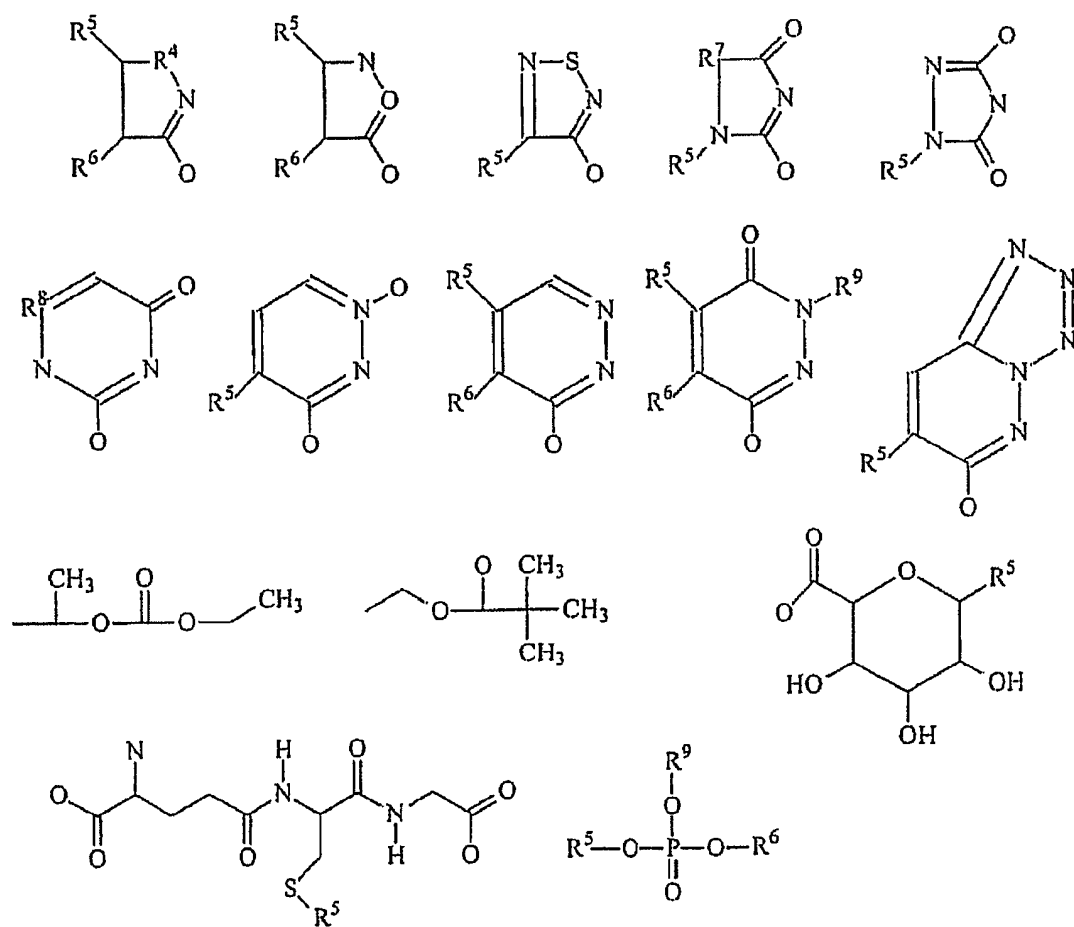
77. 权利要求 76 的前药，其中所述生物利用度为口服生物利用度。

78. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药，其中所述前药由式 XIII-B 的结构表示：



其中

R¹ 为以下结构之一：

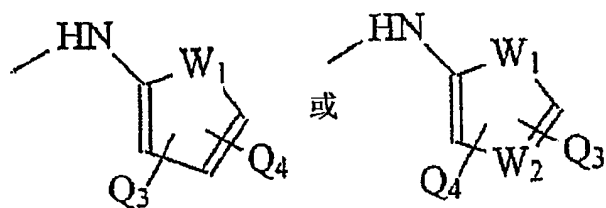


其中

R^7 为 O 或 CH_2 ;

R^8 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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、SCN、NCS、OCN、NCO、在所示位置上与所述 SARM 化合物的键、O-连接或 N-连接、



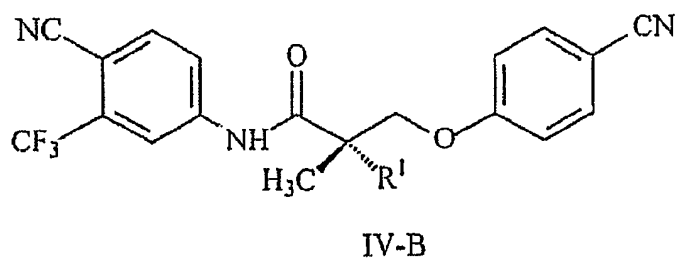
其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO；且其中所述 SARM 化合物连接于 R^1 的任何适宜的原子。

79. 权利要求 78 的前药，其中所述前药由于所述 R^1 而表现出相对于所述 SARM 而言增加的水溶性。

80. 权利要求 78 的前药，其中所述前药由于所述 R^1 而表现出相对于所述 SARM 而言增加的生物利用度。

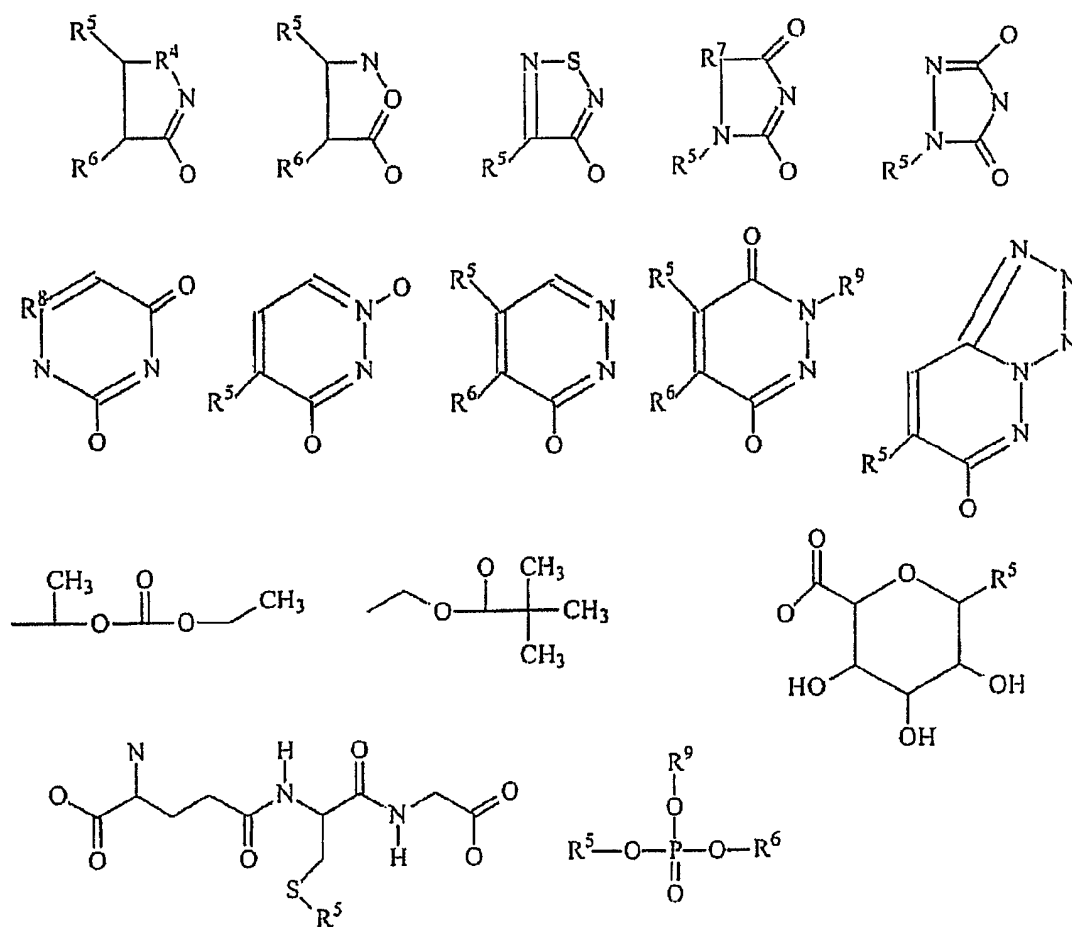
81. 权利要求 80 的前药，其中所述生物利用度为口服生物利用度。

82. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药，其中所述前药由式 IV-B 的结构表示：



其中

R^1 为以下结构之一：

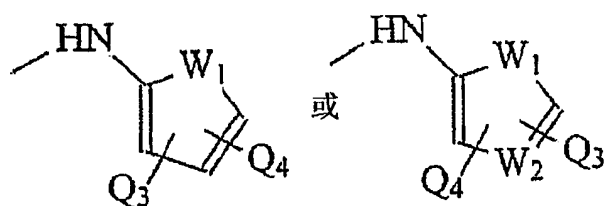


其中

R^7 为 O 或 CH_2 ;

R^8 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO 、在所
示位置上与所述 SARM 化合物的键、O-连接或 N-连接、



其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、

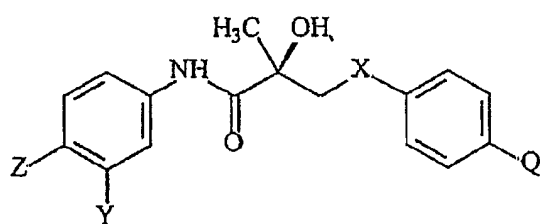
SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}$ 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ；且其中所述 SARM 化合物连接于 R^1 的任何适宜的原子。

83. 权利要求 82 的前药，其中所述前药由于所述 R^1 而表现出相对于所述 SARM 而言增加的水溶性。

84. 权利要求 82 的前药，其中所述前药由于所述 R^1 而表现出相对于所述 SARM 而言增加的生物利用度。

85. 权利要求 84 的前药，其中所述生物利用度为口服生物利用度。

86. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药，其中所述前药由式 II 的结构表示：



II

其中

X 为键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR；

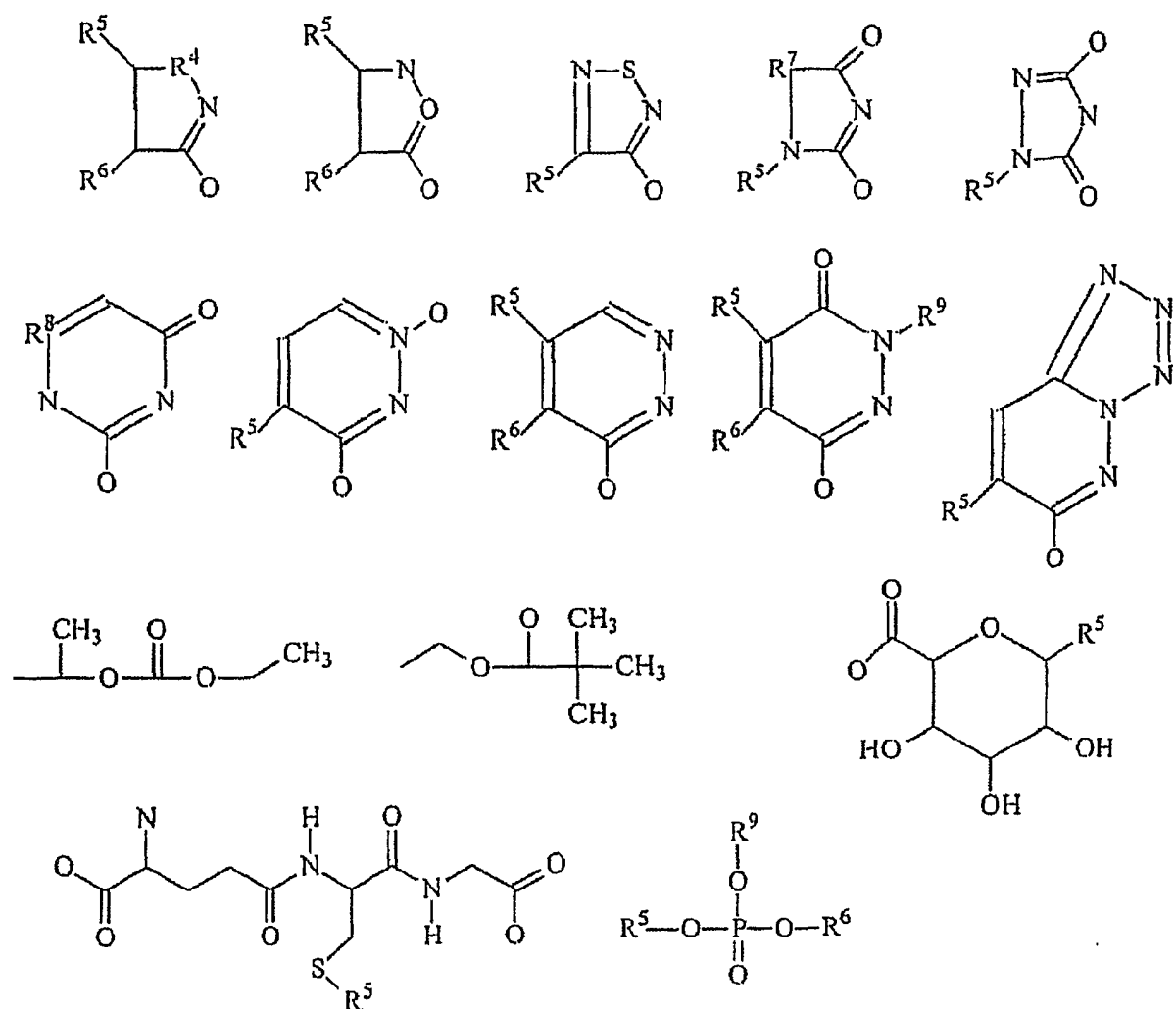
Z 为 NO_2 、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

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

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、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

且：

(a) Q 为以下结构之一：

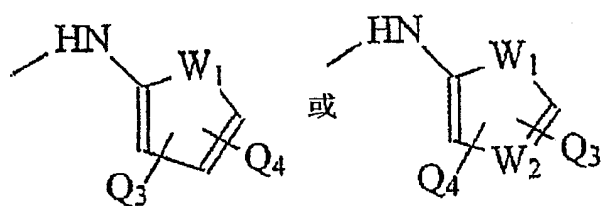


其中

R⁷ 为 O 或 CH₂;

R⁸ 为 N 或 CH;

R⁵、R⁶ 和 R⁹ 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCH₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN、NCO、在所
示位置上与所述 SARM 化合物的键、O-连接或 N-连接、

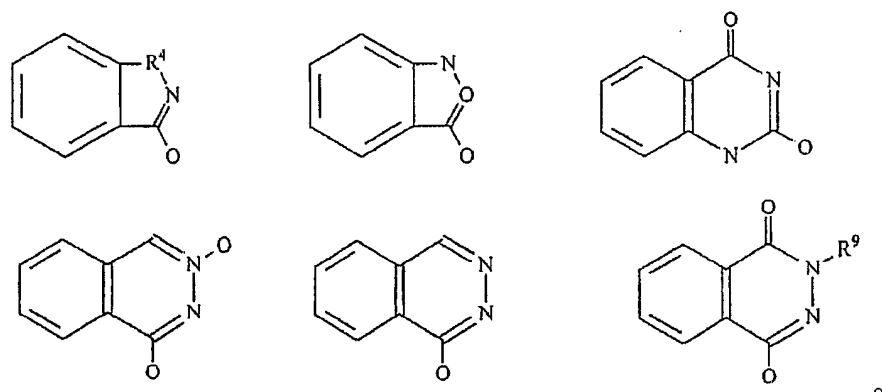


其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $ONCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ;

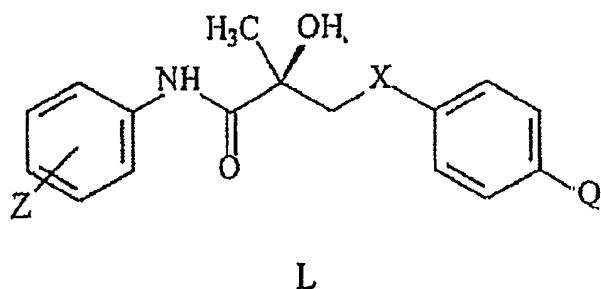
其中所述 SARM 化合物连接于 Q 的任何适宜的原子;

或者

(b) Q 与其连接的 B 环一起为以下结构之一表示的稠环系统:



87. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中所述前药由式 L 的结构表示:

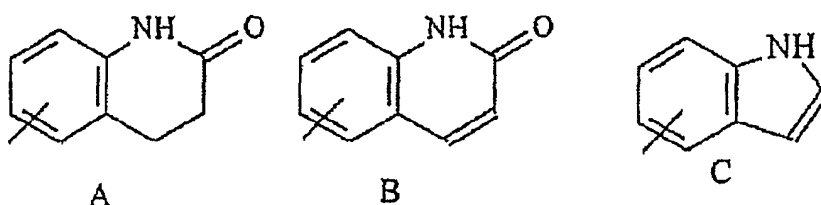


其中

X 为键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR;

Q 为烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、

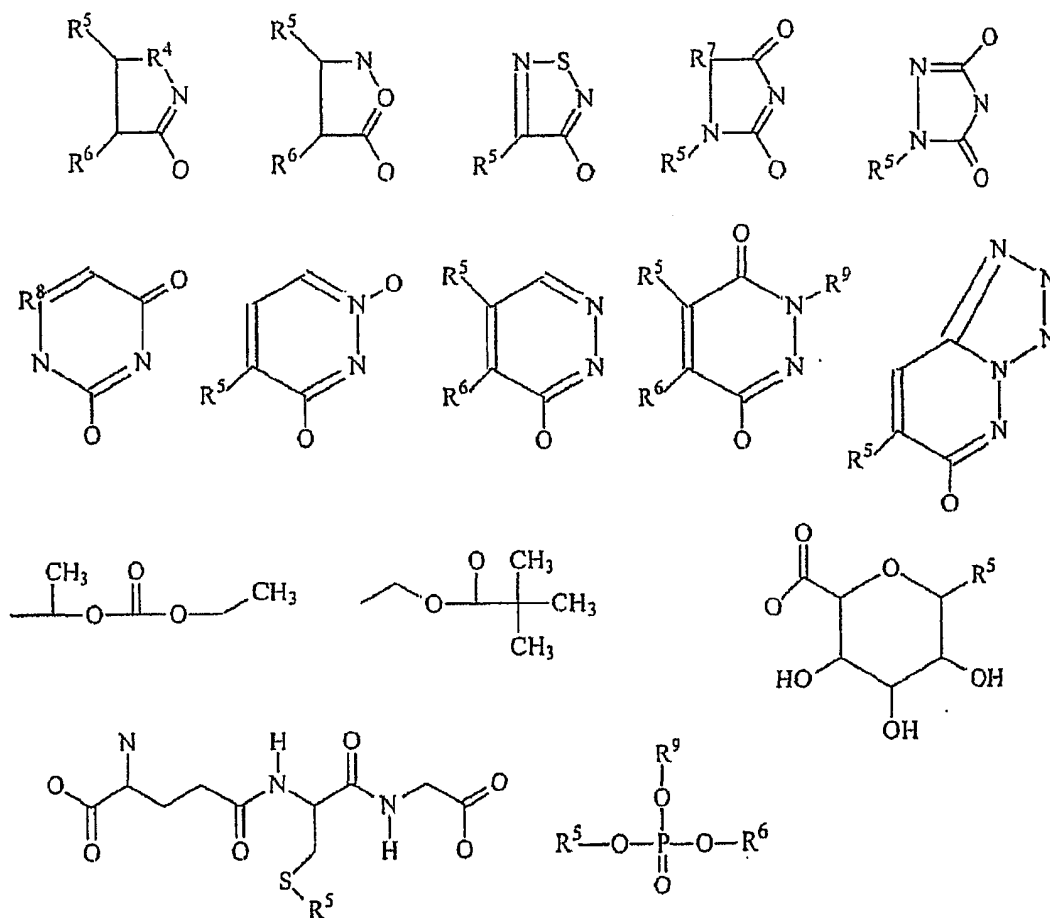
NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO；或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：



R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

且：

(a) Z 为以下结构之一：

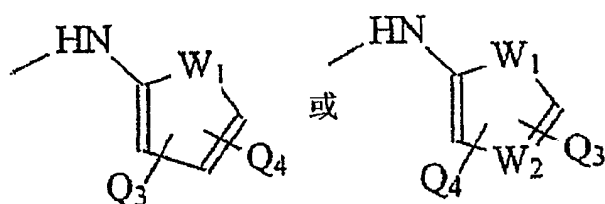


其中

R^7 为 O 或 CH_2 ;

R^8 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO 、在所位置上与所述 SARM 化合物的键、O-连接或 N-连接、

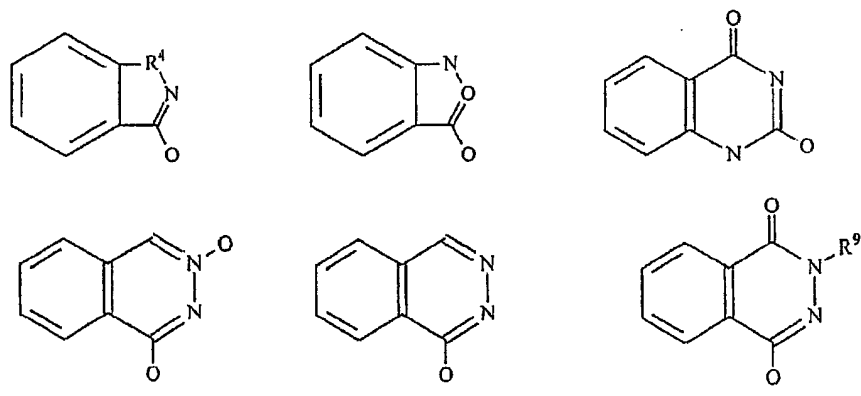


其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ;

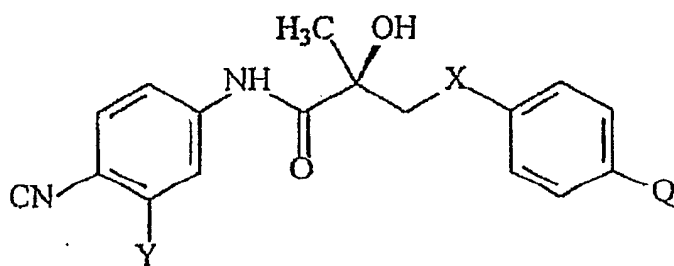
其中所述 SARM 化合物连接于 Z 的任何适宜的原子;

或者

(b) Z 与其连接的 B 环一起为以下结构之一表示的稠环系统:



88. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中所述前药由式 LI 的结构表示:



LI

其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

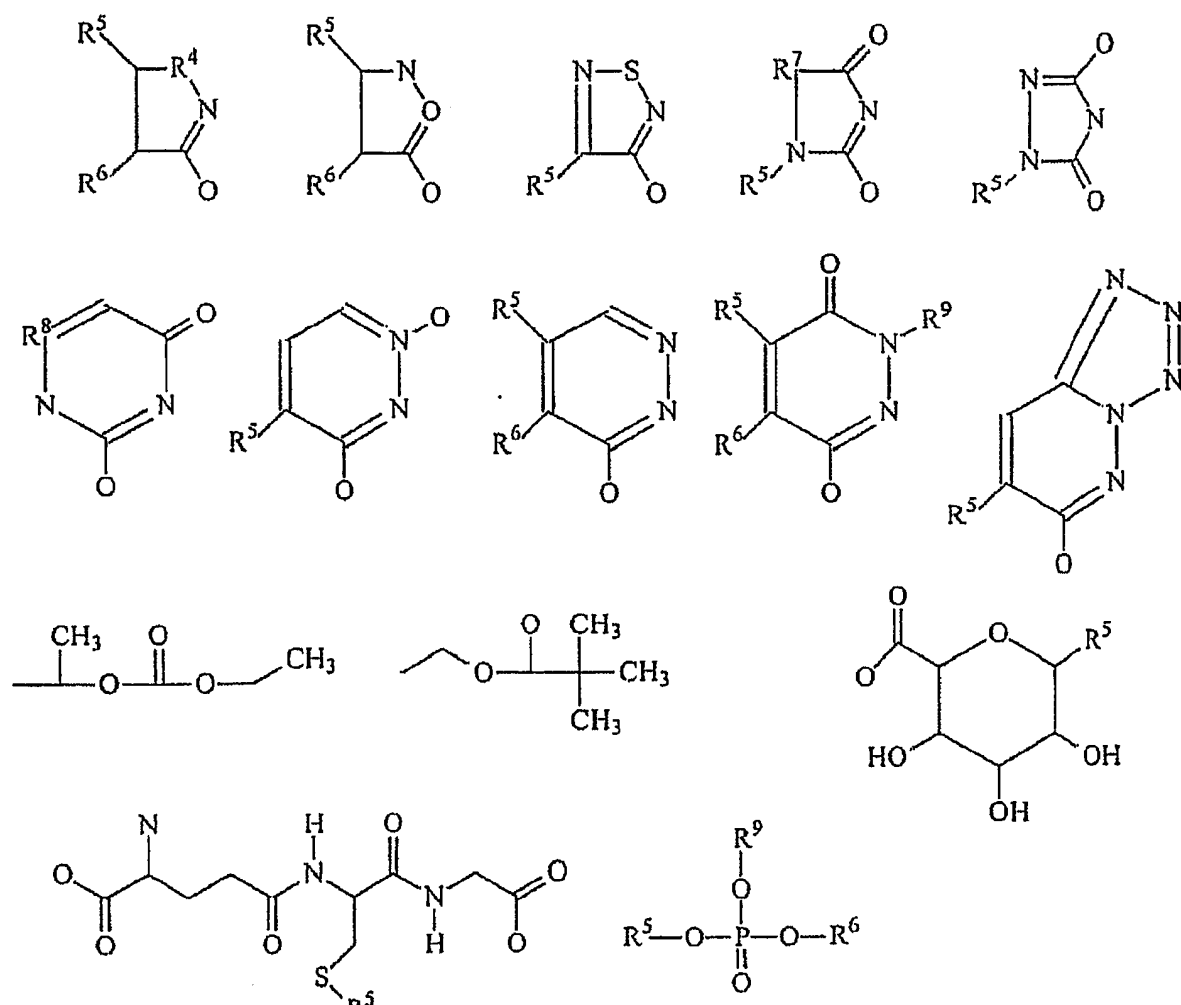
Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃;

R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

且:

(a) Q 为以下结构之一:

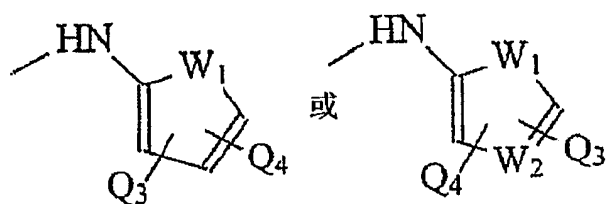


其中

R^7 为 O 或 CH_2 ;

R^8 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO 、在所位置上与所述 SARM 化合物的键、O-连接或 N-连接、

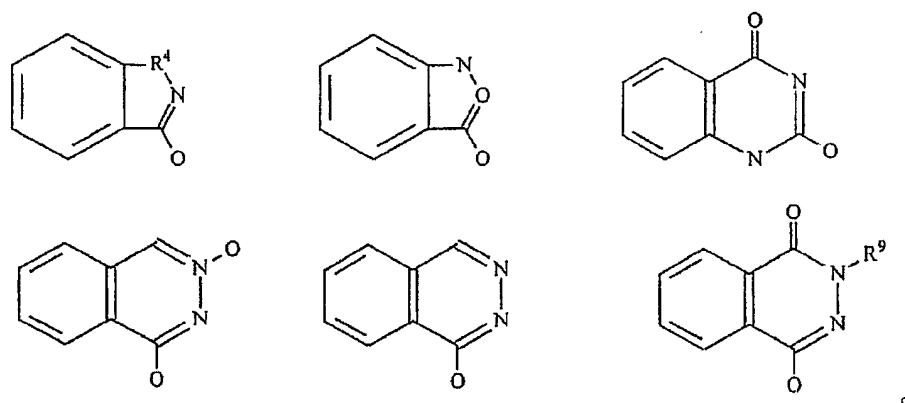


其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ;

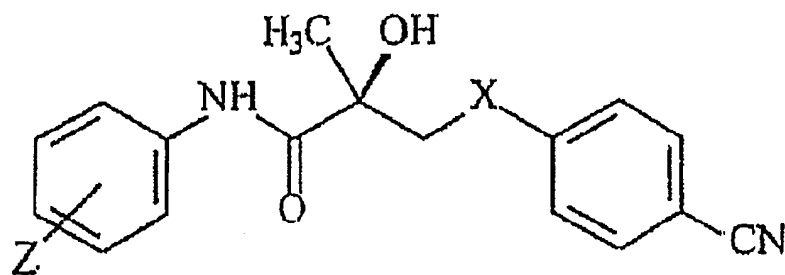
其中所述 SARM 化合物连接于 Q 的任何适宜的原子;

或者

(b) Q 与其连接的 B 环一起为以下结构之一表示的稠环系统:



89. 一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中所述前药由式 LII 的结构表示:



LII

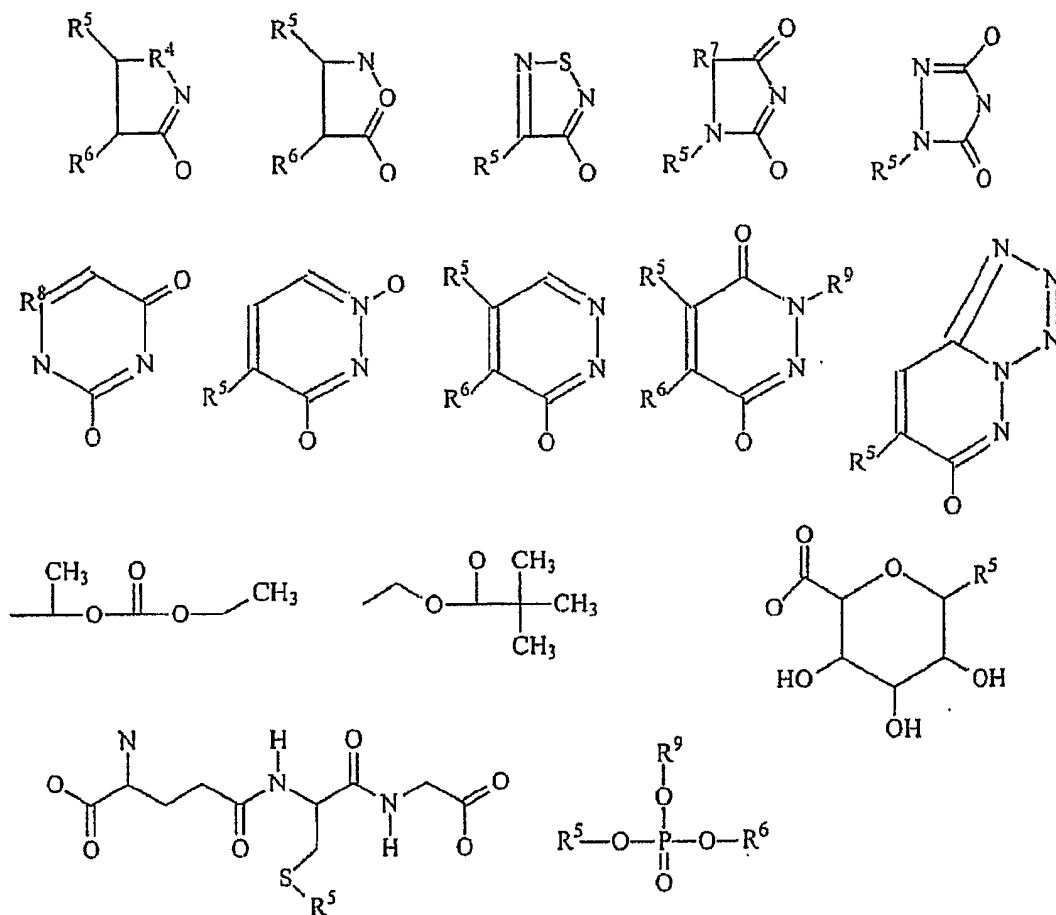
其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

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、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

且：

(a) Z 为以下结构之一:

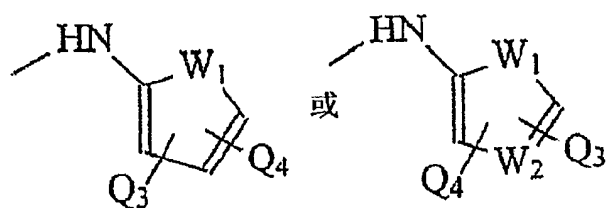


其中

R⁷ 为 O 或 CH₂;

R⁸ 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO 、在所示位置上与所述 SARM 化合物的键、O-连接或 N-连接、

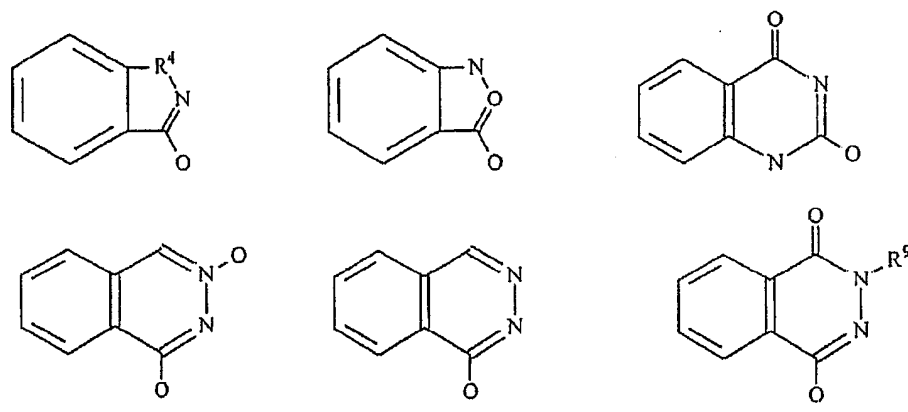


其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ;

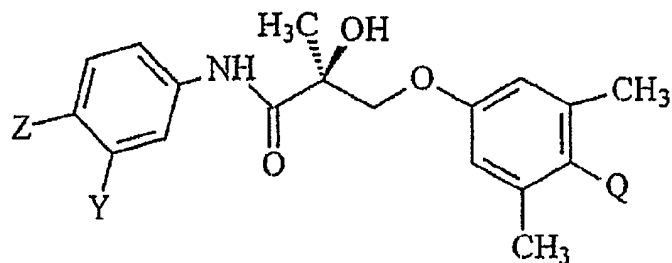
其中所述 SARM 化合物连接于 Z 的任何适宜的原子;

或者

(b) Z 与其连接的 B 环一起为以下结构之一表示的稠环系统:



90. 由式 LIII 的结构表示的合成中间体:



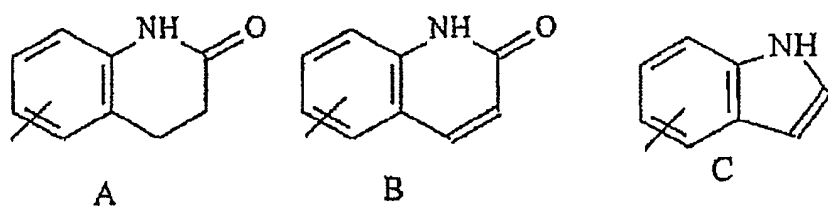
LIII

其中:

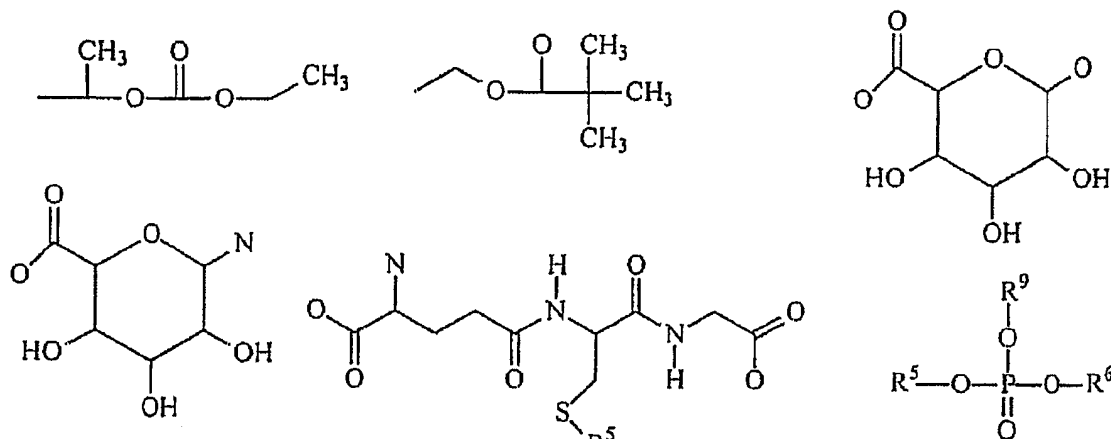
Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 $CONHR$;

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ; 且

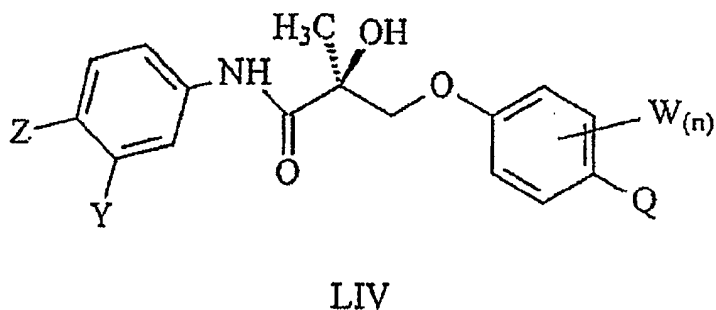
Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OH、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR；或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：



91. 衍生自权利要求 90 的合成中间体的前药，其中甲基被以下结构之一替代：



92. 式 LIV 的结构表示的合成中间体：

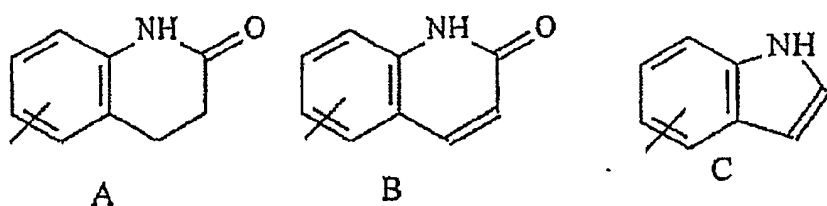


其中：

Z 为 NO₂、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 为 CF₃、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR₃；

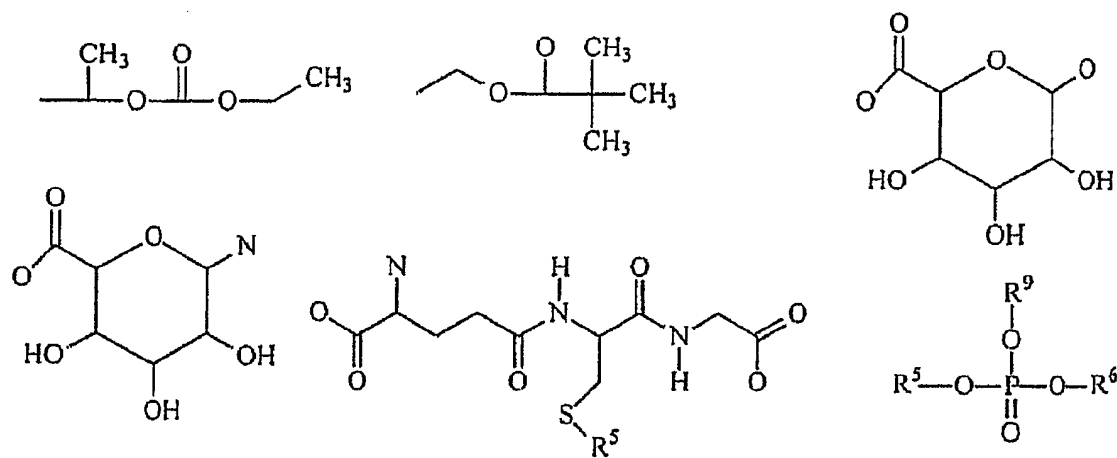
Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OH、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR；或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：



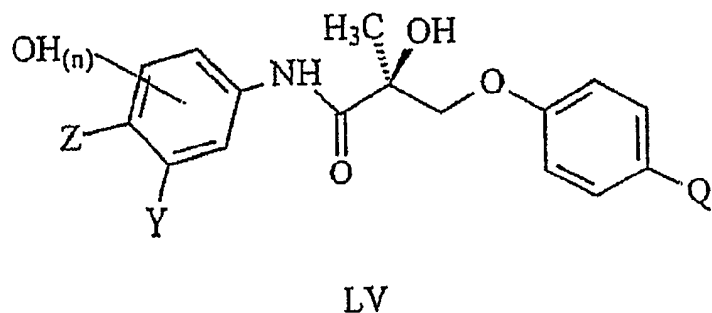
W 为 NO₂ 或 OH；且

N 为 1、2、3 或 4。

93. 衍生自权利要求 92 的合成中间体的前药，其中 W 被以下结构之一替代：



94. 式 LV 的结构表示的合成中间体：

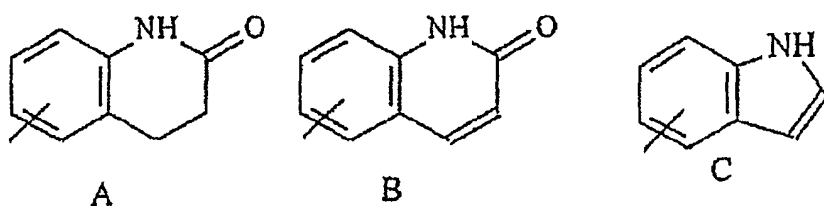


其中：

Z 为 NO_2 、 CN 、 COR 、 COOH 或 CONHR ;

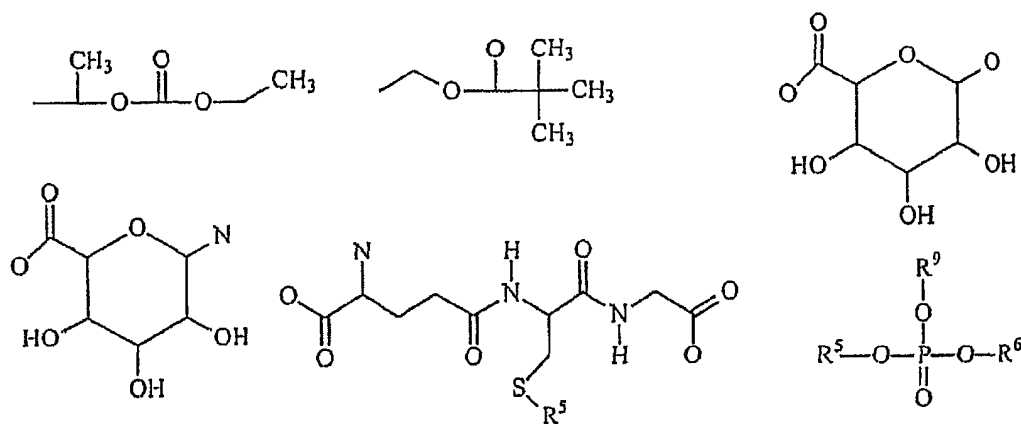
Y 为 CF_3 、 F 、 Br 、 Cl 、 I 、 CN 或 SnR_3 ;

Q 为 H 、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 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 、 OH 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR ; 或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:

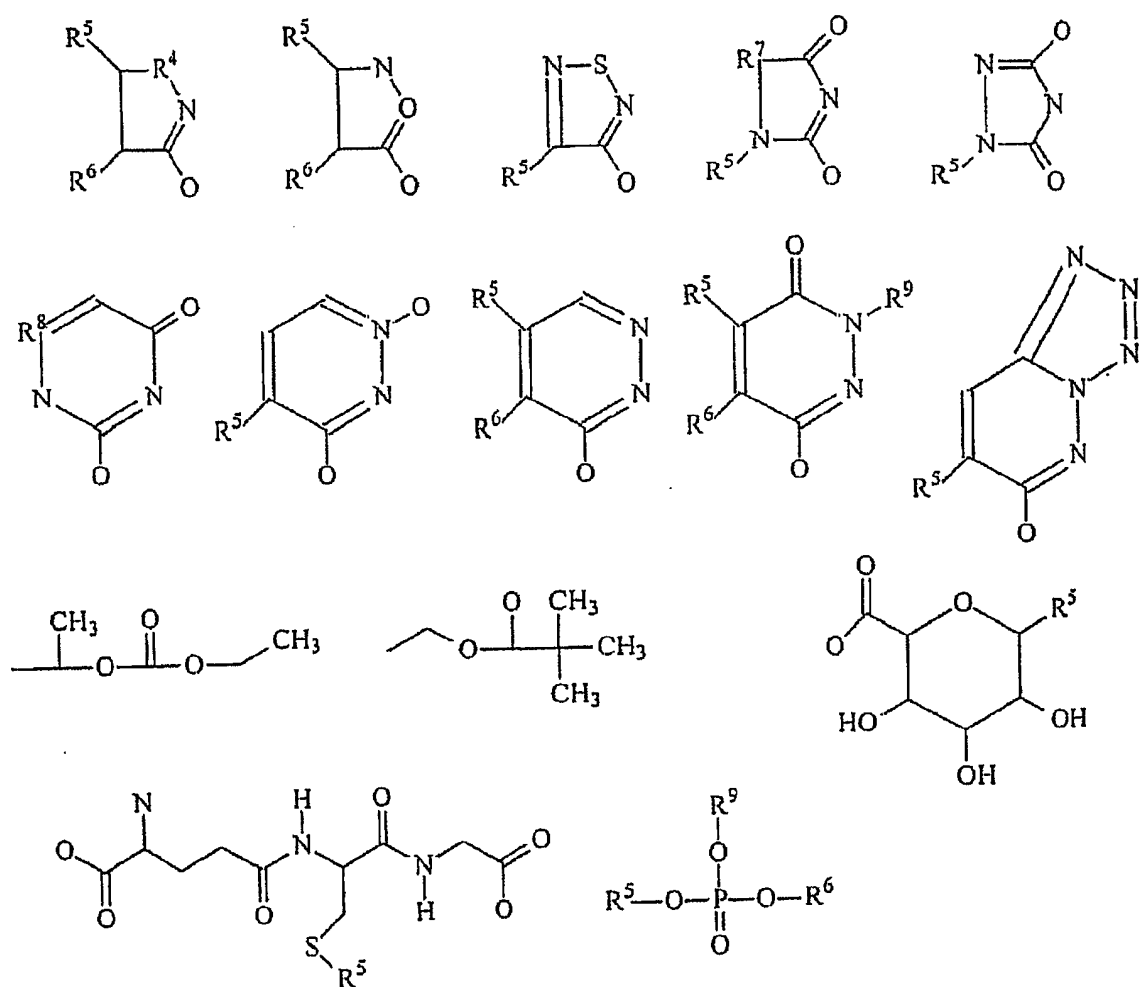


N 为 1、2、3 或 4。

95. 衍生自权利要求 94 的合成中间体的前药, 其中 OH 基团被以下结构之一替代:

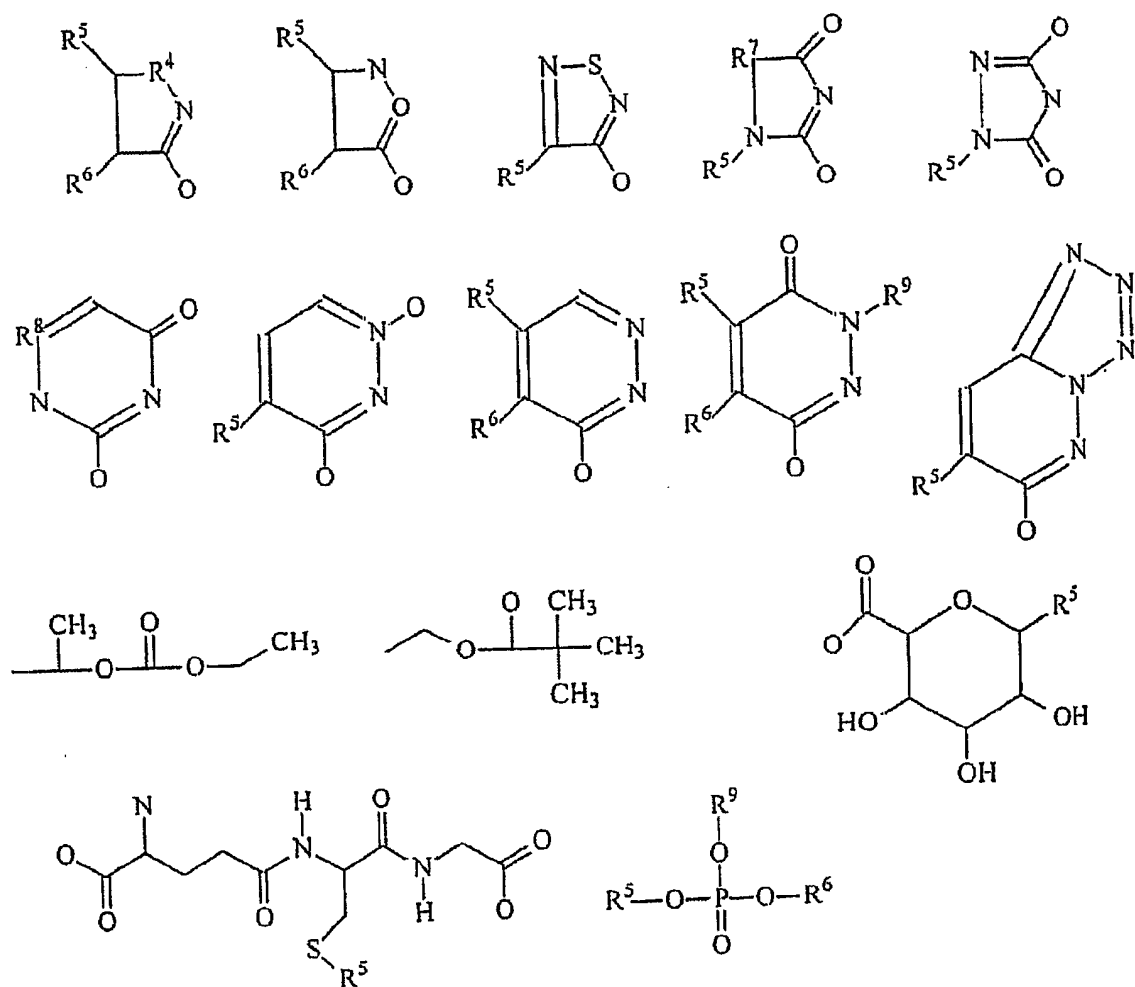


96. 一种增加选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的生物利用度的方法, 所述方法包括将以下结构之一连接到所述 SARM 的手性碳上:



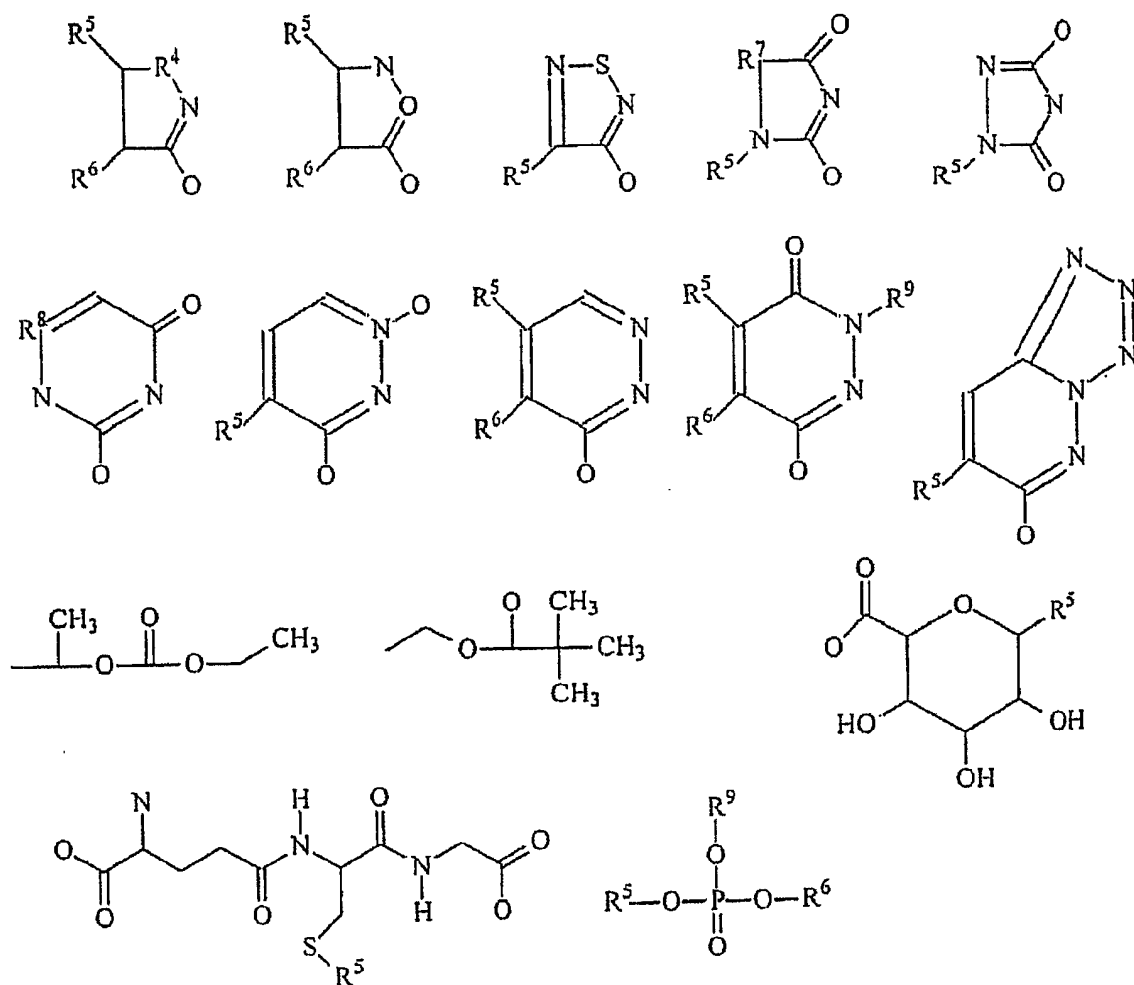
97. 权利要求 96 的方法，其中所述生物利用度为组织特异性生物利用度。

98. 一种增加选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的生物利用度的方法，所述方法包括将以下结构之一连接到所述 SARM 的 A 环或 B 环上：

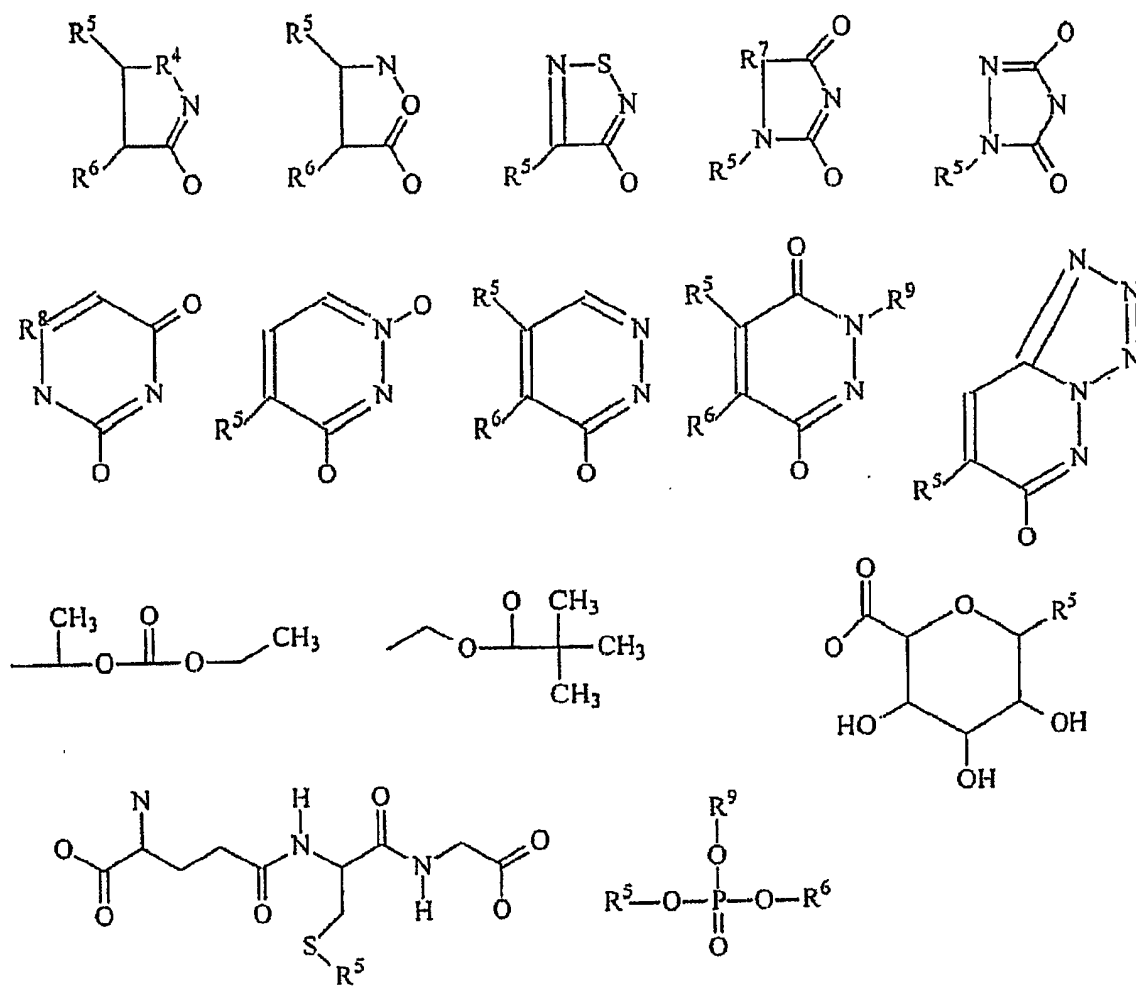


99. 权利要求 98 的方法，其中所述生物利用度为组织特异性生物利用度。

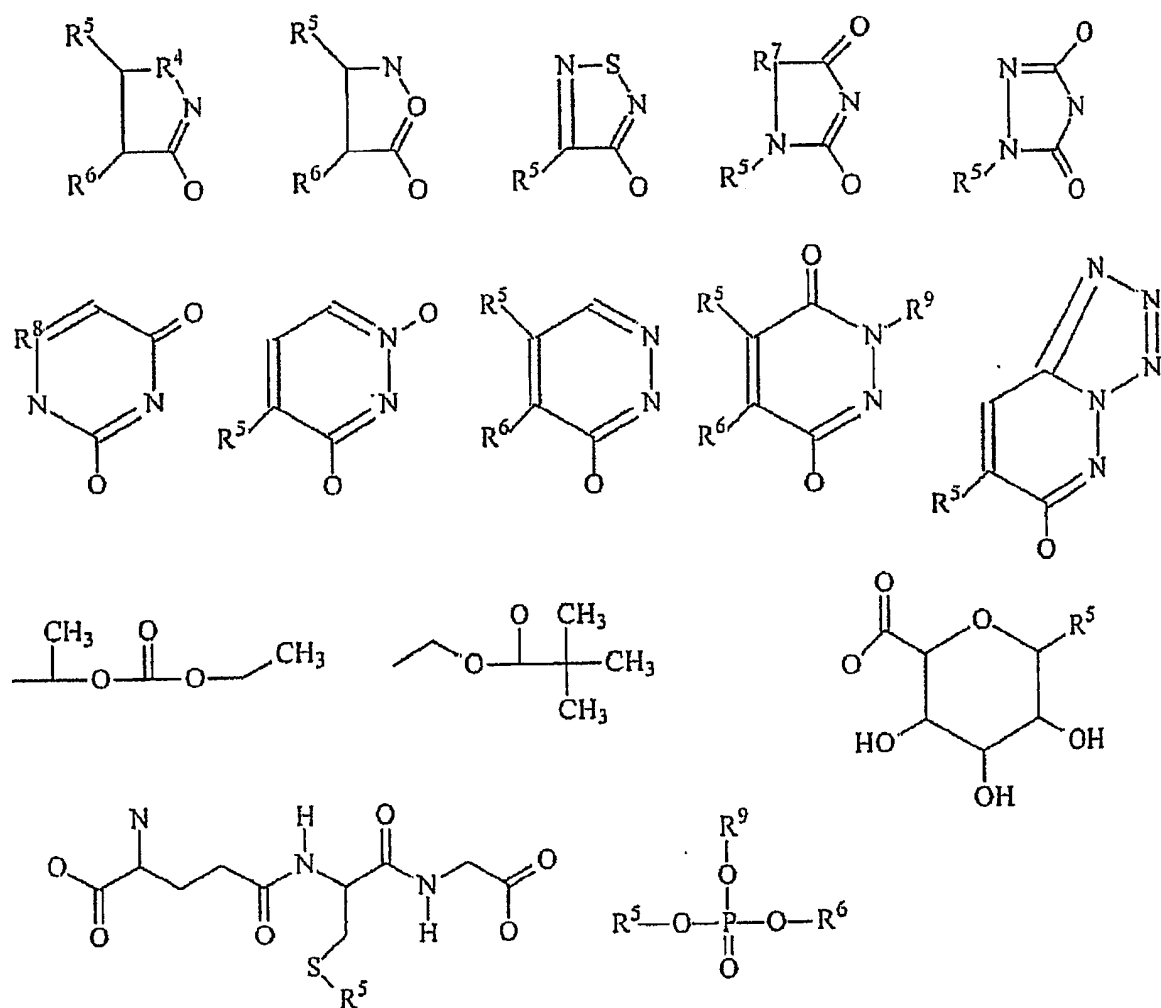
100. 一种改变选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的溶解度的方法, 所述方法包括将以下结构之一连接到所述 SARM 的手性碳上:



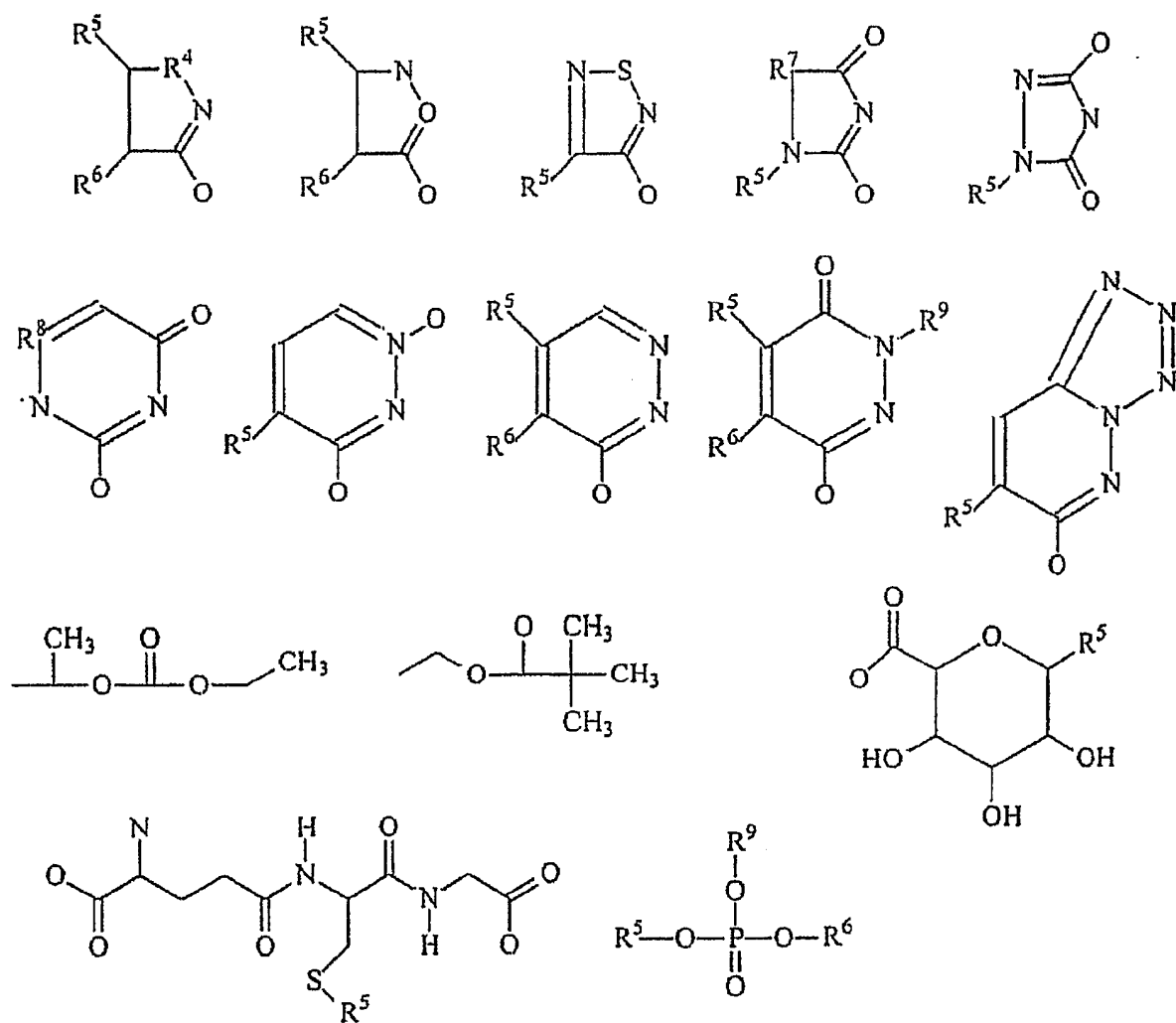
101. 一种改变选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的溶解度的方法，所述方法包括将以下结构之一连接到所述 SARM 的 A 环或 B 环上：



102. 一种降低选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的毒性的方法, 所述方法包括将以下结构之一连接到所述 SARM 的手性碳上:



103. 一种降低选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的毒性的方法，所述方法包括将以下结构之一连接到所述 SARM 的 A 环或 B 环上：



选择性雄激素受体调节剂的前药及其使用方法

政府利益声明

本发明全部或部分地在 National Institute of Health, National Cancer Institute 给予的资助 R29 CA068096 和 National Institute of Health, National Institute of Child Health and Human Development 给予的资助 R15 HD35329 的政府支持下完成。政府对本发明可以拥有某些权利。

发明领域

本发明提供选择性雄激素受体调节剂(SARM)的前药, 以及它们在治疗以下疾病或降低以下疾病的发病率中的应用: 骨质疏松、多种激素相关病症、与老年男性的雄激素减少(ADAM)有关的病症、与女性雄激素减少(ADIF)有关的病症和肌肉消瘦症、肥胖、干眼症以及前列腺癌。所述前药还用于口服雄激素替代治疗和男性避孕。

背景技术

雄激素受体(“AR”)是配体激活的转录调节蛋白, 其通过其内源性雄激素活性而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。内源类固醇雄激素包括睾酮和二氢睾酮(“DHT”)。睾酮是由睾丸分泌的主要类固醇, 并且是在男性血浆中发现的主要循环雄激素。在许多外周组织中, 睾酮被酶 5 α -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。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。

在此方面,给予男性激素(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(Steinberger 等人, *Fertility and Sterility* 28: 1320-287 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)。

已经开发出肌肉注射后更慢地被吸收并因此导致更强的促雄性作用的各种睾酮酯。在这些酯中,睾酮庚酸酯应用最为广泛。虽然睾酮庚酸酯在建立用于男性避孕的激素药的可行性方面有价值,但其具有若干缺陷,包括需要每周注射和肌肉注射后立即出现的睾酮的超生理峰水平的存在。

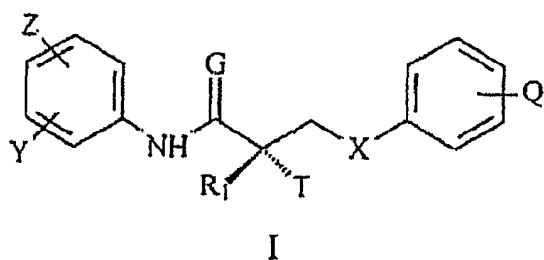
尚未报道结合AR并充当雄激素或抗雄激素的非甾族配体。因此,对AR激动剂和拮抗剂的研究集中在甾族化合物上。

在基础科学和临床水平均迫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) 治疗多种激素相关病症,例如与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、肌肉缺失症(sarcopenia)、骨质减少、骨质疏松、良性前列腺增生、情绪和认知改变和前列腺癌;c) 治疗与ADIF有关的病症,例如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、肌肉缺失症、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖、子宫内膜异位症、乳腺癌、子宫癌和卵巢癌;d) 治疗和/或预防急性和/或慢性肌肉消瘦症;e) 预防和/或治疗干眼症;f) 口服雄激素替代治疗;和/或g) 降低前列腺癌的发病率,阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退。

发明内容

本发明提供 SARM 化合物的前药。一些母体 SARM 化合物具有雄激素受体的非甾族配体的促雄性和合成代谢活性。母体 SARM 化合物，单独或作为组合物用于 a) 男性避孕；b) 治疗多种激素相关病症，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、肌肉缺失症、骨质减少、骨质疏松、良性前列腺增生、情绪和认知改变和前列腺癌；c) 治疗与女性雄激素减少(ADIF)有关的病症，例如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、肌肉缺失症、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖、子宫内膜异位症、乳癌、子宫癌和卵巢癌；d) 治疗和/或预防急性和/或慢性肌肉消瘦症；e) 预防和/或治疗干眼症；f) 口服雄激素替代治疗；g) 降低前列腺癌的发病率，阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退；和/或 h) 诱导癌细胞凋亡。

因此，在一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中所述 SARM 化合物由式 I 的结构表示：



其中

G 为 O 或 S；

X 为 O；

T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR；

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

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

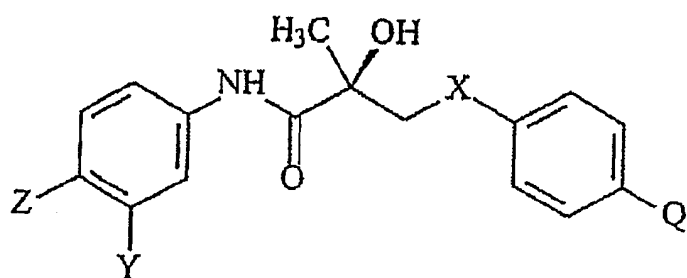
Q 为乙酰氨基或三氟乙酰氨基;

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、F、Cl、Br、I、烯基或 OH; 且

R_1 为 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 。

在一个实施方案中, 化合物 I 中的 G 为 O。在另一个实施方案中, 化合物 I 中的 T 为 OH。在另一个实施方案中, 化合物 I 中的 R_1 为 CH_3 。在另一个实施方案中, 化合物 I 中的 Z 为 NO_2 。在另一个实施方案中, 化合物 I 中的 Z 为 CN。在另一个实施方案中, 化合物 I 中的 Y 为 CF_3 。在另一个实施方案中, 化合物 I 中的 Q 为 NHCOCH_3 。在另一个实施方案中, 化合物 I 中的 Q 在对位。在另一个实施方案中, 化合物 I 中的 Z 在对位。在另一个实施方案中, 化合物 I 中的 Y 在间位。在另一个实施方案中, 化合物 I 中的 G 为 O, T 为 OH, R_1 为 CH_3 , Z 为 NO_2 , Y 为 CF_3 , 而 Q 为 NHCOCH_3 。在另一个实施方案中, 化合物 I 中的 G 为 O, T 为 OH, Z 为 CN, Y 为 CF_3 , 而 Q 为 NHCOCH_3 。

在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的前药, 其中所述 SARM 化合物由式 II 的结构表示:



II

其中

X 为 O;

Z 为 NO_2 、 CN 、 COOH 、 COR 、 NHCOR 或 CONHR ;

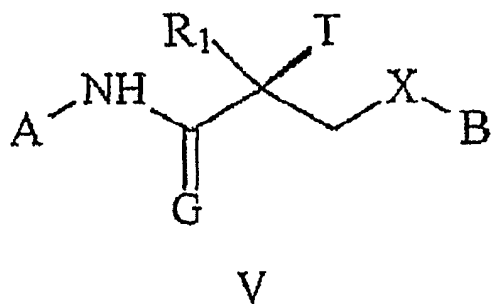
Y 为 CF_3 、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CN 、 CR_3 或 SnR_3 ;

Q 为乙酰氨基或三氟乙酰氨基;

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、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、烯基或 OH ; 且

R_1 为 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 。

在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的前药, 其中所述 SARM 化合物由式 V 的结构表示:



其中

X 为键、 O 、 CH_2 、 NH 、 Se 、 PR 、 NO 或 NR ;

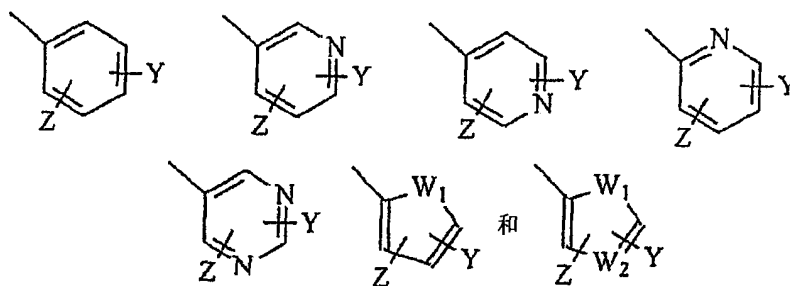
G 为 O 或 S ;

R_1 为 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 ;

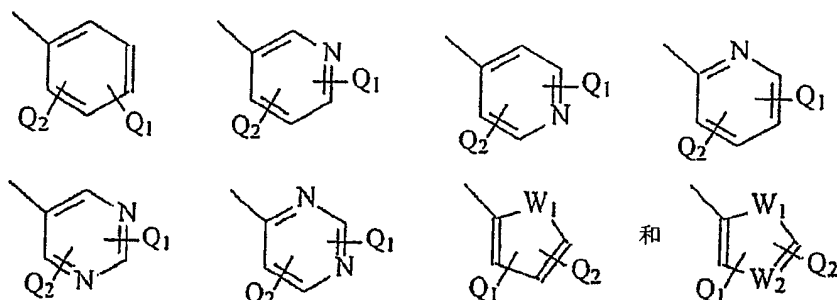
T 为 OH 、 OR 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 或 NHCOR ;

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、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、烯基或 OH ;

A 为选自以下的环:



B 为选自以下的环：

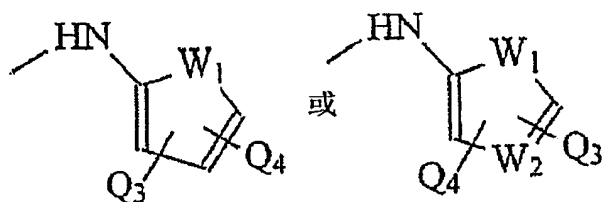


其中 A 和 B 不同时为苯环；

Z 为 NO_2 、 CN 、 COOH 、 COR 、 NHCOR 或 CONHR ；

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

Q_1 和 Q_2 彼此独立地为氢、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 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 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO 、



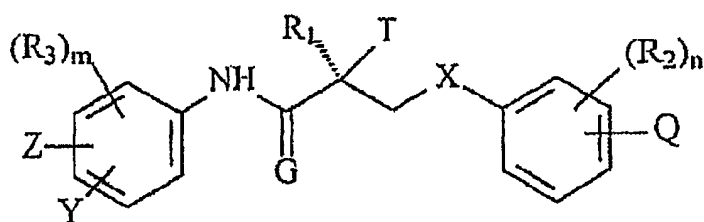
Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ；

W_1 为 O 、 NH 、 NR 、 NO 或 S ；且

W_2 为 N 或 NO 。

在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其

中所述 SARM 化合物由式 VI 的结构表示:



VI

其中 X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 为 O 或 S;

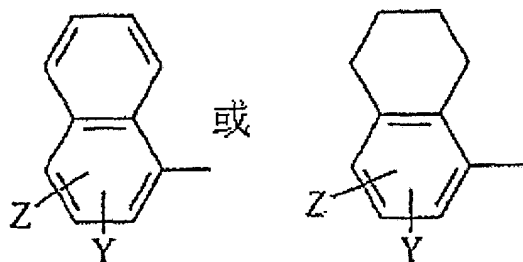
T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

R₁ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃;

R₂ 为 F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、烷基、芳基烷基、OR、NH₂、NHR、NR₂、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO;

R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃、SnR₃, 或者 R₃ 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠环系统:

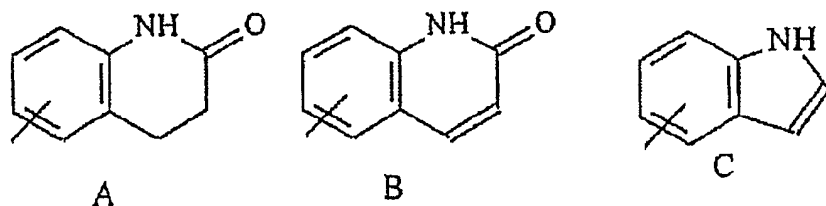


Z 为 NO₂、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR₃;

Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、

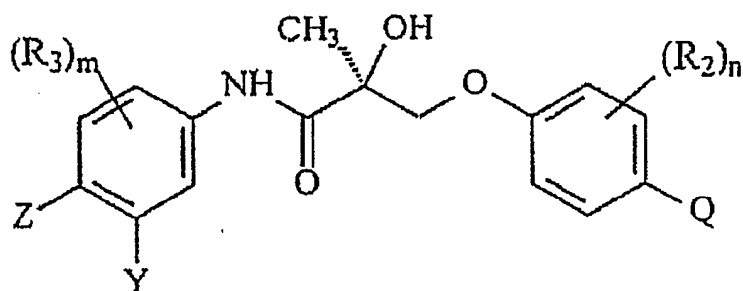
NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OH、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR；或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：



n 为 1-4 的整数；且

m 为 1-3 的整数。

在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中所述 SARM 化合物由式 VII 的结构表示：

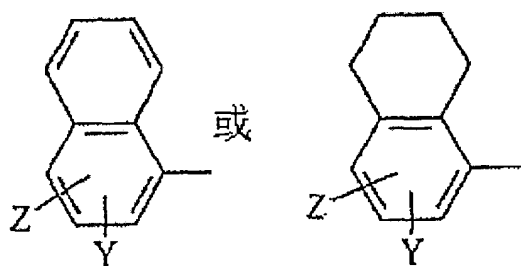


VII

其中

R₂ 为 F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、烷基、芳基烷基、OR、NH₂、NHR、NR₂、SR；

R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃ 或 SnR₃，或者 R₃ 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠环系统：

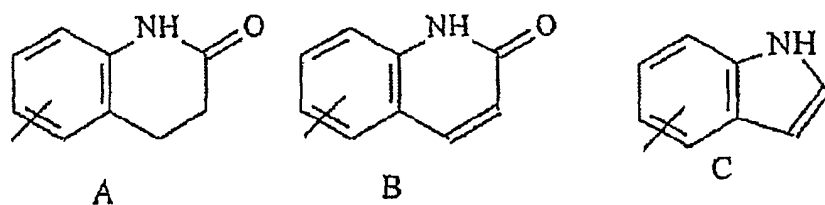


R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ；

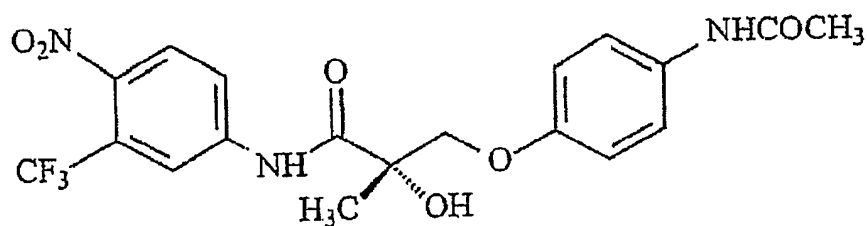
Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、CONHR、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR；或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：



n 为 1-4 的整数；且

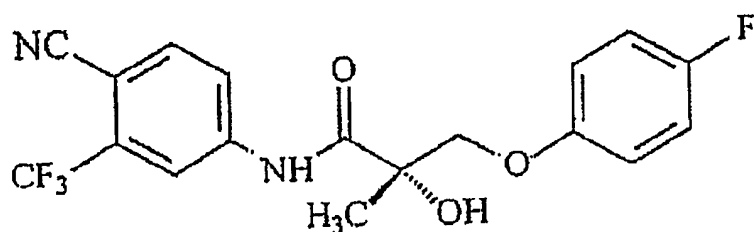
m 为 1-3 的整数。

在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中所述 SARM 化合物由式 VIII 的结构表示：



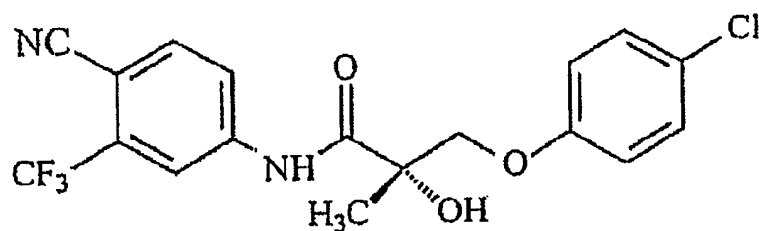
VIII

在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中所述 SARM 化合物由式 XI 的结构表示：



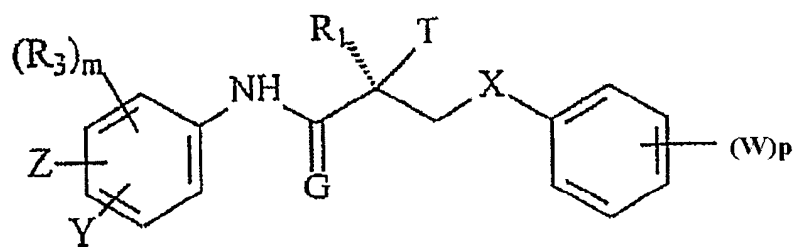
XI

在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中所述 SARM 化合物由式 XIII 的结构表示：



XIII

在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中所述 SARM 化合物由式 XIV 的结构表示：



XIV

其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 为 O 或 S;

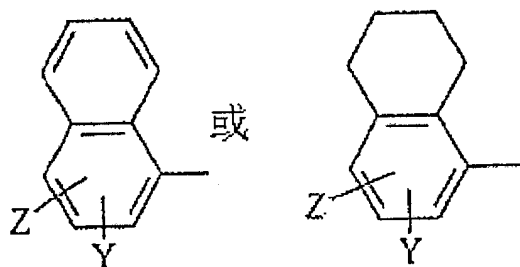
T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

R₁ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃;

W 为 F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、烷基、芳基烷基、OR、NH₂、NHR、NR₂、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO;

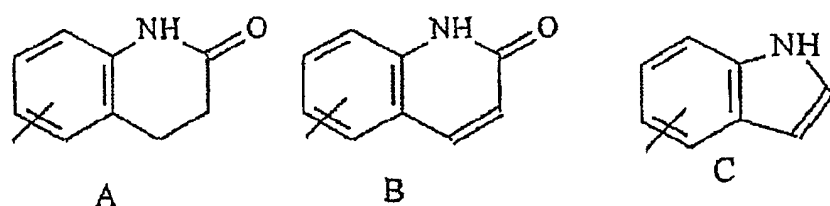
R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃、SnR₃, 或者 R₃ 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠环系统:



Z 为 NO₂、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR₃;

Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OH、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR；或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：

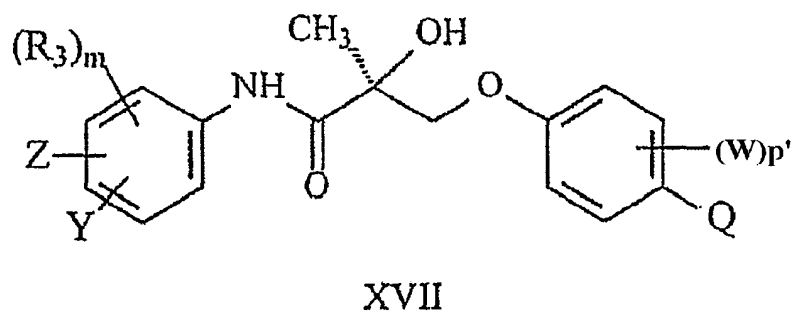


n 为 1-4 的整数；

m 为 1-3 的整数；且

p 为 2-5 的整数，包括端值。

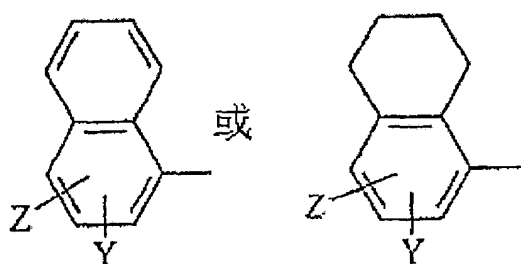
在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中所述 SARM 化合物由式 XVII 的结构表示：



其中

W 为 F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、烷基、芳基烷基、OR、NH₂、NHR、NR₂、SR；

R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃ 或 SnR₃，或者 R₃ 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠环系统：

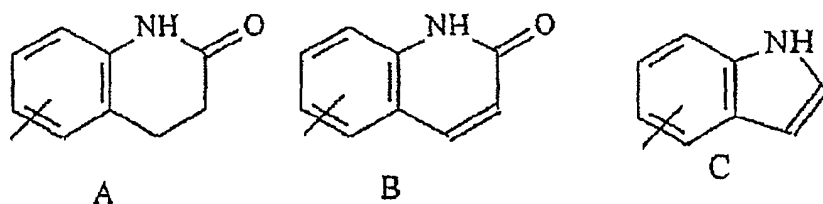


R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ；

Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、CONHR、 NHCSCCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR；或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：

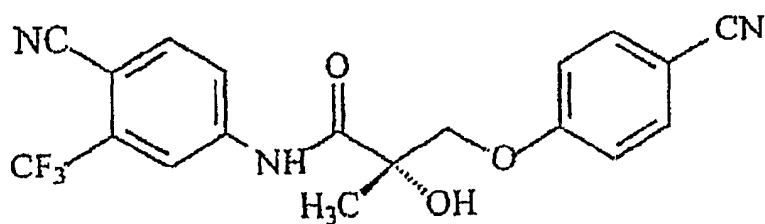


n 为 1-4 的整数；

m 为 1-3 的整数；且

p' 为 1-4 的整数，包括端值。

在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中所述 SARM 化合物由式 IV 的结构表示：



IV

在另一个实施方案中，本发明提供一种包含本发明的 SARM 的前药和适宜的载体或赋形剂的组合物。在另一个实施方案中，本发明提供包含有效量的本发明的 SARM 的前药和药学可接受的载体或稀释剂的药物组合物。

在另一个实施方案中，本发明提供一种抑制个体精子发生的方法，所述方法包括使个体与有效抑制精子产生的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中，本发明提供一种男性个体避孕的方法，所述方法包括使该男性个体与有效抑制该男性个体精子产生的量的 SARM 的前药接触，从而实现个体避孕。

在另一个实施方案中，本发明提供一种个体激素治疗的方法，所述方法包括使个体与有效改变雄激素依赖性病症的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中，本发明提供一种激素替代治疗的方法，所述方法包括使个体与有效改变雄激素依赖性病症的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中，本发明提供一种治疗患有激素相关病症的个体的方法，所述方法包括使该个体与有效改变激素相关病症的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中，本发明提供一种治疗患有前列腺癌的个体的方法，所述方法包括使该个体与有效治疗该个体前列腺癌的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中,本发明提供一种降低个体前列腺癌发病率的方法,所述方法包括使该个体与有效降低该个体前列腺癌发病率的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中,本发明提供一种延迟患有前列腺癌的个体前列腺癌进展的方法,所述方法包括使该个体与有效延迟该个体前列腺癌进展的量的 SARM 的前药接触。

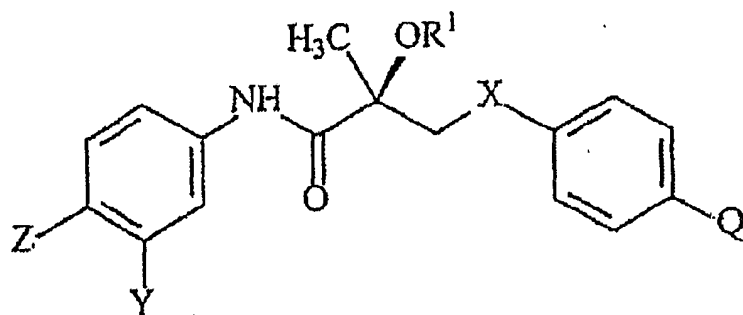
在另一个实施方案中,本发明提供一种降低个体前列腺癌复发的发病率的方法,所述方法包括使该个体与有效降低该个体前列腺癌复发的发病率的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中,本发明提供一种治疗个体干眼症的方法,所述方法包括使该个体与有效治疗该个体干眼症的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中,本发明提供一种降低个体干眼症的发病率的方法,所述方法包括使该个体与有效降低该个体干眼症的发病率的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中,本发明提供结合雄激素受体(AR)的方法,所述方法包括使该 AR 与 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中,本发明提供选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药,其中该前药由式 II-B 的结构表示:



II-B

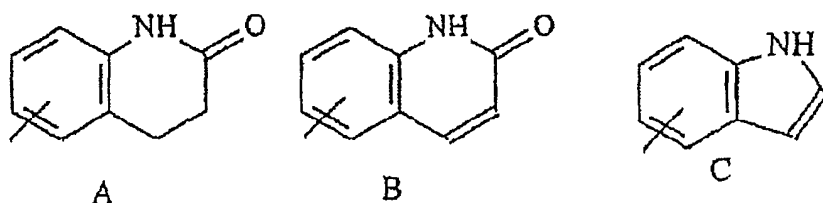
其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃;

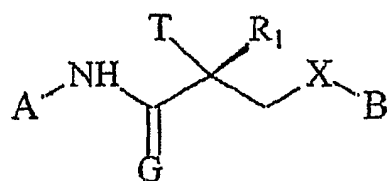
Q 为烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO; 或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

其中 R¹ 如以下所定义, 且其中该 SARM 化合物连接于 R¹ 的任何适宜的原子。

在另一个实施方案中, 本发明提供一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中该前药由式 V-B 的结构表示:



V-B

其中

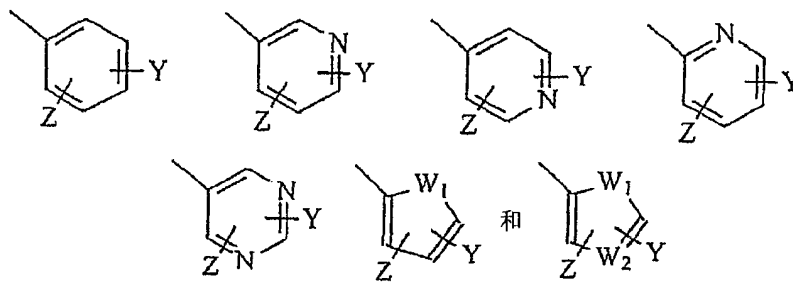
X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 为 O 或 S;

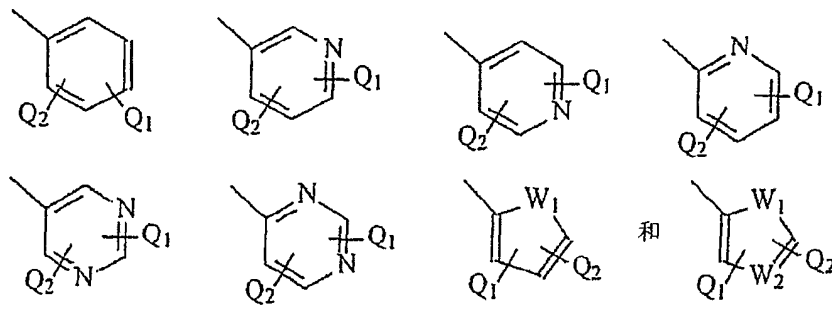
T 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃;

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、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

A 为选自以下的环：



B 为选自以下的环：

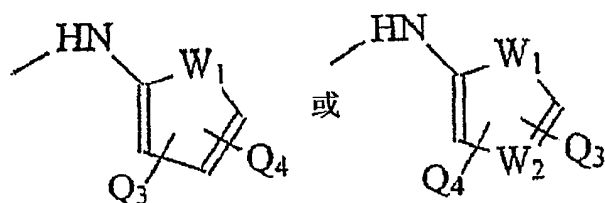


其中 A 和 B 不同时为苯环；

Z 为 NO_2 、CN、 COOH 、COR、NHCOR 或 CONHR；

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

Q_1 和 Q_2 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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、SCN、NCS、OCN、NCO、

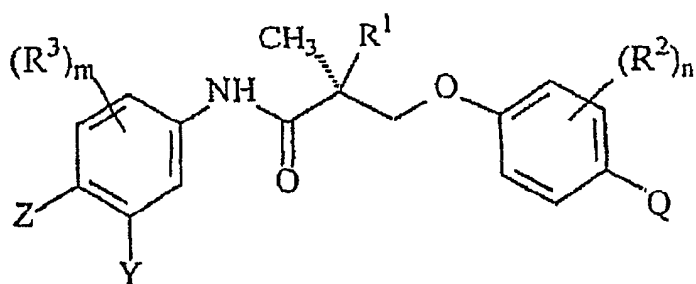


Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO;

W_1 为 O、NH、NR、NO 或 S;

W_2 为 N 或 NO, 其中 R_1 如以下所定义, 且其中该 SARM 化合物连接于 R_1 的任何适宜的原子。

在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的前药, 其中该前药由式 VII-B 的结构表示:



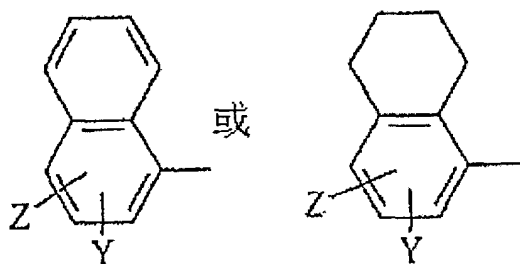
VII-B

其中

R_2 为 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH、CN、 NO_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、烷基、芳基烷基、OR、 NH_2 、NHR、 NR_2 、SR;

R_3 为 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 或 SnR_3 , 或者 R_3 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠

环系统:

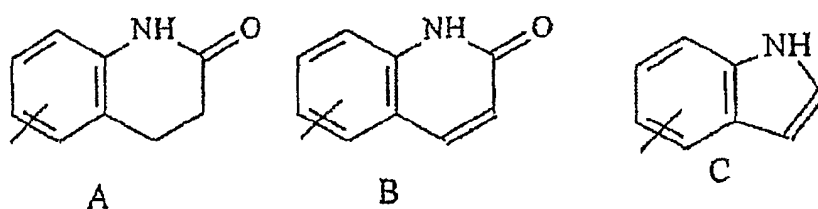


R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ;

Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、 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 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR; 或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:

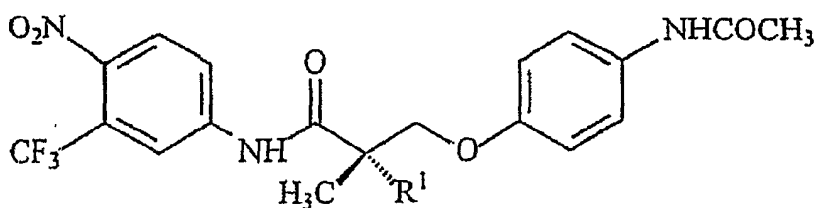


n 为 1-4 的整数;

m 为 1-3 的整数; 且

R^1 如以下所定义, 且其中该 SARM 化合物连接于 R^1 的任何适宜的原子。

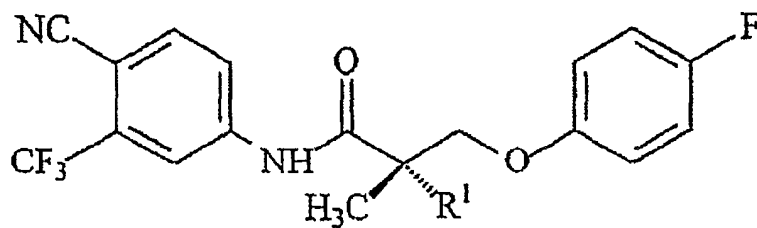
在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的前药, 其中该前药由式 VIII-B 的结构表示:



VIII-B

其中 R^1 如以下所定义，且其中该 SARM 化合物连接于 R^1 的任何适宜的原子。

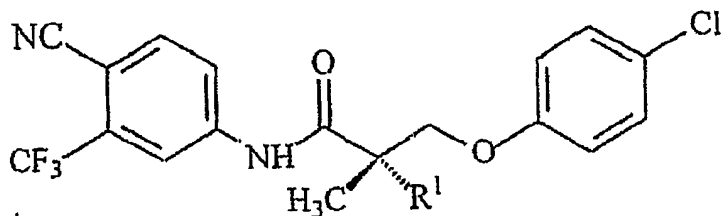
在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中该前药由式 XI-B 的结构表示：



XI-B

其中 R^1 如以下所定义，且其中该 SARM 化合物连接于 R^1 的任何适宜的原子。

在另一个实施方案中，本发明提供选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物的前药，其中该前药由式 XIII-B 的结构表示：



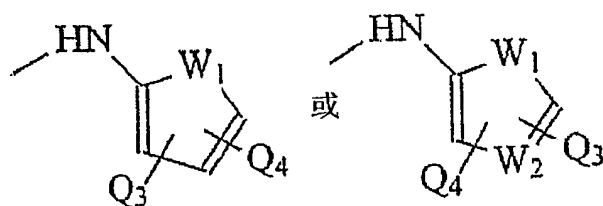
XIII-B

其中 R^1 如以下所定义；且其中该 SARM 化合物连接于 R^1 的任何适宜的原子。

在另一个实施方案中，本发明提供选择性雄激素受体调节剂

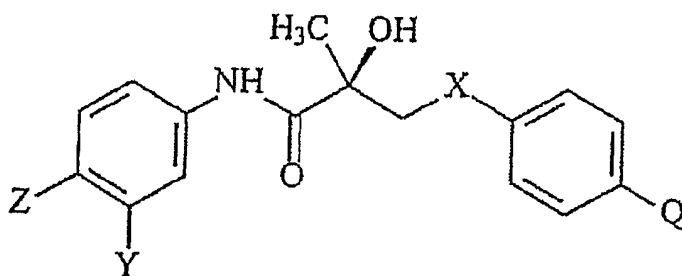
R^8 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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、SCN、NCS、OCN、NCO、在所示位置上与该 SARM 化合物的键、



其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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 或 SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO。

在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中该前药由式 II 的结构表示：



II

其中

X 为键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR;

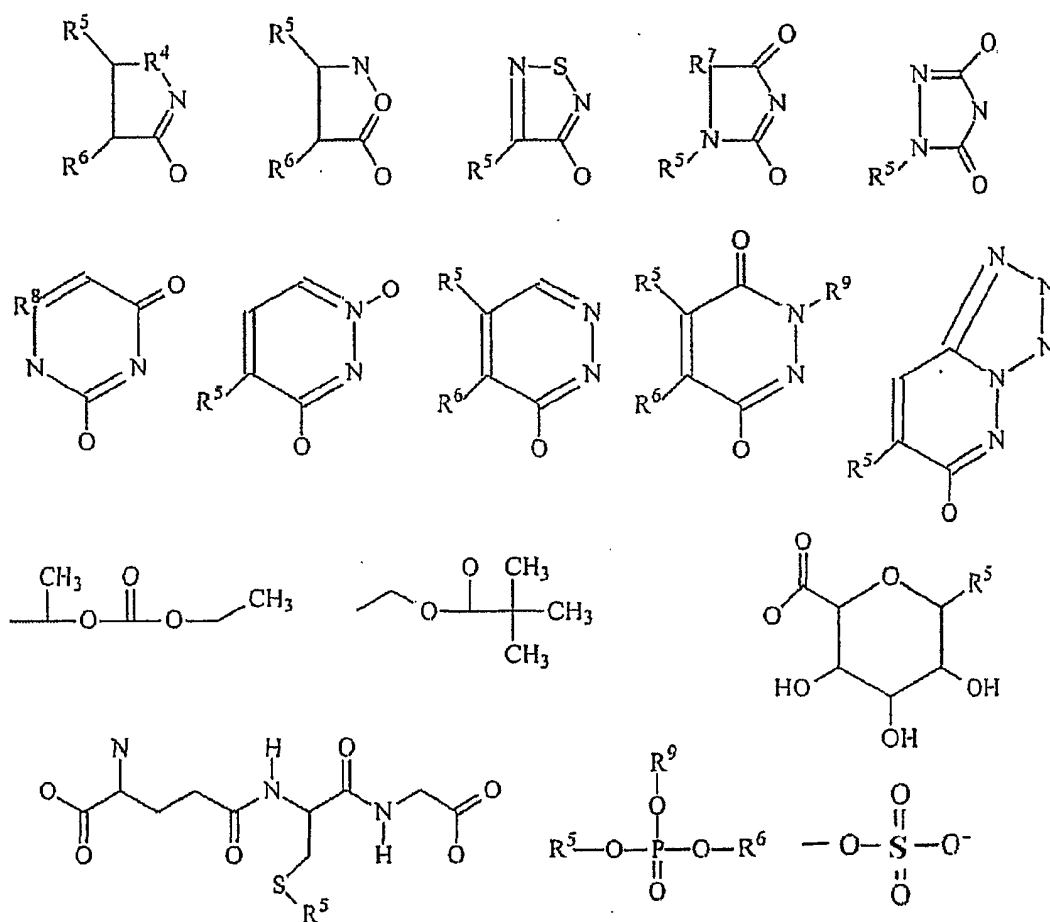
Z 为 NO_2 、CN、COOH、COR、 $NHCOR$ 或 $CONHR$;

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

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、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

且:

(a) Q 为以下结构之一:



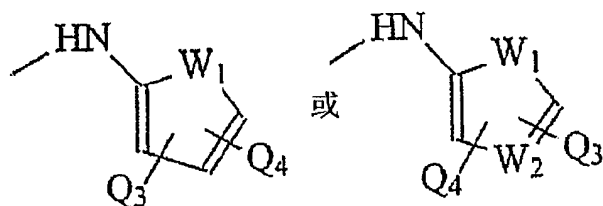
其中

R^7 为 O 或 CH_2 ;

R^8 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 $\text{NHCSCH}_2\text{CF}_3$ 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR、

SCN、NCS、OCN、NCO、在所示位置上与该 SARM 化合物的键、

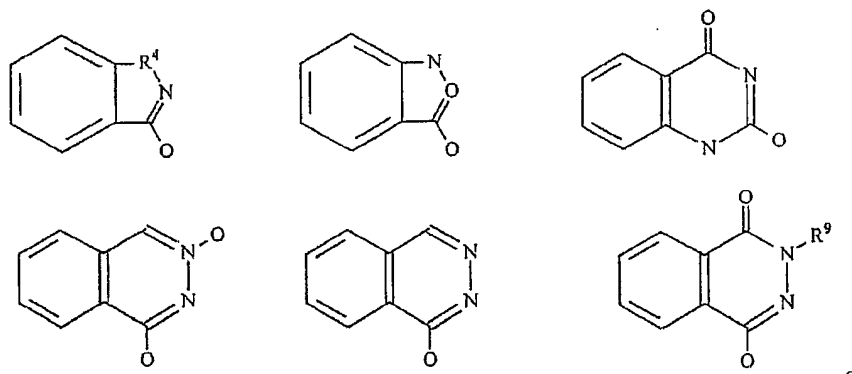


其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO；

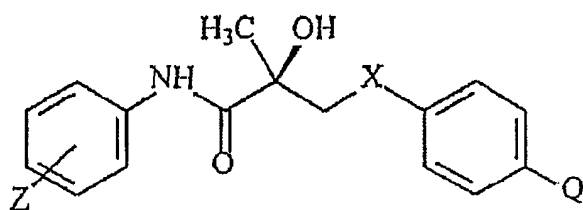
其中该 SARM 化合物连接于 Q 的任何适宜的原子；

或者

(b) Q 与其连接的 B 环一起为以下结构之一表示的稠环系统：



在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中该前药由式 L 的结构表示：

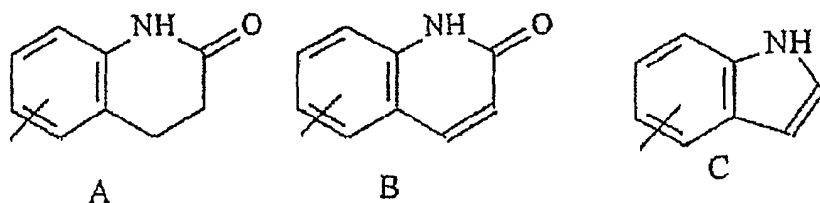


L

其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

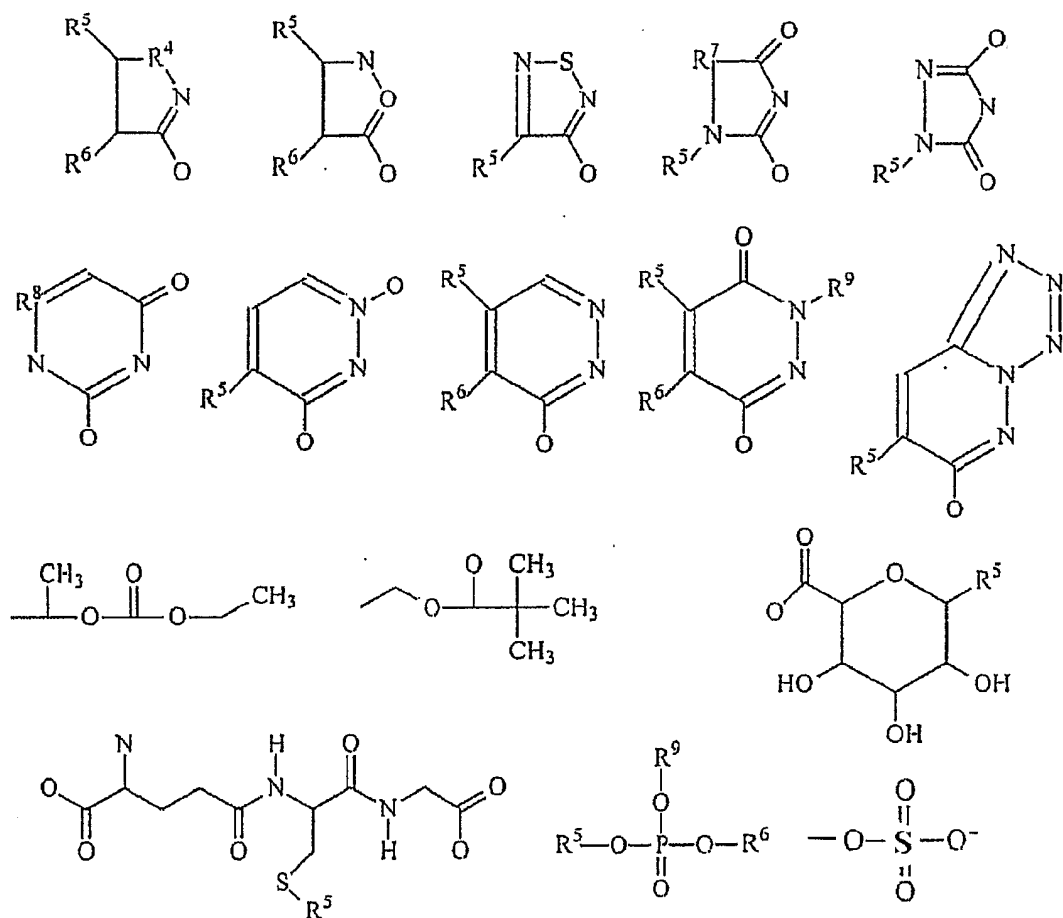
Q 为烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO; 或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

且:

(a) Z 为以下结构之一:

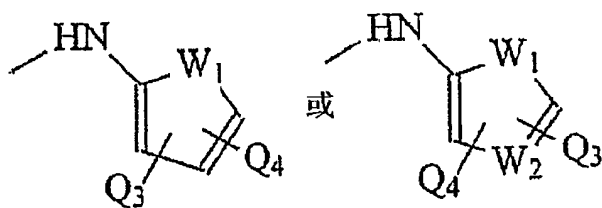


其中

R^7 为 O 或 CH_2 ;

R⁸ 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO 、在所示位置上与该 SARM 化合物的键、

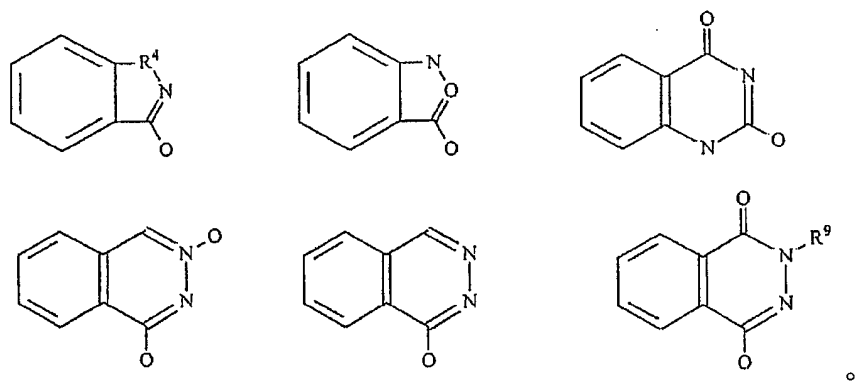


其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $ONHHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ;

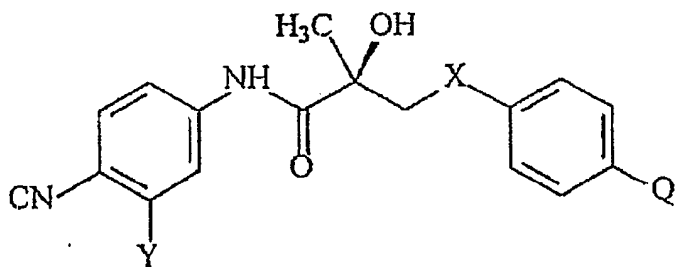
其中该 SARM 化合物连接于 Z 的任何适宜的原子;

或者

(b) Z 与其连接的 B 环一起为以下结构之一表示的稠环系统:



在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的前药, 其中该前药由式 LI 的结构表示:



LI

其中

X 为键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR;

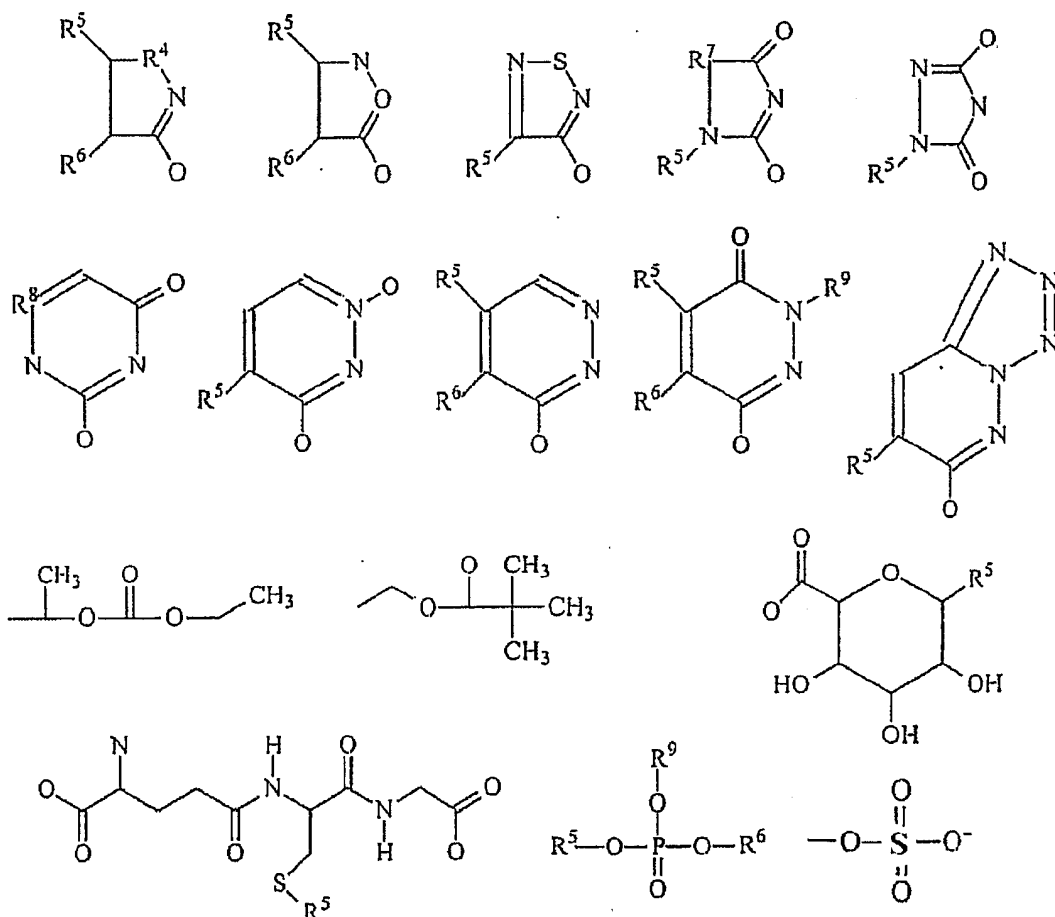
Z 为 NO_2 、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

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

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、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

且:

(a) Q 为以下结构之一:

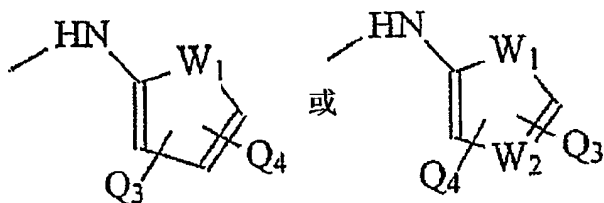


其中

R^7 为 O 或 CH_2 ;

R^8 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN、NCO、在所示位置上与该 SARM 化合物的键、

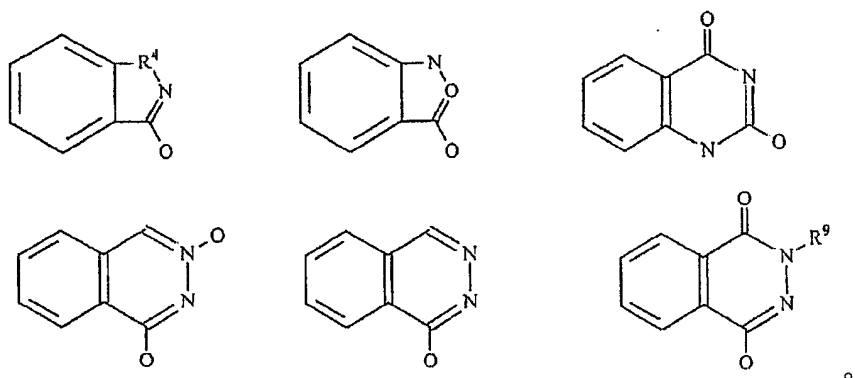


其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO;

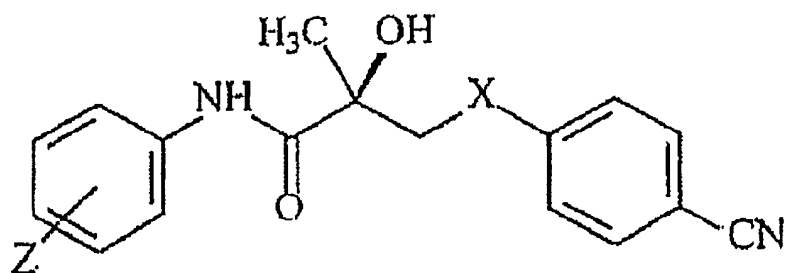
其中该 SARM 化合物连接于 Q 的任何适宜的原子;

或者

(b) Q 与其连接的 B 环一起为以下结构之一表示的稠环系统:



在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的前药, 其中该前药由式 LII 的结构表示:



LII

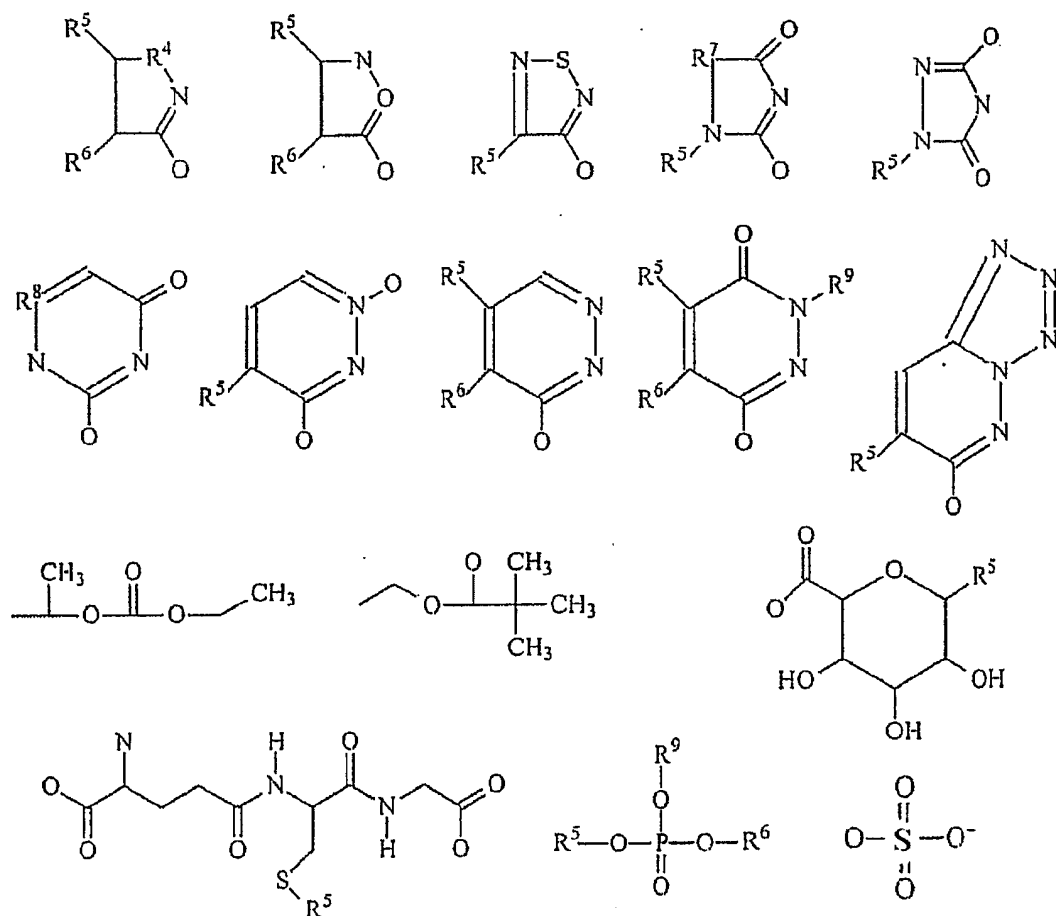
其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

且:

(a) Z 为以下结构之一:

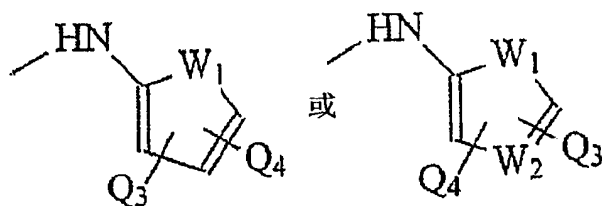


其中

R^7 为 O 或 CH_2 ;

R⁸ 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO 、在所示位置上与该 SARM 化合物的键、

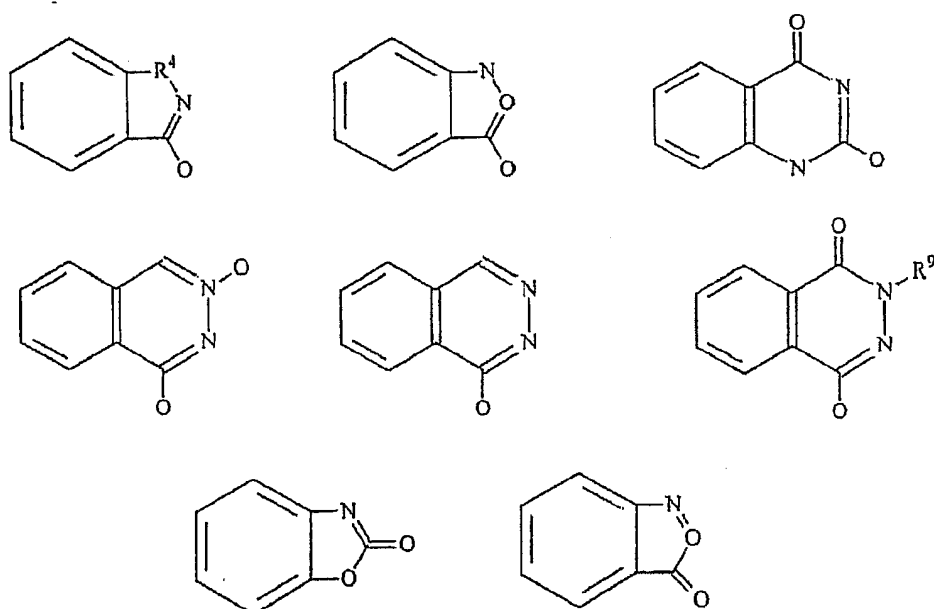


其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ;

其中该 SARM 化合物连接于 Z 的任何适宜的原子;

或者

(b) Z 与其连接的 B 环一起为以下结构之一表示的稠环系统:



附图简述

从以下具体实施方式并结合附图的描述,本发明将被更加全面地理解和认识:

图 1: 化合物 VIII 的合成路线。

图 2: 化合物 XI 及其前药的合成路线。

图 3: 化合物 VIII 的促雄性和合成代谢活性。将大鼠分为未治疗(完整对照)、阉割(阉割对照)、丙酸睾酮(TP)治疗或化合物 VIII

治疗，并测定体重增加和雄激素反应组织(前列腺、精囊和肛提肌)的重量。

图 4: 化合物 VIII 的促雄性和合成代谢活性。将大鼠分为未治疗(完整对照)、阉割(阉割对照)、0.1、0.3、0.5、0.75 和 1.0 mg/天 TP 治疗或 0.1、0.3、0.5、0.75 和 1.0 mg/天化合物 VIII 治疗，并测定雄激素反应组织(前列腺、精囊和肛提肌)的重量。

图 5: 化合物 IX 的促雄性和合成代谢活性。将大鼠分为未治疗(完整对照)、阉割(阉割对照)、0.1、0.3、0.5、0.75 和 1.0 mg/天 TP 治疗或 0.1、0.3、0.5、0.75 和 1.0 mg/天化合物 IX 治疗，并测定雄激素反应组织(前列腺、精囊和肛提肌)的重量。

图 6: 静脉注射给予比格犬 3 和 10 mg/kg 化合物 VIII 后的平均血浆浓度-时间曲线。

图 7: 以溶液形式口服给予比格犬 10 mg/kg 化合物 VIII 后的平均血浆浓度-时间曲线。

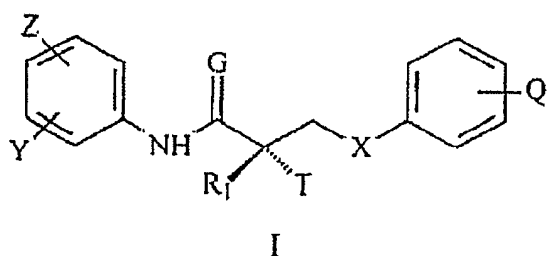
图 8: 以胶囊形式口服给予比格犬 10 mg/kg 化合物 VIII 后的平均血浆浓度-时间曲线。

具体实施方式

在一个实施方案中，本发明提供选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药。已发现一些母体 SARM 化合物具有雄激素受体的非甾族配体的促雄性和合成代谢活性。母体 SARM 化合物，单独或作为组合物用于 a) 男性避孕；b) 治疗多种激素相关病症，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、肌肉缺失症、骨质减少、骨质疏松、良性前列腺增生、情绪和认知改变和前列腺癌；c) 治疗与女性雄激素减少(ADIF)有关的病症，例如性功能障碍、性欲降低、性腺机

能减退、肌肉缺失症、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖、子宫内膜异位症、乳癌、子宫癌和卵巢癌；d) 治疗和/或预防急性和/或慢性肌肉消瘦症；e) 预防和/或治疗干眼症；f) 口服雄激素替代治疗；g) 降低前列腺癌的发病率，阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退；和/或 h) 诱导癌细胞凋亡。

因此，在一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中该 SARM 化合物由式 I 的结构表示：



其中

G 为 O 或 S；

X 为 O；

T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR；

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

Q 为乙酰氨基或三氟乙酰氨基；

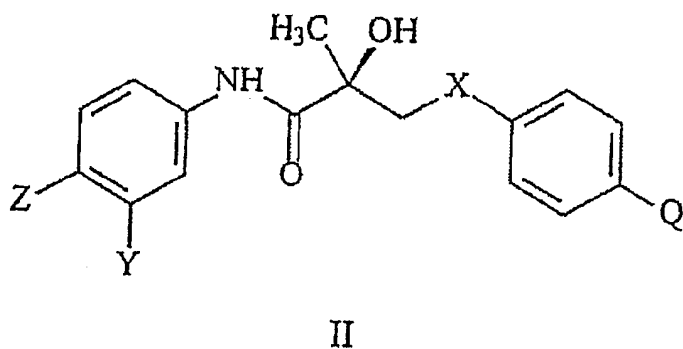
R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或 OH；且

R₁ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃。

在一个实施方案中，化合物 I 中的 G 为 O。在另一个实施方案中，化合物 I 中的 T 为 OH。在另一个实施方案中，化合物 I 中的 R₁ 为 CH₃。在另一个实施方案中，化合物 I 中的 Z 为 NO₂。在另一个实施方案中，化合物 I 中的 Z 为 CN。在另一个实施方案中，化合物 I 中的 Y 为 CF₃。在另一个实施方案中，化合物 I 中的 Q 为

NHCOCH₃。在另一个实施方案中，化合物 I 中的 Q 在对位。在另一个实施方案中，化合物 I 中的 Z 在对位。在另一个实施方案中，化合物 I 中的 Y 在间位。在另一个实施方案中，化合物 I 中的 G 为 O, T 为 OH, R₁ 为 CH₃, Z 为 NO₂, Y 为 CF₃, 而 Q 为 NHCOCH₃。在另一个实施方案中，化合物 I 中的 G 为 O, T 为 OH, Z 为 CN, Y 为 CF₃, 而 Q 为 NHCOCH₃。

在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中该 SARM 化合物由式 II 的结构表示：



其中

X 为 O;

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃;

Q 为乙酰氨基或三氟乙酰氨基;

R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或 OH; 且

R₁ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃。

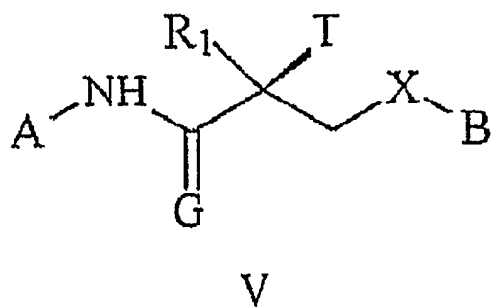
在一个实施方案中，化合物 II 中的 Z 为 NO₂。在另一个实施方案中，化合物 II 中的 Z 为 CN。在另一个实施方案中，化合物 II 中的 Y 为 CF₃。在另一个实施方案中，化合物 II 中的 Q 为 NHCOCH₃。在另一个实施方案中，化合物 II 中的 Z 为 NO₂, Y 为

CF_3 ，而 Q 为 NHCOCH_3 。在另一个实施方案中，化合物 II 中的 Z 为 CN，Y 为 CF_3 ，而 Q 为 NHCOCH_3 。

在一个实施方案中，本发明的 SARM 前药具有雄激素受体的非甾族配体的体内促雄性和合成代谢活性。在另一个实施方案中，本发明的 SARM 前药为雄激素受体激动剂。

在一个实施方案中，本发明的前药具有一种相对于母体 SARM 化合物而言增加该前药水溶性的修饰。在另一个实施方案中，本发明的前药具有一种相对于母体 SARM 化合物而言降低该前药水溶性的修饰。在另一个实施方案中，本发明的前药具有一种相对于 SARM 而言增加该前药生物利用度的修饰。在一个实施方案中，该生物利用度为口服生物利用度。在另一个实施方案中，本发明的前药具有相对于 SARM 而言降低该前药毒性的修饰。

在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中该 SARM 化合物由式 V 的结构表示：



其中

X 为键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR；

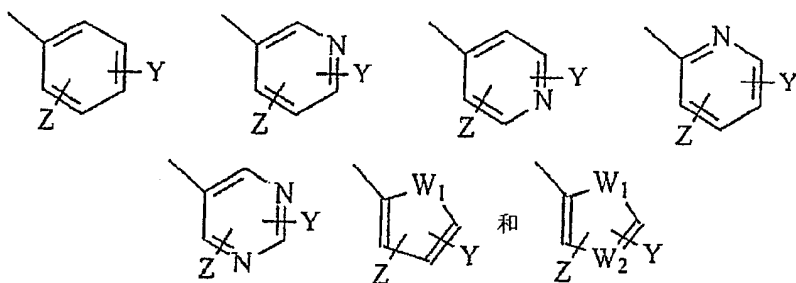
G 为 O 或 S；

R_1 为 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 ；

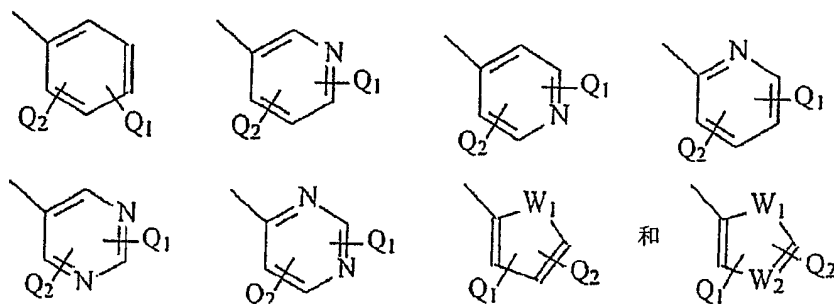
T 为 OH、OR、 $-\text{NHCOCH}_3$ 或 NHCOR ；

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、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

A 为选自以下的环:



B 为选自以下的环:

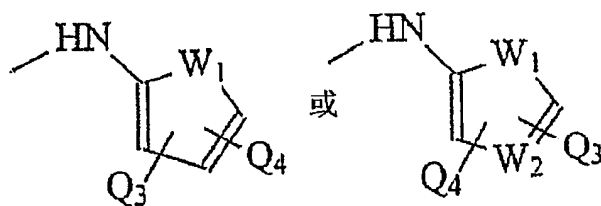


其中 A 和 B 不同时为苯环;

Z 为 NO_2 、 CN 、 COOH 、 COR 、 NHCOR 或 CONHR ;

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

Q_1 和 Q_2 彼此独立地为氢、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 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 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO 、



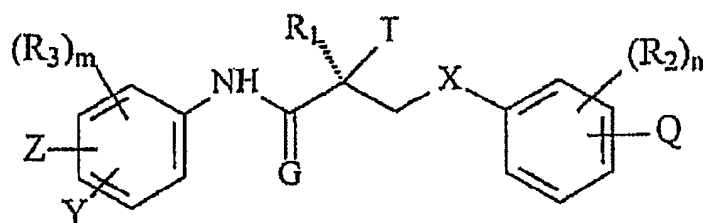
Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、

CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO;

W₁ 为 O、NH、NR、NO 或 S; 且

W₂ 为 N 或 NO。

在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的前药, 其中该 SARM 化合物由式 VI 的结构表示:



VI

其中 X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 为 O 或 S;

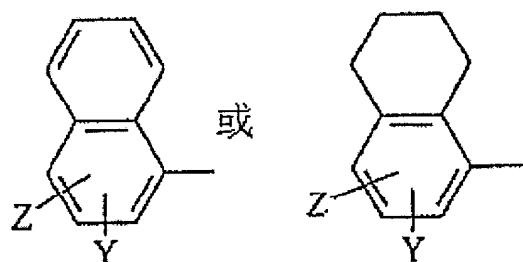
T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

R₁ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃;

R₂ 为 F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、烷基、芳基烷基、OR、NH₂、NHR、NR₂、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO;

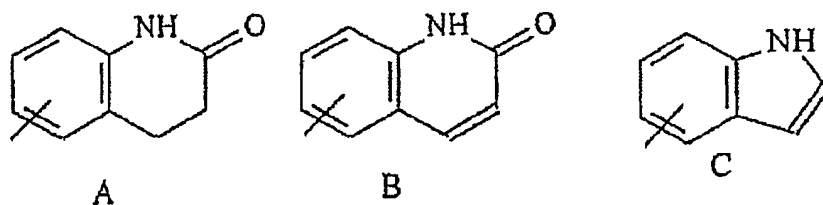
R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃、SnR₃, 或者 R₃ 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠环系统:



Z 为 NO_2 、 CN 、 COR 、 COOH 或 CONHR ;

Y 为 CF_3 、 F 、 Br 、 Cl 、 I 、 CN 或 SnR_3 ;

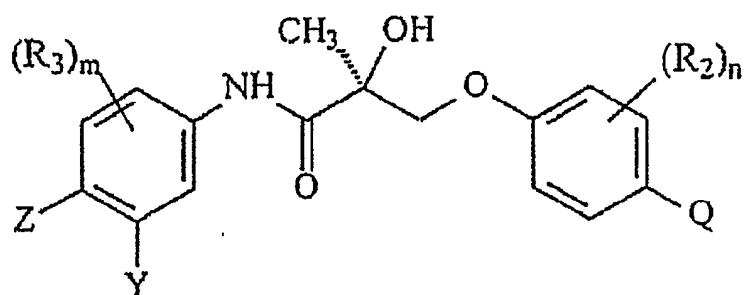
Q 为 H 、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OH 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR ; 或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



n 为 1-4 的整数; 且

m 为 1-3 的整数。

在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的前药, 其中该 SARM 化合物由式 VII 的结构表示:

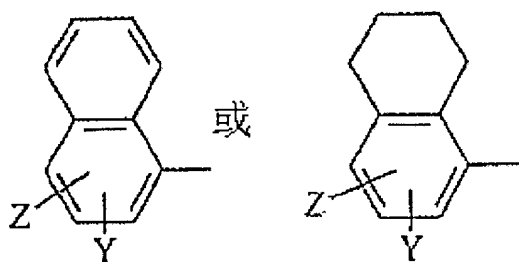


VII

其中

R_2 为 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH、CN、 NO_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、烷基、芳基烷基、OR、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、SR;

R_3 为 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 或 SnR_3 , 或者 R_3 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠环系统:

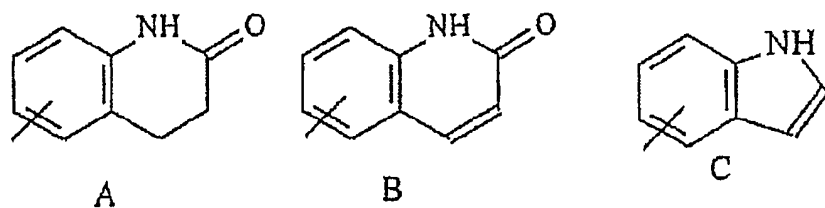


R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ;

Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、CONHR、 $NHCSCCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR; 或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:

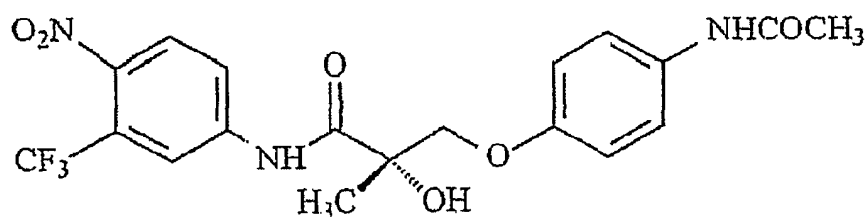


n 为 1-4 的整数; 且

m 为 1-3 的整数。

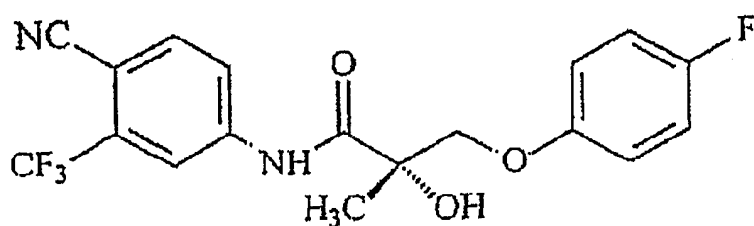
在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的前药, 其

中该 SARM 化合物由式 VIII 的结构表示:



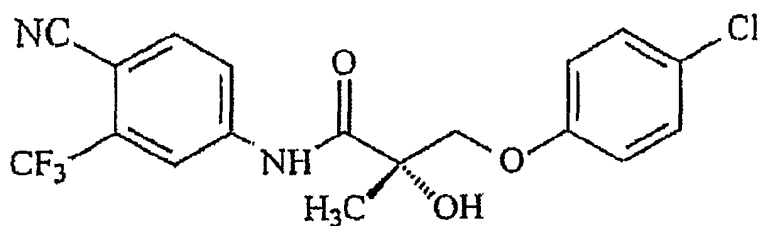
VIII

在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的前药, 其中该 SARM 化合物由式 XI 的结构表示:



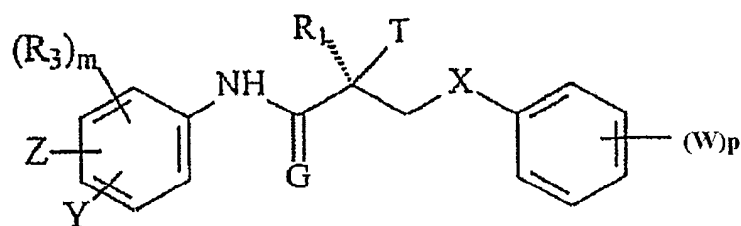
XI

在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的前药, 其中该 SARM 化合物由式 XIII 的结构表示:



XIII

在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的前药, 其中该 SARM 化合物由式 XIV 的结构表示:



XIV

其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 为 O 或 S;

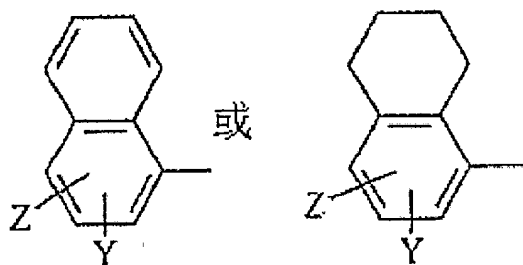
T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

R₁ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃;

W 为 F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、烷基、芳基烷基、OR、NH₂、NHR、NR₂、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO;

R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃、SnR₃, 或者 R₃ 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠环系统:

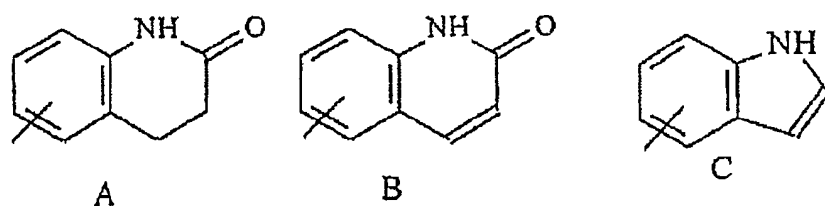


Z 为 NO₂、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR₃;

Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、

NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、
 OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、
 NH₂SO₂R、OH、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR；或者
 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：

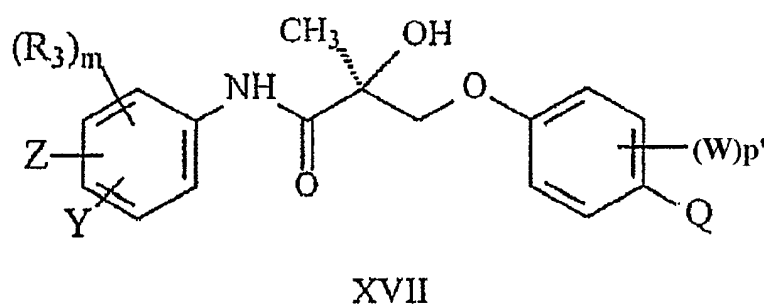


n 为 1-4 的整数；

m 为 1-3 的整数；且

p 为 2-5 的整数，包括端值。

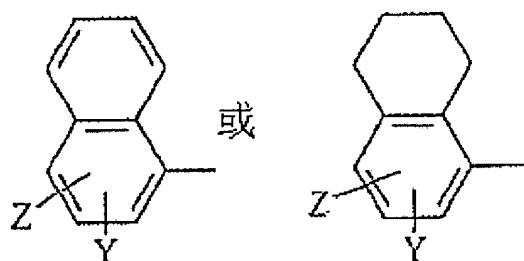
在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中该 SARM 化合物由式 XVII 的结构表示：



其中

W 为 F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、
 NHCOCF₃、NHCOR、烷基、芳基烷基、OR、NH₂、NHR、NR₂、
 SR；

R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃
 或 SnR₃，或者 R₃ 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠
 环系统：

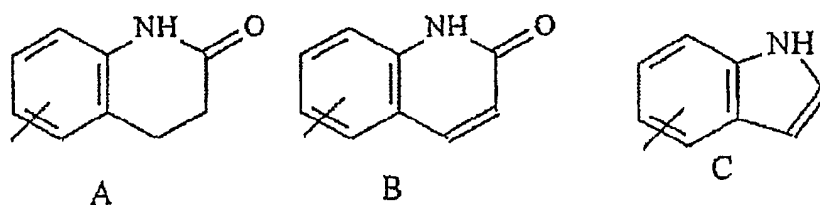


R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ；

Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、 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 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR；或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：

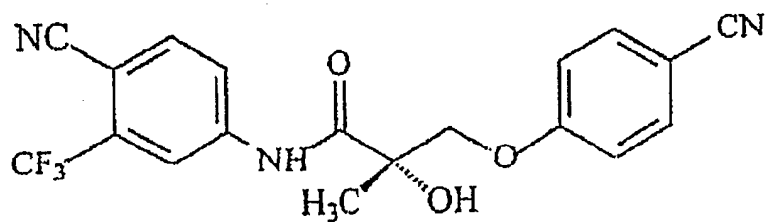


n 为 1-4 的整数；

m 为 1-3 的整数；且

p' 为 1-4 的整数，包括端值。

在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中该 SARM 化合物由式 IV 的结构表示：



IV

在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Z 为 NO_2 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Z 为 CN。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Z 为 COOH 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Z 为 COR。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Z 为 NHCOR 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Z 为 CONHR 。

在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Y 为 CF_3 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Y 为 F。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Y 为 I。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Y 为 Br。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Y 为 Cl。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Y 为 CN。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Y 为 CR_3 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Y 为 SnR_3 。

在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCOCH_3 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 F。在另一个实施方案中，

该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为烷基。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 I。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 Br。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 Cl。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 CF_3 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 CN。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 CR_3 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 SnR_3 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NR_2 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCOCF_3 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCOR 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCONHR 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCOOR 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 OCONHR 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 CONHR 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCSCH_3 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCSCF_3 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCSR 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHSO_2CH_3 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHSO_2R 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 OR。

在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 COR。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 OCOR。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 OSO₂R。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 SO₂R。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 SR。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 SCN。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NCS。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 OCN。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NCO。

在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为烷基。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为卤代烷基。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为二卤代烷基。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为三卤代烷基。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 CH₂F。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 CHF₂。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 CF₃。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 CF₂CF₃。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为芳基。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为苯基。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 F。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化

合物为上式之一的化合物，其中 R 为 I。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 Br。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 Cl。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为烯基。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 OH。

在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R_1 为 CH_3 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R_1 为 CH_2F 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R_1 为 CHF_2 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R_1 为 CF_3 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R_1 为 CH_2CH_3 。在另一个实施方案中，该母体 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R_1 为 CF_2CF_3 。

对于每一上式的 X、Y、Z、G、T、Q、R 和 R_1 各自的各个取代基代表本发明的一个单独实施方案。另外，以上各取代基的上述列举的各个位置代表本发明的一个单独实施方案。另外，以上各整数的上述列举的各个数字代表本发明的一个单独实施方案。

在一个实施方案中，本发明的前药具有一种相对于母体 SARM 化合物而言改变该前药水溶性的修饰。在另一个实施方案中，本发明的前药具有一种相对于 SARM 而言增加该前药生物利用度的修饰。在一个实施方案中，该生物利用度为口服生物利用度。

在另一个实施方案中，本发明提供一种包含本发明的 SARM 的前药和适宜的载体或赋形剂的组合物。在另一个实施方案中，本发明提供包含有效量的本发明的 SARM 的前药和药学可接受的载体或稀释剂的药物组合物。

在另一个实施方案中，本发明提供一种抑制个体精子发生的方

法，所述方法包括使个体与有效抑制精子产生的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中，本发明提供一种男性个体避孕的方法，所述方法包括使该男性个体与有效抑制该男性个体精子产生的量的 SARM 的前药接触，从而实现个体避孕。

在另一个实施方案中，本发明提供一种个体激素治疗的方法，所述方法包括使个体与有效改变雄激素依赖性病症的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中，本发明提供一种激素替代治疗的方法，所述方法包括使个体与有效改变雄激素依赖性病症的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中，本发明提供一种治疗患有激素相关病症的个体的方法，所述方法包括使该个体与有效改变激素相关病症的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中，本发明提供一种治疗患有前列腺癌的个体的方法，所述方法包括使该个体与有效治疗该个体前列腺癌的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中，本发明提供一种降低个体前列腺癌发病率的方法，所述方法包括使该个体与有效降低该个体前列腺癌发病率的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中，本发明提供一种延迟患有前列腺癌的个体前列腺癌进展的方法，所述方法包括使该个体与有效延迟该个体前列腺癌进展的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中，本发明提供一种降低个体前列腺癌复发的发病率的方法，所述方法包括使该个体与有效降低该个体前列腺癌复发的发病率的量的 SARM 的前药接触。

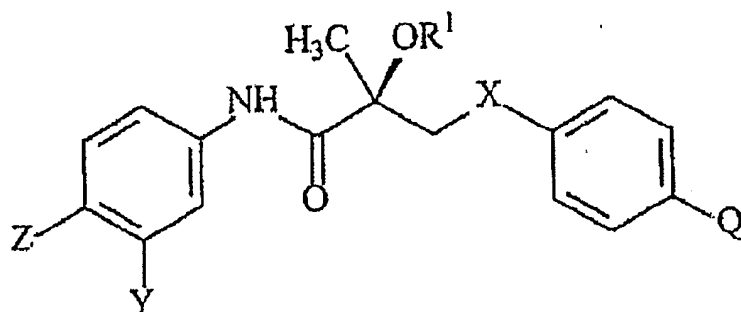
另外，刺激雄激素受体刺激泪液产生，因此本发明的 SARM

前药可以用于治疗干眼症。因此，本发明提供一种治疗个体干眼症的方法，所述方法包括使该个体与有效治疗该个体干眼症的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中，本发明提供一种降低个体干眼症的发病率的方法，所述方法包括使该个体与有效降低该个体干眼症的发病率的量的 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中，本发明提供结合雄激素受体(AR)的方法，所述方法包括使该 AR 与 SARM 的前药接触。

在另一个实施方案中，本发明提供选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药，其中该前药由式 II-B 的结构表示：



II-B

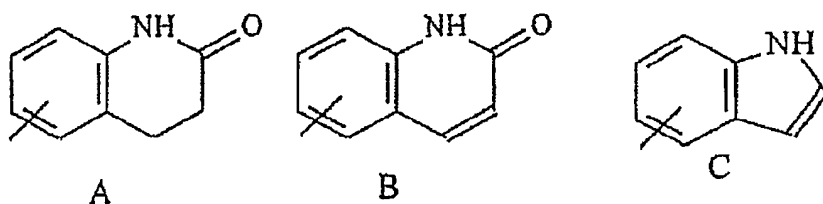
其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

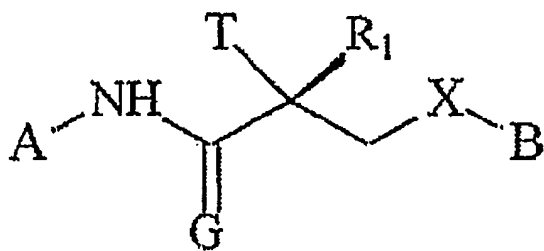
Q 为烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCH₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO；或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：



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、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

其中 R^1 如以下所定义, 且其中该 SARM 化合物连接于 R^1 的任何适宜的原子。

在另一个实施方案中, 本发明提供一种选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物的前药, 其中该前药由式 V-B 的结构表示:



V-B

其中

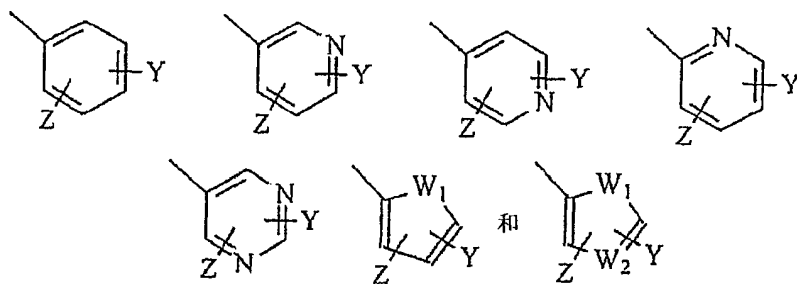
X 为键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 为 O 或 S;

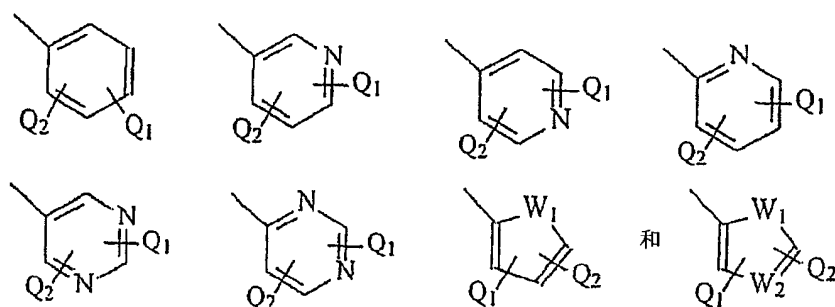
T 为 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 ;

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、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

A 为选自以下的环:



B 为选自以下的环：

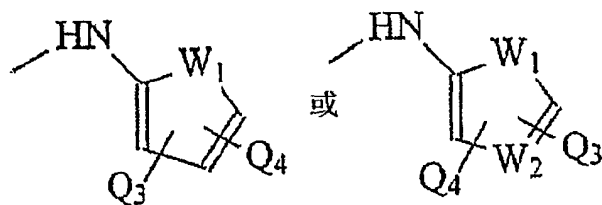


其中 A 和 B 不同时为苯环；

Z 为 NO_2 、 CN 、 COOH 、 COR 、 NHCOR 或 CONHR ；

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

Q_1 和 Q_2 彼此独立地为氢、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 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 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO 、



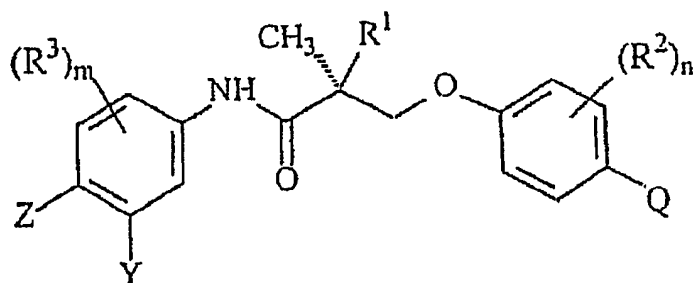
Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、

NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCOCH₃、NHCOCH₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO;

W₁ 为 O、NH、NR、NO 或 S;

W₂ 为 N 或 NO, 其中 R₁ 如以下所定义, 且其中该 SARM 化合物连接于 R₁ 的任何适宜的原子。

在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的前药, 其中该前药由式 VII-B 的结构表示:

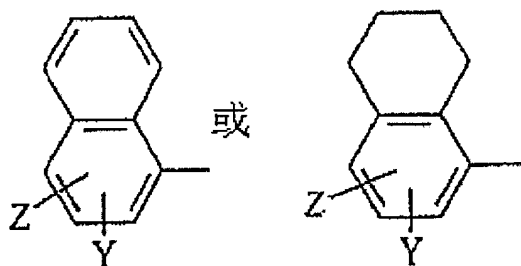


VII-B

其中

R₂ 为 F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、NHCOCH₂R、NHCOCH₂CF₃、NHCOR、烷基、芳基烷基、OR、NH₂、NHR、NR₂、SR;

R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃ 或 SnR₃, 或者 R₃ 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠环系统:



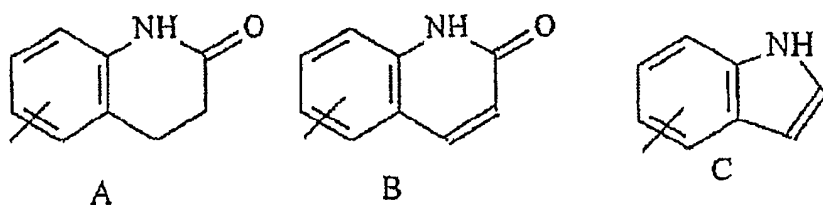
R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、

CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ；

Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、 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 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR；或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：

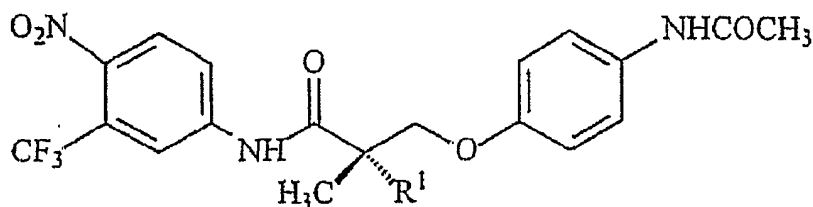


n 为 1-4 的整数；

m 为 1-3 的整数；且

R^1 如以下所定义，且其中该 SARM 化合物连接于 R^1 的任何适宜的原子。

在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中该前药由式 VIII-B 的结构表示：

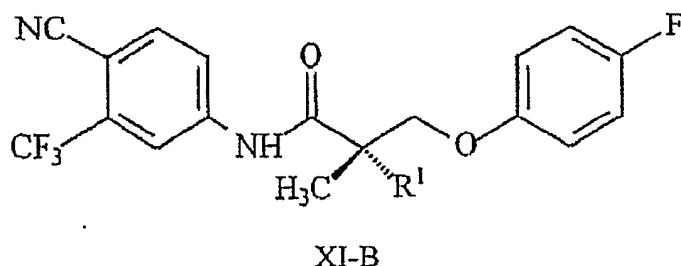


VIII-B

其中 R^1 如以下所定义，且其中该 SARM 化合物连接于 R^1 的任何适宜的原子。

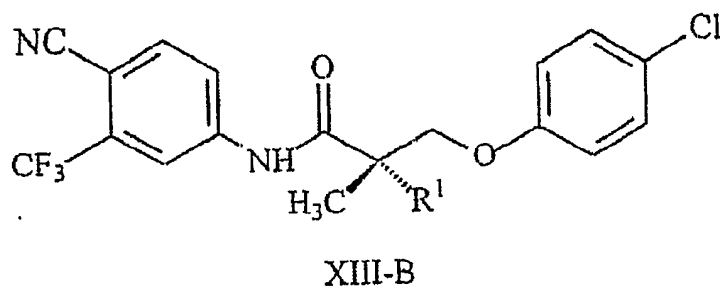
在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其

中该前药由式 XI-B 的结构表示:



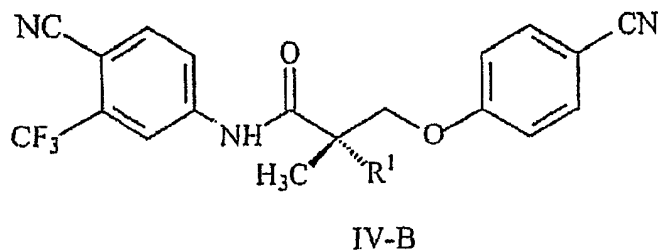
其中 R^1 如以下所定义, 且其中该 SARM 化合物连接于 R^1 的任何适宜的原子。

在另一个实施方案中, 本发明提供选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物的前药, 其中该前药由式 XIII-B 的结构表示:



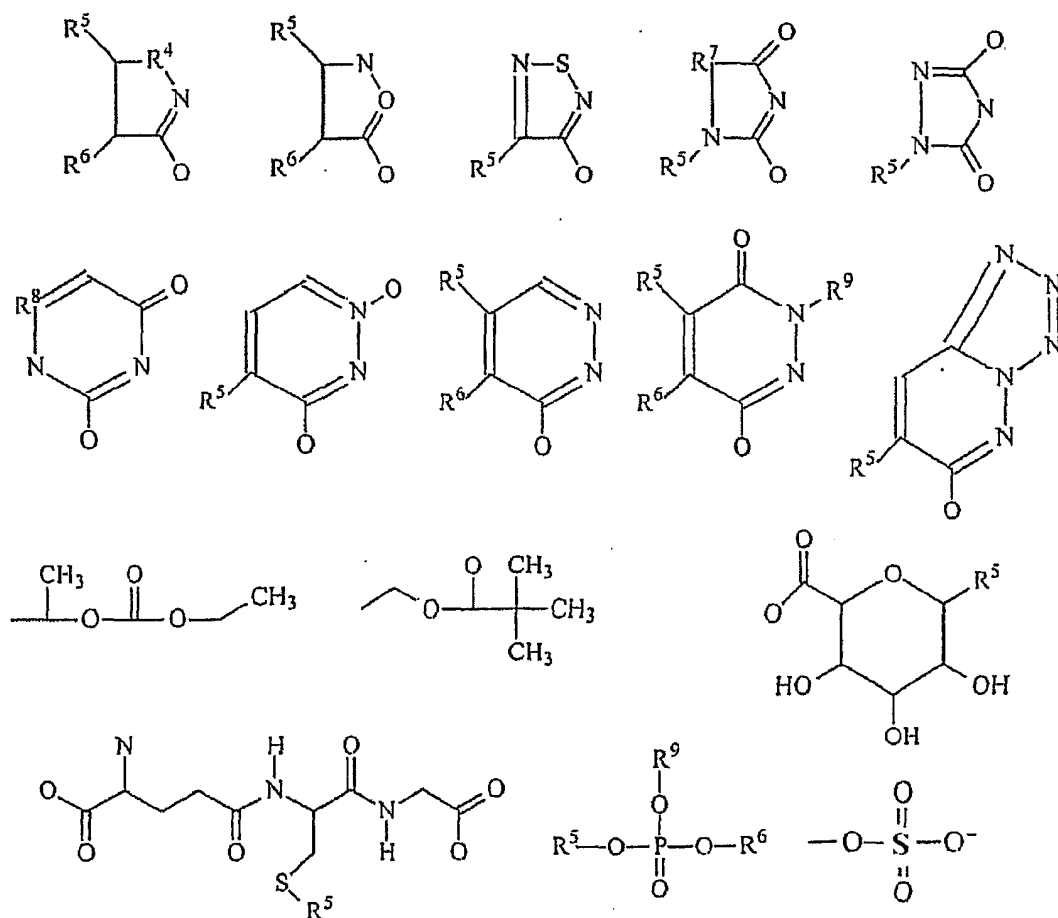
其中 R^1 如以下所定义; 且其中该 SARM 化合物连接于 R^1 的任何适宜的原子。

在另一个实施方案中, 本发明提供选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物的前药, 其中该前药由式 IV-B 的结构表示:



其中 R^1 为下述结构之一, 且其中该 SARM 化合物连接于 R^1 的任何适宜的原子。

在以上由编号 “B” 指代的结构中的 SARM 修饰(称为 R^1)为以下结构之一:

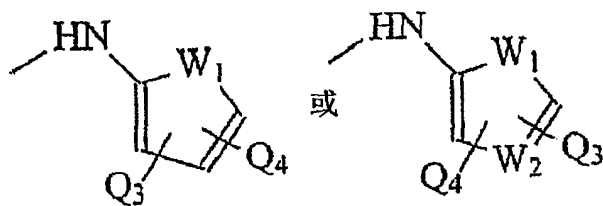


且其中

R^7 为 O 或 CH_2 ;

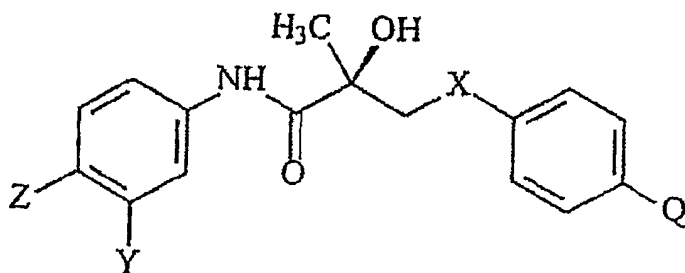
R^8 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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、SCN、NCS、OCN、NCO、在所示位置上与该 SARM 化合物的键、O-连接或 N-连接、



其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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 或 SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO。

在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中该前药由式 II 的结构表示：



II

其中

X 为键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR；

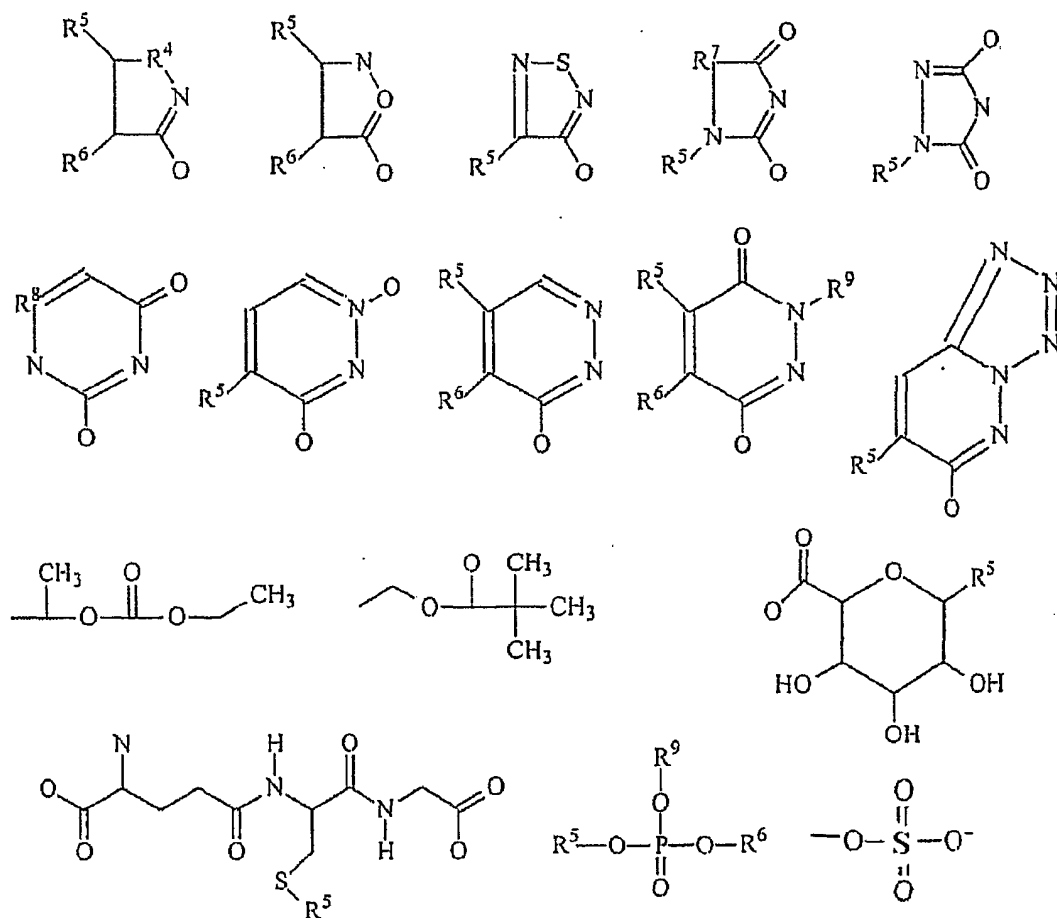
Z 为 NO_2 、CN、COOH、COR、 $NHCOR$ 或 $CONHR$ ；

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

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、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

且：

(a) Q 为以下结构之一：

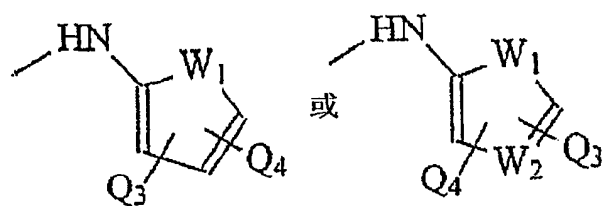


其中

R⁷ 为 O 或 CH₂;

R⁸ 为 N 或 CH;

R⁵、R⁶ 和 R⁹ 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN、NCO、在所示位置上与该 SARM 化合物的键、O-连接或 N-连接、

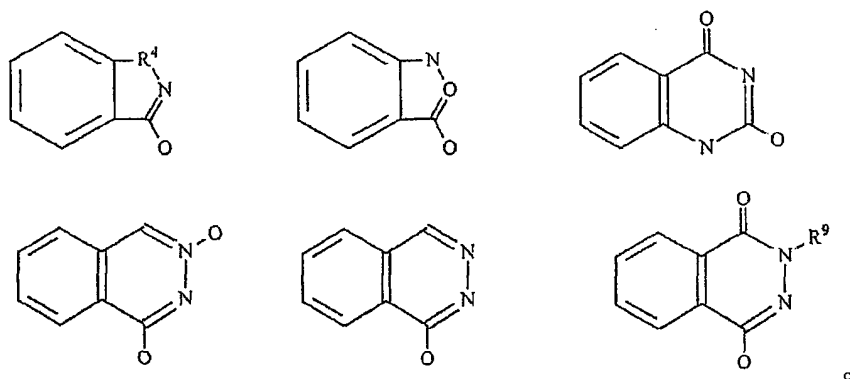


其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO；

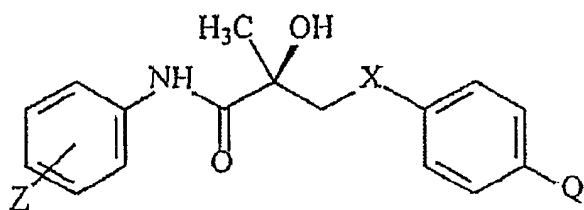
其中该 SARM 化合物连接于 Q 的任何适宜的原子；

或者

(b) Q 与其连接的 B 环一起为以下结构之一表示的稠环系统：



在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中该前药由式 L 的结构表示：

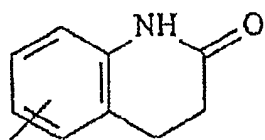


L

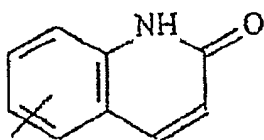
其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

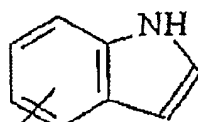
Q 为烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO; 或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



A



B

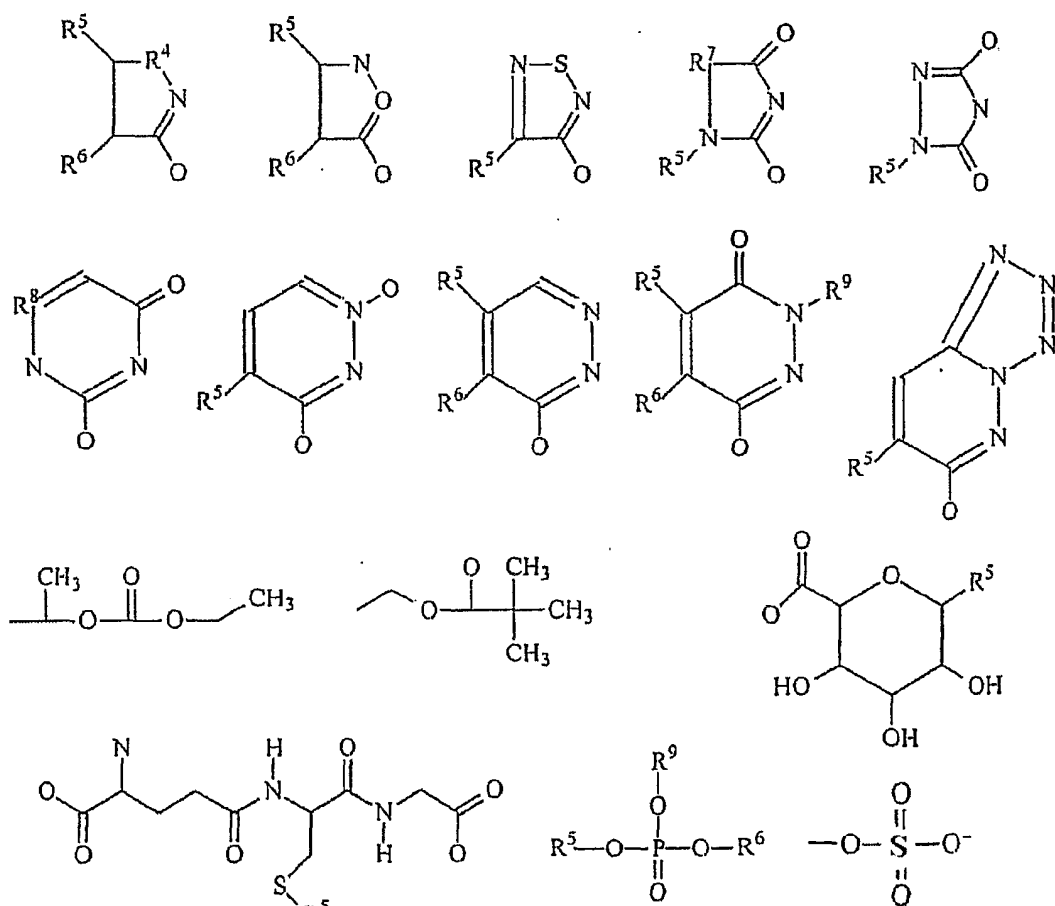


C

R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

且:

(a) Z 为以下结构之一:

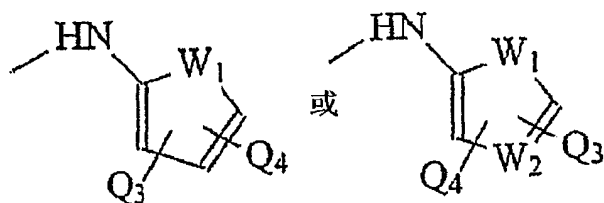


其中

R^7 为 O 或 CH_2 ;

R^8 为 N 或 CH;

R^5 、 R^6 和 R^9 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO 、在所示位置上与该 SARM 化合物的键、O-连接或 N-连接、

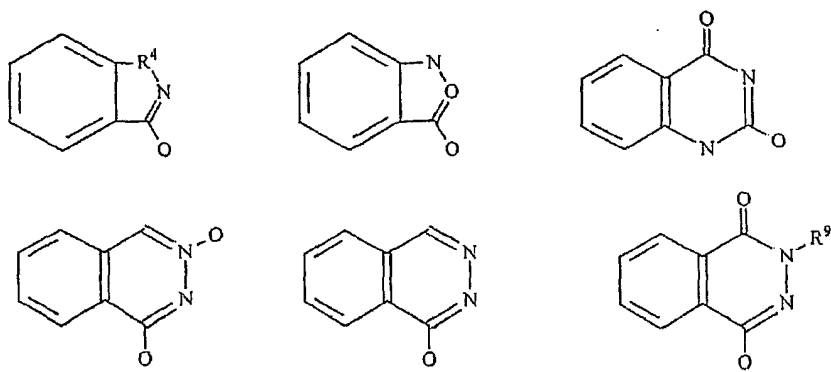


其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO；

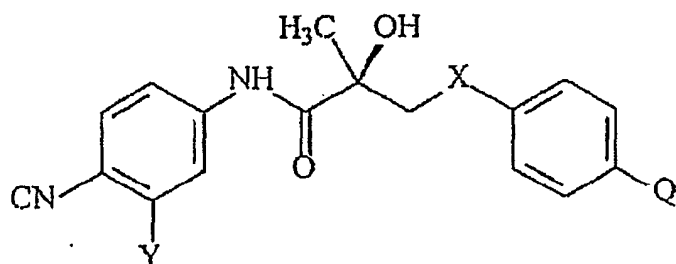
其中该 SARM 化合物连接于 Z 的任何适宜的原子；

或者

(b) Z 与其连接的 B 环一起为以下结构之一表示的稠环系统：



在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中该前药由式 LI 的结构表示：



LI

其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

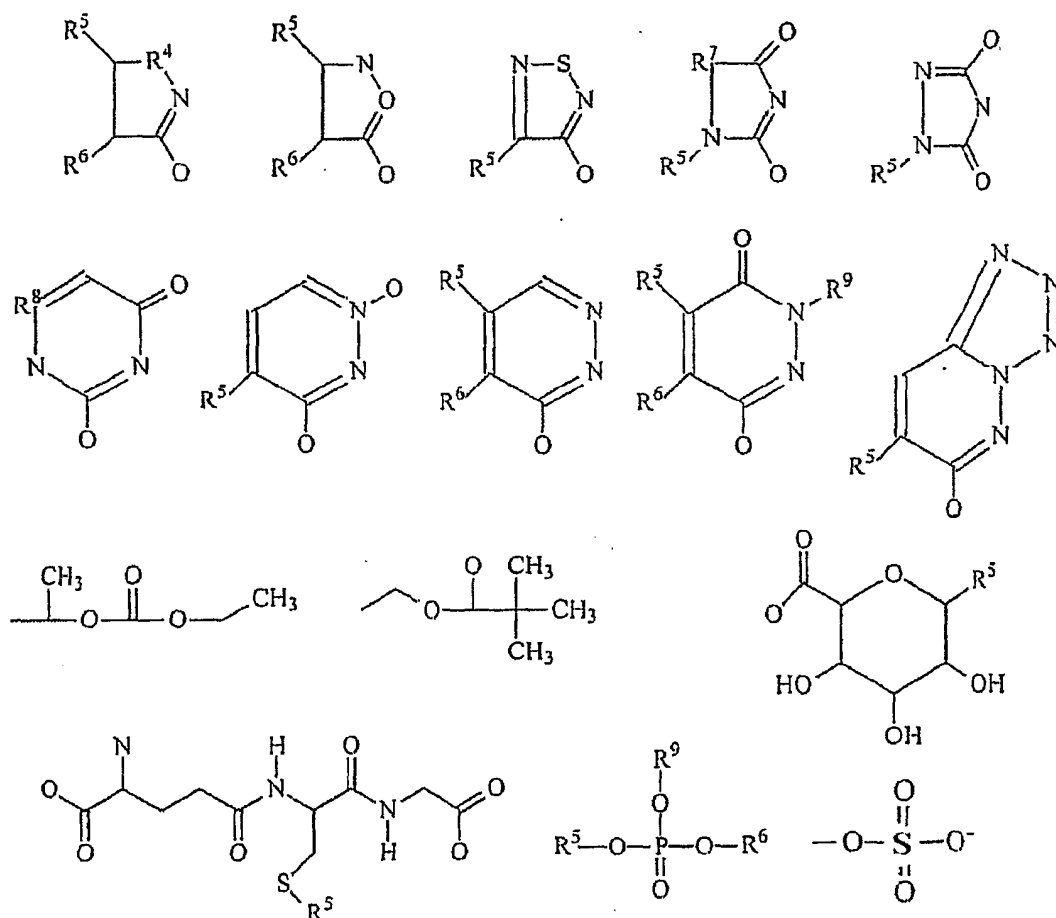
Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃;

R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

且:

(a) Q 为以下结构之一:

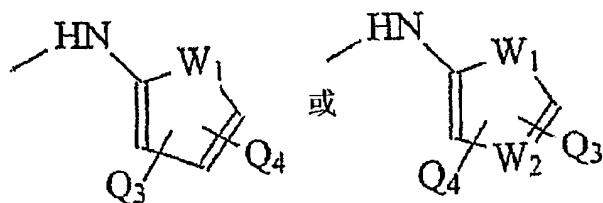


其中

R⁷ 为 O 或 CH₂;

R⁸ 为 N 或 CH;

R⁵、R⁶ 和 R⁹ 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN、NCO、在所示位置上与该 SARM 化合物的键、O-连接或 N-连接、

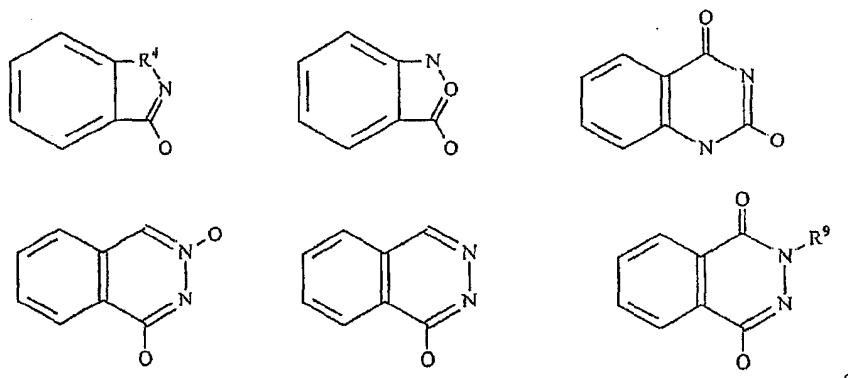


其中 Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $ONHNR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO；

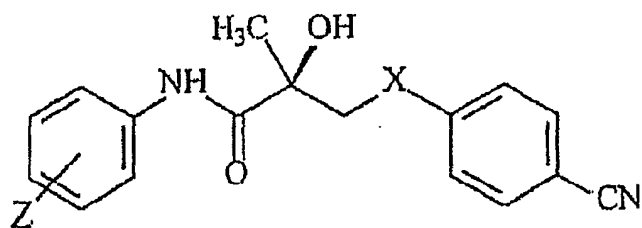
其中该 SARM 化合物连接于 Q 的任何适宜的原子；

或者

(b) Q 与其连接的 B 环一起为以下结构之一表示的稠环系统：



在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的前药，其中该前药由式 LII 的结构表示：



LII

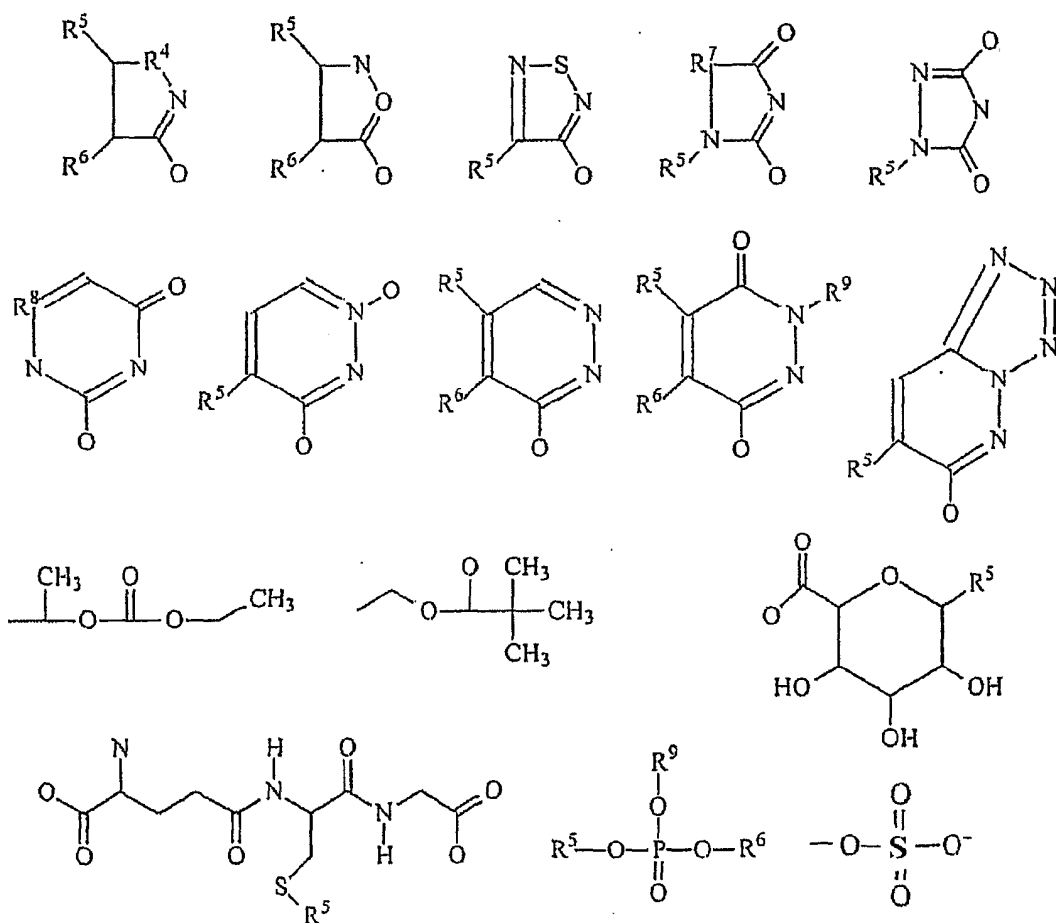
其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

且:

(a) Z 为以下结构之一:



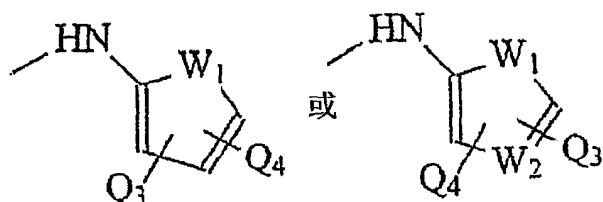
其中

R⁷ 为 O 或 CH₂;

R⁸ 为 N 或 CH;

R⁵、R⁶ 和 R⁹ 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、

NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、
NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、
SCN、NCS、OCN、NCO、在所示位置上与该 SARM 化合物的键、
O-连接或 N-连接、

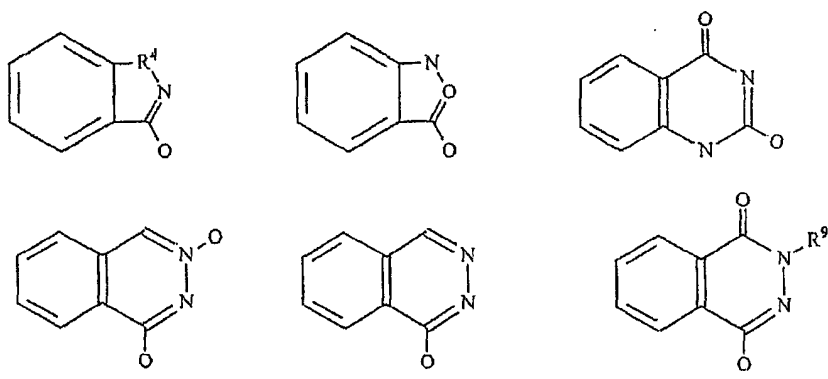


其中 Q₃ 和 Q₄ 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、
CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、
NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、
NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR、
SCN、NCS、OCN 或 NCO；

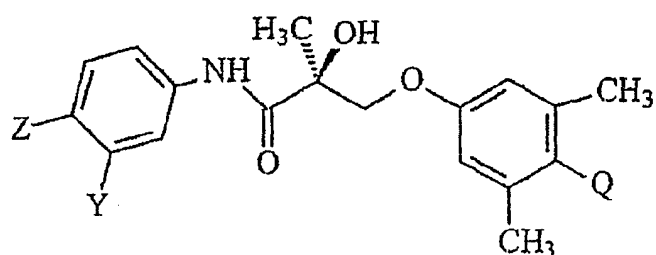
其中该 SARM 化合物连接于 Z 的任何适宜的原子；

或者

(b) Z 与其连接的 B 环一起为以下结构之一表示的稠环系统：



在另一个实施方案中，本发明提供由式 LIII 的结构表示的合
成中间体：



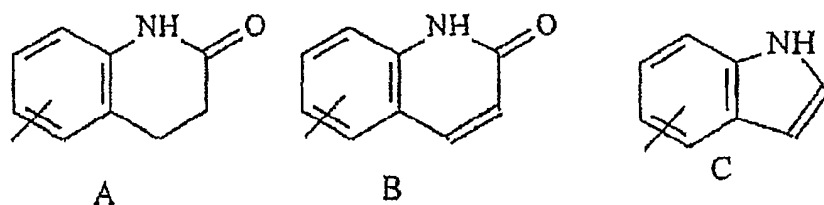
LIII

其中:

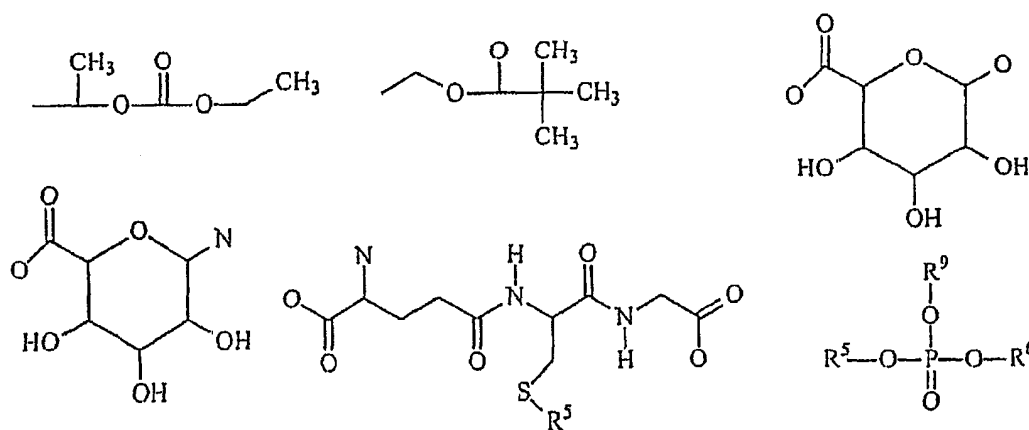
Z 为 NO_2 、 CN 、 COR 、 COOH 或 CONHR ;

Y 为 CF_3 、 F 、 Br 、 Cl 、 I 、 CN 或 SnR_3 ; 且

Q 为 H 、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 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 、 OH 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR ; 或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:

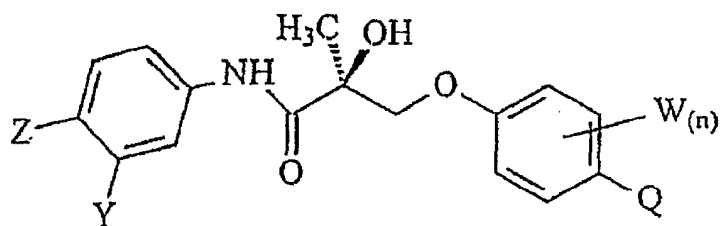


在另一个实施方案中,本发明提供一种衍生自上述合成中间体的前药,其中甲基基团被以下结构之一替代:



在另一个实施方案中,本发明提供一种式 LIV 的结构表示的

合成中间体：



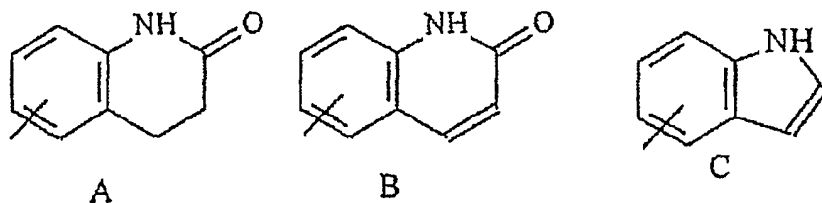
LIV

其中：

Z 为 NO_2 、 CN 、 COR 、 COOH 或 CONHR ；

Y 为 CF_3 、 F 、 Br 、 Cl 、 I 、 CN 或 SnR_3 ；

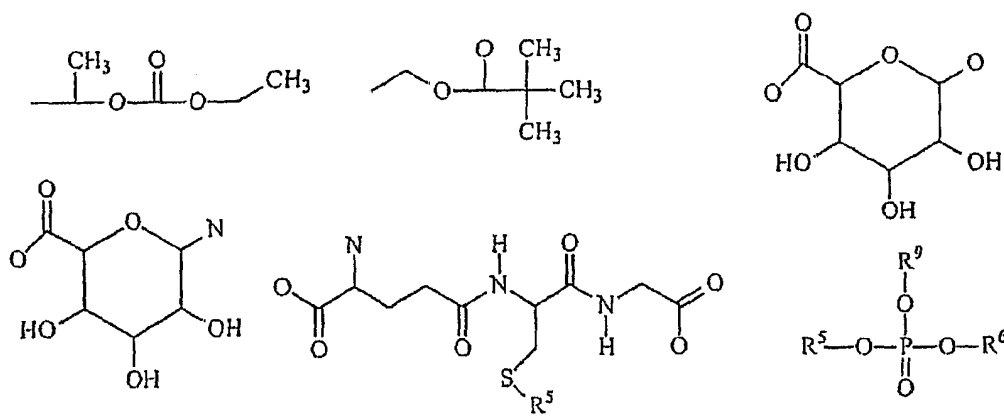
Q 为 H 、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OH 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR ；或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统：



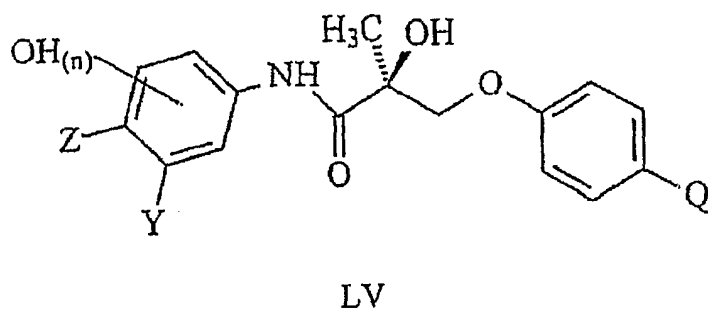
W 为 NO_2 或 OH ；且

N 为 1、2、3 或 4。

在另一个实施方案中，本发明提供衍生自上述合成中间体的前药，其中 W 被以下结构之一替代：



在另一个实施方案中,本发明提供式 LV 的结构表示的合成中间体:

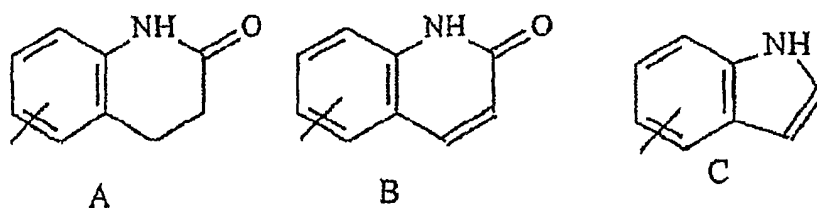


其中:

Z 为 NO_2 、 CN 、 COR 、 COOH 或 CONHR ;

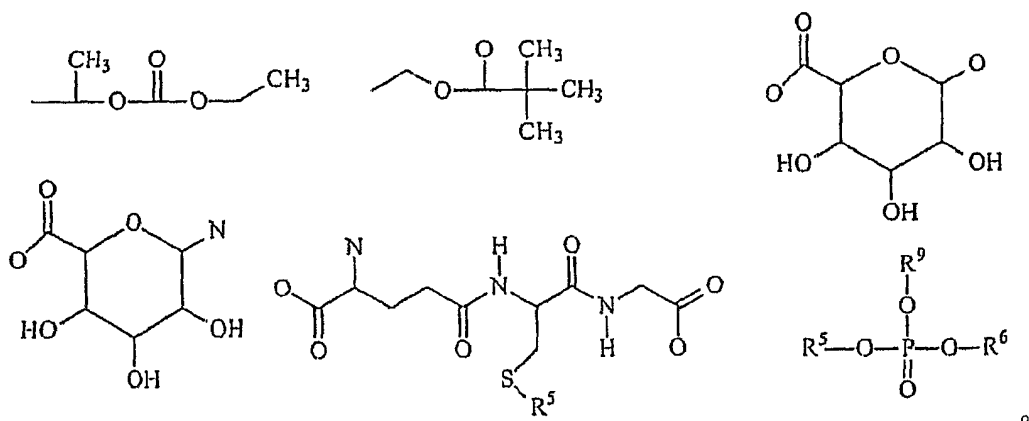
Y 为 CF_3 、 F 、 Br 、 Cl 、 I 、 CN 或 SnR_3 ;

Q 为 H 、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 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 、 OH 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR ; 或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



且 N 为 1、2、3 或 4。

在另一个实施方案中,本发明提供衍生自上述合成中间体的前药,其中 OH 基团被以下结构之一替代:



在另一个实施方案中,该 SARM 前药为上式之一的化合物,其中 Z 为 NO₂。在另一个实施方案中,该 SARM 前药为上式之一的化合物,其中 Z 为 CN。在另一个实施方案中,该 SARM 前药为上式之一的化合物,其中 Z 为 COOH。在另一个实施方案中,该 SARM 前药为上式之一的化合物,其中 Z 为 COR。在另一个实施方案中,该 SARM 前药为上式之一的化合物,其中 Z 为 NHCOR。在另一个实施方案中,该 SARM 前药为上式之一的化合物,其中 Z 为 CONHR。

在另一个实施方案中,该 SARM 前药为上式之一的化合物,其中 Y 为 CF₃。在另一个实施方案中,该 SARM 前药为上式之一的化合物,其中 Y 为 F。在另一个实施方案中,该 SARM 前药为上式之一的化合物,其中 Y 为 I。在另一个实施方案中,该 SARM 前药为上式之一的化合物,其中 Y 为 Br。在另一个实施方案中,该 SARM 前药为上式之一的化合物,其中 Y 为 Cl。在另一个实施方案中,该 SARM 前药为上式之一的化合物,其中 Y 为 CN。在另一个实施方案中,该 SARM 前药为上式之一的化合物,其中 Y 为 CR₃。在另一个实施方案中,该 SARM 前药为上式之一的化合物,

物，其中 Y 为 SnR_3 。

在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCOCH_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 F。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为烷基。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 I。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 Br。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 Cl。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 CF_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 CN。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 CR_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 SnR_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 NR_2 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCOCF_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCOR 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCONHR 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCOOR 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 OCONHR 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 CONHR 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCSCH_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCSCF_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCSR 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHSO_2CH_3 。在另一个实施方案中，该 SARM

前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}$ 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 OR 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 COR 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 OCOR 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 OSO_2R 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 SO_2R 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 SR 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 SCN 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 NCS 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 OCN 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 Q 为 NCO 。

在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R 为烷基。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R 为卤代烷基。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R 为二卤代烷基。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R 为三卤代烷基。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R 为 CH_2F 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R 为 CHF_2 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R 为 CF_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R 为 CF_2CF_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R 为芳基。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R 为苯基。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R 为 F。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式

之一的化合物，其中 R 为 I。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R 为 Br。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R 为 Cl。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R 为烯基。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R 为 OH。

在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R^1 为 CH_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R^1 为 CH_2F 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R^1 为 CHF_2 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R^1 为 CF_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R^1 为 CH_2CH_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为上式之一的化合物，其中 R^1 为 CF_2CF_3 。

对于每一上式的 X、Y、Z、G、T、Q、R 和 R^1 各自的各个取代基代表本发明的一个单独实施方案。另外，以上各取代基的上述列举的各个位置代表本发明的一个单独实施方案。另外，以上各整数的上述列举的各个数字代表本发明的一个单独实施方案。

对本文所述的每一结构的各自所示位置的各个取代基代表本发明的一个单独实施方案。本文所述结构中的各个数值 n、m 和其它数字指示代表本发明的一个单独实施方案。

在一个实施方案中，当用一个单键描述时，本发明结构中的符号“O”是指-OH。在另一个实施方案中，它指 O-。每种可能代表本发明的一个单独实施方案。

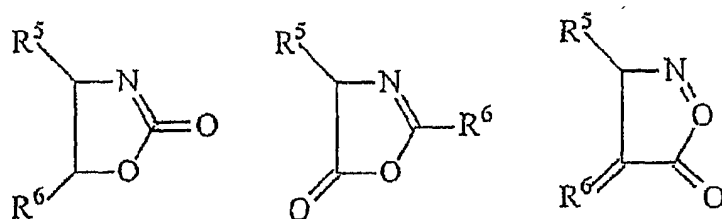
在另一个实施方案中，本发明提供以下(在“选择性雄激素受体调节剂”部分中)所述的母体 SARM 化合物之一的前药，其中该前药修饰与对上述前药的描述一样。

溶解度的方法，所述方法包括将以上在增加生物利用度的方法中所述的结构之一连接到该 SARM 的手性碳上。

在另一个实施方案中，本发明提供一种降低 SARM 化合物的毒性的方法，所述方法包括将以上在增加生物利用度的方法中所述的结构之一连接到该 SARM 的手性碳上。

在另一个实施方案中，本发明提供一种降低 SARM 化合物的毒性的方法，所述方法包括将以上在增加生物利用度的方法中所述的结构之一连接到该 SARM 的 A 环或 B 环上。

在另一个实施方案中，本发明提供一种前药，其中该母体 SARM 化合物通过加入例如以下结构的噁唑酮、异噁唑酮、噁唑或异噁唑而被修饰：



在一个实施方案中，“手性碳”指与 SARM 化合物的骨架上的羰基碳相邻的碳。

定义

在一个实施方案中，除非另外指出，取代基 R 指烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃；芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或羟基(OH)。

在一个实施方案中，术语“前药”指可以在体内通过诸如水解、酯化、去酯化、活化、成盐等反应转化成生物学活性剂的物质。在另一个实施方案中，“前药”指表现出水溶性增加的药物的衍生物。在另一个实施方案中，“前药”指表现出水溶性降低的药物的衍生物。在另一个实施方案中，“前药”指表现出生物利用

度增加的药物的衍生物。在另一个实施方案中，“前药”指表现出毒性降低的药物的衍生物。在另一个实施方案中，“前药”指表现出对特定机体组织或生物液体的分配改善的药物。在另一个实施方案中，“前药”指相对于母体化合物表现出药学性质改变的药物的衍生物。在另一个实施方案中，“前药”指相对于母体化合物表现出药理学性质改变的药物的衍生物。前药所衍生自的 SARM 化合物称为“母体 SARM 化合物”或“母体化合物”。

在另一个实施方案中，“前药”指相对于母体化合物表现出递送特性增强的药物的衍生物。在一个实施方案中，递送特性增强是靶组织中的浓度增加。在另一个实施方案中，对特定组织的转运增加通过特定的转运机理发生。在另一个实施方案中，递送特性增强是非靶组织中的浓度降低。在另一个实施方案中，前药修饰通过限制组织与活性药物接触来防止活性药物可能在该处被吸收进入全身循环的组织接触活性药物。

在另一个实施方案中，前药被酶(例如生物还原酶或在低氧组织中主要的酶，例如 DT 心肌黄酶、NADPH 还原酶、黄嘌呤脱氢酶等)酶促活化。在另一个实施方案中，前药在靶组织中被其中存在的组织特异性或疾病特异性酶(例如 PSA、PSMA、细菌或病毒酶等)酶促活化。在另一个实施方案中，该前药被抗体酶酶促活化。

在另一个实施方案中，该前药修饰使首过代谢最小化。在另一个实施方案中，该前药修饰掩蔽了母体化合物的器官感觉性质。在另一个实施方案中，该前药修饰增强了其它的制剂属性(例如用于分析原因、制剂或制备原因的物理化学性质等)。

在另一个实施方案中，该前药修饰赋予该母体化合物特定的药物动力学性质。在一个实施方案中，该性质是延时释放。在另一个实施方案中，该性质是与给药途径的相容性。在另一个实施方案中，该性质为吸收相。

以上类型的前药每个代表本发明的一个单独实施方案。

在另一个实施方案中，“前药”指本领域中已知的任何其它的“前药”定义。每种定义代表本发明的一个单独实施方案。

“烷基”基团指饱和脂族烃，包括直链、支链和环状烷基基团。在一个实施方案中，该烷基基团具有 1-12 个碳。在另一个实施方案中，该烷基基团具有 1-7 个碳。在另一个实施方案中，该烷基基团具有 1-6 个碳。在另一个实施方案中，该烷基基团具有 1-4 个碳。该烷基基团可以是未取代的或者被一个或多个选自以下的基团取代：卤素(例如 F、Cl、Br、I)、羟基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和硫代烷基。

“卤代烷基”基团指被一个或多个卤原子，例如 F、Cl、Br 或 I 取代的如以所定义的烷基基团。“卤素”指元素周期表第 VII 族元素，例如 F、Cl、Br 或 I。

“芳基”基团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，其可以是未取代或者被一个或多个选自以下的基团取代：卤素(例如 F、Cl、Br、I)、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为苯基、萘基、吡喃基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基等。

“羟基”基团指 OH 基团。“烯基”基团指具有至少一个碳碳双键的基团。

“芳基烷基”基团指与芳基连接的烷基，其中烷基和芳基如以上所定义。芳基烷基的一个实例为苄基。

在一个实施方案中，本发明涉及前药的类似物的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及其衍生物的应用。在另一个实施方案

中，本发明涉及其异构体的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及其代谢物的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及其药学可接受的盐的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及其药品的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及其水合物的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及其 N-氧化物的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及其多晶型物的应用。在另一个实施方案中，本发明涉及其晶体的应用。

在另一个实施方案中，本发明涉及本发明的 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物或 N-氧化物、多晶型物或晶体的任意组合的应用。

如本文所定义，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。

在一个实施方案中，本发明包括该 SARM 前药的多种旋光异构体的应用。本领域技术人员应理解，本发明的 SARM 前药包含至少一个手性中心。因此，本发明的方法中所用的 SARM 前药可以以旋光或外消旋形式存在或分离。一些前药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，该 SARM 前药为纯(R)-异构体。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为纯(S)-异构体。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为(R)和(S)异构体的混合物。在另一个实施方案中，该 SARM 前药为包含等量(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)。

本发明包括氨基取代前药与有机和无机酸，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前药的氨基取代基

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类前药而从其制备。另外，该酚类前药的酯可以用脂族和芳族羧酸，例如乙酸和苯甲酸酯制备。

本发明还包括 SARM 前药的衍生物。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 前药的水合物。术语“水合物”包括但不限于半水合物、一水合物、二水合物、三水合物等。

本发明还包括 SARM 前药的代谢物。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。

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

本发明进一步包括 SARM 前药的晶体。此外，本发明提供 SARM 前药的多晶型物。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。

在一个实施方案中，当描述原子时，“适宜的”指具有在所示位置上适宜的键合活性的原子。在另一个实施方案中，“适宜的”指空间上的可及原子。在另一个实施方案中，“适宜的”指可以缀合而不损害该化学基团的生物活性(例如被水解的能力)的原子。在另一个实施方案中，“适宜的”指任何应被化学技术人员理解的该术语的其它定义。每种可能代表本发明的一个单独实施方案。

选择性雄激素受体调节剂前药的生物活性

SARM 化合物是一类新的雄激素受体靶向活性剂，已表明其可用于：a) 男性避孕；b) 治疗多种激素相关病症，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、肌肉缺失症、骨质减少、骨质疏松、良性前列腺增生、情绪和认知改变和前列腺癌；c) 治疗与女性雄激素减少(ADIF)有关的病症，例如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、肌肉缺失症、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖、子宫内膜异位症、乳癌、子宫癌和卵巢癌；d) 治疗和/或预防急性和/或慢性肌肉消瘦症；e) 预防和/或治疗干眼症；f) 口服雄激素替代治疗；g) 降低前列腺癌的发病率，阻止前列腺癌或导致前列腺癌消退；和/或 h) 诱导癌细胞凋亡。此部分描述前药衍生的母体 SARM 化合物的性质。在一个实施方案中，将该前药设计成在个体中被生物学处理以得到母体 SARM 化合物或另一具有 AR 结合活性的 SARM 化合物。

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，它们被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，并且信号配体必须进入细胞来激活它们；因此这些信号分子必须足够小和疏水，以扩散穿过细胞的质膜。

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

除了与受体结合的配体之外，还可以阻断受体以防止配体结合。当物质与受体结合时，物质的三维结构以球和槽的构型适合由受体三维结构形成的空间。球与槽适合得越好，其保持越紧密。这种现象称为亲合力。如果物质的亲合力大于原始的激素，它将与激素竞争并更频繁地与结合部位结合。一旦结合，信号可以通过受体送达细胞

内，导致细胞以某种方式应答。这称为激活。一旦激活，则激活的受体直接调节特定基因的转录。但是该物质和受体可能具有某些除亲和力之外的属性，以激活细胞。物质的原子和受体的原子之间的化学键可能形成。在某些情况下，这导致受体构型改变，从而足以启动激活过程(称为信号转导)。

在一个实施方案中，本发明涉及作为激动剂化合物的 SARM 化合物的前药。受体激动剂为结合受体并将它们激活的物质。因此，在一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物用于与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度亲和力。在另一个实施方案中，该激动剂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甾族化合物的激动和合成代谢活性的 SARM 化合物的前药。

在另一个实施方案中，本发明涉及作为拮抗剂化合物的 SARM 化合物的前药。受体拮抗剂是结合受体并使其失活的物质。因此，在一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物与类固醇激素受体结合并使其失活。在一个实施方案中，本发明的拮抗剂化合物是与雄激素受体结合的拮抗剂。在另一个实施方案中，该化合物对雄激素受体具有高亲和力。

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

确定本发明的母体 SARM 化合物是 AR 激动剂还是拮抗剂的测定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测定重量而监测 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母体 SARM 化合物抑制含 AR 组织生长的能力来确定。

如实施例 3-6 所示, SARM 化合物刺激 AR 并具有选择性合成代谢活性, 且在某些情况下具有促雄性活性。因此, 给予在个体中转化成 SARM 化合物的 SARM 前药是治疗本文公开的病症的一种有效策略。

本发明的化合物可逆或不可逆地结合 AR。在一个实施方案中, AR 为哺乳动物的 AR。在另一个实施方案中, AR 为人的 AR。在一个实施方案中, 该 SARM 化合物可逆地与哺乳动物, 例如人的 AR 结合。在一个实施方案中, 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。

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使得雄激素受体烷基化(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, 并因而不能被类固醇, 如内源性配体 DHT 和睾酮替代。“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, 并从而阻止它们正确的功能。烷基化基团是与细胞组分中的亲核基团相互作用的亲电子基团。

根据本发明的一个实施方案, 提供了通过使受体与 SARM 前药和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、多晶型物、晶体或它们的任意组合在有效地导致该 SARM 前药与雄激素受体结合的条件下接触而使本发明的 SARM 化合物与雄激素受体结合的方法。SARM 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。

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，例如性腺机能减退、肌肉缺失症、红细胞生成、骨质疏松和任何其它确定的取决于低雄激素(例如睾酮)水平的病症。

在另一个实施方案中，本发明提供一种诱导癌细胞凋亡的方法，所述方法包括使细胞与有效地诱导所述癌细胞凋亡的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体和它们的任意组合接触的步骤。

如本文所定义，“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。

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个体中，并使该 SARM 化合物与雄激素受体在体内接触。

在一个实施方案中，“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。在另一个实施方案中，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。

在一个实施方案中，“BPH (良性前列腺增生)”是前列腺的非恶性增大，为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，包括需要时开始排尿困难以及因不能从膀胱中排空尿液而阻止尿流的困难，该病症称为溢出性尿失禁，其可导致尿路梗阻和排尿失败。

术语“抑郁”指涉及身体、心情和思想的疾病，其影响人的吃饭、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。

在一个实施方案中，术语“脱发”在医学上称为秃头症，指常见形式的男性模式的秃顶。秃顶一般开始于头皮上的片秃，有时发展成完全秃顶，甚至丧失体毛。脱发影响男性和女性。

“贫血”指红细胞数小于正常值或血液中血红蛋白数小于正常值的病症。因此血液携带氧的能力降低。患贫血的人可能感觉容易劳累和疲劳，面目苍白，出现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。如本文所考虑，本发明的 SARM 化合物用于预防和/或治疗任一种或多种上述贫血形式。

“肥胖”指大大超过正常体重的状态。通常，如果一个人比其理想体重高出 20%，则认为他肥胖。在一个实施方案中，肥胖被定义为身体质量指数(BMI)为 30 或以上。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”包括任何一种上述肥胖相关病症和疾病。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相关病症和疾病。

选择性雄激素受体调节剂：

在一个实施方案中，本发明的SARM化合物是一类新的表现出促雄性或抗促雄性和合成代谢活性的AR靶向活性剂。在另一个实施方案中，本发明的SARM化合物是AR的一类新的非甾族配体。

在另一个实施方案中，可以将本发明的SARM化合物根据它们的生物活性分成亚组。例如，一些SARM化合物对肌肉或骨具有激动作用，而其它SARM化合物具有拮抗作用。

AR为配体激活的转录调节蛋白，其通过它的内源性雄激素(男性性激素)活性来介导男性性发育和功能的诱导。雄激素(例如DHT和睾酮)是在体内通过睾丸和肾上腺皮质产生的甾族化合物。因此，在一个实施方案中，SARM与先前已知的AR配体的不同在于SARM是非甾族化合物。

在一个实施方案中，受体激动剂是与受体结合并将其激活的物质。在一个实施方案中，受体部分激动剂是与受体结合并将其部分激活的物质。在一个实施方案中，受体拮抗剂是与受体结合并使其失活的物质。在一个实施方案中，本发明的SARM化合物具

有组织选择性作用，其中一种活性剂取决于组织可以是激动剂、部分激动剂和/或拮抗剂。例如，该 SARM 化合物可以刺激肌肉组织，并同时抑制前列腺组织。在一个实施方案中，本发明的 SARM 是 AR 激动剂。在另一个实施方案中，该 SARM 是 AR 拮抗剂。确定本发明的母体 SARM 化合物是 AR 激动剂还是拮抗剂的测定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测定重量而监测 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母体 SARM 化合物抑制含 AR 组织生长的能力来确定。

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，这些化合物用作睾酮和/或二氢睾酮(DHT)对 AR 的竞争性抑制剂，以阻止天然雄激素的激动作用。每类 SARM 代表本发明的一个单独实施方案。

在一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物可逆地结合 AR。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物不可逆地结合 AR。在一个实施方案中，本发明的化合物可以含有使得 AR 烷基化的官能团(亲合力标记物)。因此，在这种情况下，该化合物不可逆地结合受体，并因此不能被类固醇，例如内源性配体 DHT 和睾酮替代。

在本发明的一个实施方案中，将 SARM 化合物给予个体。在另一个实施方案中，给予 SARM 的类似物。在另一个实施方案中，给予 SARM 的衍生物。在另一个实施方案中，给予 SARM 的异构体。在另一个实施方案中，给予 SARM 的代谢物。在另一个实施方案中，给予 SARM 的药学可接受的盐。在另一个实施方案中，给予 SARM 的药品。在另一个实施方案中，给予 SARM 的水合物。在另一个实施方案中，给予 SARM 的 N-氧化物。在另一个实施方

案中，本发明的方法包括给予 SARM 的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物或 N-氧化物的任意组合。每种可能代表本发明的一个单独实施方案。

在一个实施方案中，术语“异构体”指旋光异构体。在另一个实施方案中，“异构体”指类似物。在另一个实施方案中，“异构体”指结构异构体。在另一个实施方案中，“异构体”指结构类似物。在另一个实施方案中，“异构体”指构象异构体。在另一个实施方案中，“异构体”指构象类似物。在另一个实施方案中，“异构体”指本领域中已知的任何其它类型的异构体。每类异构体代表本发明的一个单独实施方案。

在另一个实施方案中，本发明包括 SARM 化合物的旋光异构体的应用。本领域技术人员应理解，本发明的 SARM 包含至少一个手性中心。因此，在本发明的方法中使用的 SARM 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。应理解，本发明包括任何外消旋、旋光、多晶型或立体异构形式或者它们的混合物，这些形式具有用于治疗本文所述的雄激素相关病症的性质。在一个实施方案中，该 SARM 是纯(R)-异构体。在另一个实施方案中，该 SARM 为纯(S)-异构体。在另一个实施方案中，该 SARM 为(R)和(S)异构体的混合物。在另一个实施方案中，该 SARM 为包含等量(R)和(S)异构体的外消旋混合物。本领域技术人员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)。

在另一个实施方案中，本发明包括氨基取代前药与有机和无机酸，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前药的氨基取代基的 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。另外，该酚

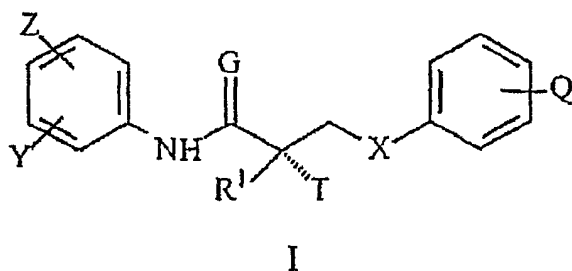
化合物的酯可以用脂族和芳族羧酸，例如乙酸和苯甲酸酯制备。

在另一个实施方案中，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，本发明还包括该 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。

在另一个实施方案中，本发明还包括该 SARM 化合物的代谢物。在一个实施方案中，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。

在一个实施方案中，本发明还包括该 SARM 化合物的药品。在一个实施方案中，术语“药品”意指适于药用的组合物(药物组合物)，如本文所定义。

在一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物为式 I 的结构表示的化合物：



其中

G 为 O 或 S;

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

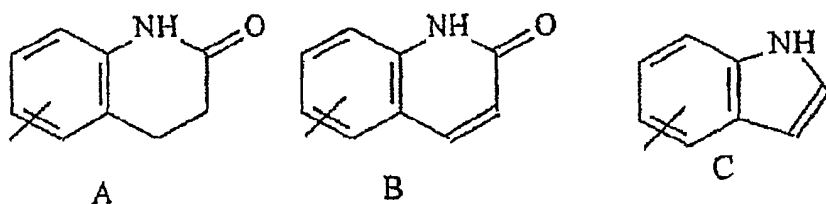
Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃;

Q 为烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、

NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO;

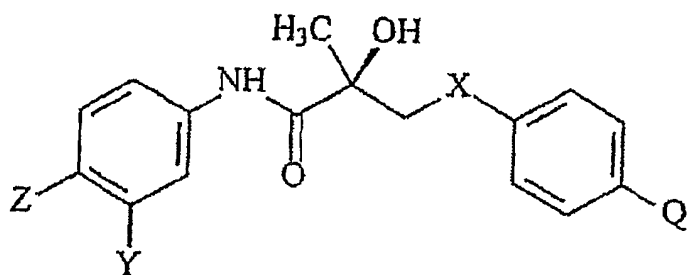
或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH; 且

R¹ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃。

在另一个实施方案中, 本发明的 SARM 化合物由式(II)的结构表示,



II

其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

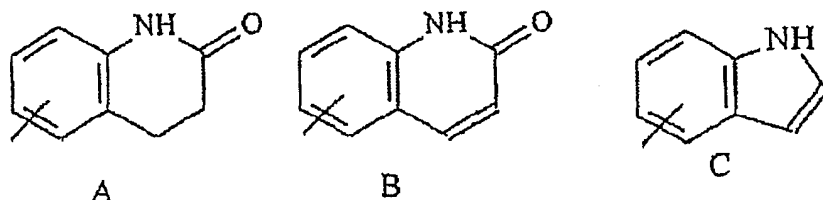
Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃;

Q 为烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OR、COR、

OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN 或 NCO;

或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



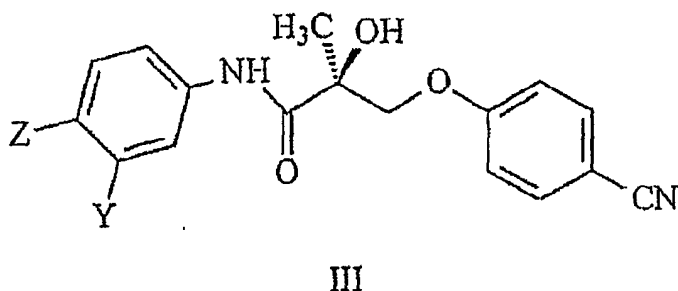
且 R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH。

在一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 II 的化合物, 其中 X 为 O。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 II 的化合物, 其中 Z 为 NO₂。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 II 的化合物, 其中 Z 为 CN。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 II 的化合物, 其中 Y 为 CF₃。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 II 的化合物, 其中 Q 为 NHCOCH₃。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 II 的化合物, 其中 Q 为 F。

在一个实施方案中, 式 II 的化合物中的取代基 R 为烷基基团。在另一个实施方案中, 取代基 R 为卤代烷基基团。在另一个实施方案中, 取代基 R 为二卤代烷基基团。在另一个实施方案中, 取代基 R 为三卤代烷基基团。在另一个实施方案中, 取代基 R 为 CH₂F 基团。在另一个实施方案中, 取代基 R 为 CHF₂ 基团。在另一个实施方案中, 取代基 R 为 CF₃ 基团。在另一个实施方案中, 取代基 R 为 CF₂CF₃ 基团。在另一个实施方案中, 取代基 R 为芳基基团。在另一个实施方案中, 取代基 R 为苯基基团。在另一个实施方案中, 取代基 R 为 F。在另一个实施方案中, 取代基 R 为 I。在另一个实施方案中, 取代基 R 为 Br。在另一个实施方案中, 取代基 R 为 Cl。在另一个实施方案中, 取代基 R 为烯基基团。在另一个实施

方案中, 取代基 R 为 OH 基团。每种取代基代表本发明的一个单独实施方案。

在另一个实施方案中, 本发明的 SARM 化合物为式 III 的结构表示的化合物



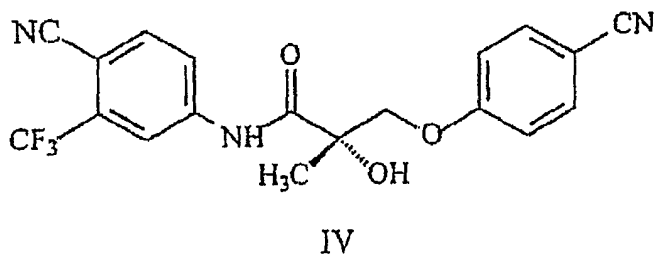
其中

Z 为 NO₂、CN、COR 或 CONHR; 且

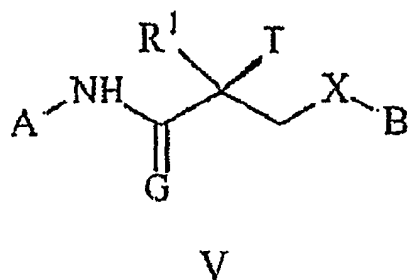
Y 为 I、CF₃、Br、Cl 或 SnR₃。

在一个实施方案中, 化合物(III)中的 Z 为 NO₂。在另一个实施方案中, 化合物(III)中的 Z 为 CN。在另一个实施方案中, 化合物(II)中的 Y 为 CF₃。在另一个实施方案中, 化合物(III)中的 Q 为 CN。

在另一个实施方案中, SARM 化合物为式 IV 的结构表示的化合物:



在另一个实施方案中, 本发明的 SARM 化合物为式 V 的结构表示的化合物:



其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

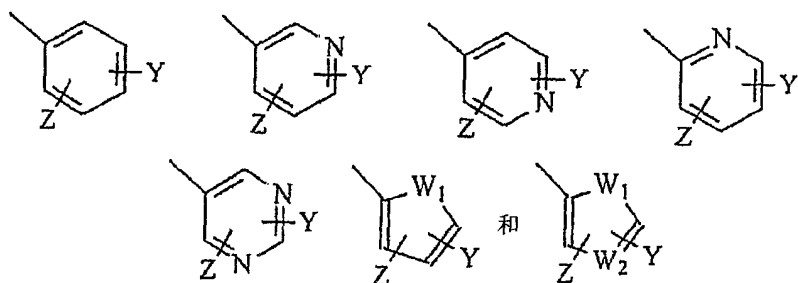
G 为 O 或 S;

R¹ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃;

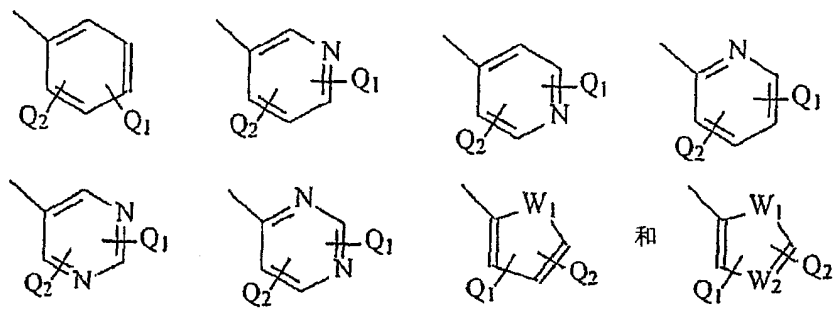
T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

A 为选自以下的环:



B 为选自以下的环:

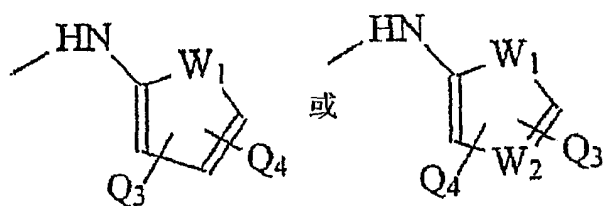


其中 A 和 B 不同时为苯环;

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

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

Q_1 和 Q_2 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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、SCN、NCS、OCN、NCO、



Q_3 和 Q_4 彼此独立地为氢、烷基、F、I、Br、Cl、 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、SCN、NCS、OCN 或 NCO;

W_1 为 O、NH、NR、NO 或 S; 且

W_2 为 N 或 NO。

在一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 V 的化合物, 其中 X 为 O。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 V 的化合物, 其中 G 为 O。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 V 的化合物, 其中 T 为 OH。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 V 的化合物, 其中 R^1 为 CH_3 。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 V 的化合物, 其中 Z 为 NO_2 。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 V 的化合物, 其中 Z 为 CN。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 V 的化合物, 其中 Y 为 CF_3 。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 V 的化合物, 其中 Q_1 为

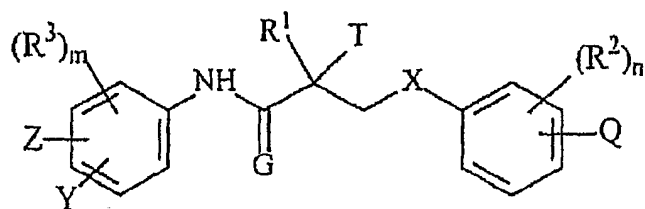
NHCOCH₃。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 V 的化合物，其中 Q₁ 为 F。

在一个实施方案中，取代基 Z 和 Y 可以在带有这些取代基的环(下文“A 环”)的任何位置。在一个实施方案中，取代基 Z 在 A 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Y 在 A 环的间位。在另一个实施方案中，取代基 Z 在 A 环的对位，而取代基 Y 在 A 环的间位。

在一个实施方案中，取代基 Q₁ 和 Q₂ 可以在带有这些取代基的环(下文“B 环”)的任何位置。在一个实施方案中，取代基 Q₁ 在 B 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Q₂ 为 H。在另一个实施方案中，取代基 Q₁ 在 B 环的对位，而取代基 Q₂ 为 H。在另一个实施方案中，取代基 Q₁ 为 NHCOCH₃ 且在 B 环的对位，而取代基 Q₂ 为 H。

以上各变量的各个取代基代表本发明的一个单独实施方案。另外，关于以上各取代基的上述列举的各个位置代表本发明的一个单独实施方案。

在另一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物为式 VI 的结构表示的化合物：



VI

其中

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 为 O 或 S;

T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

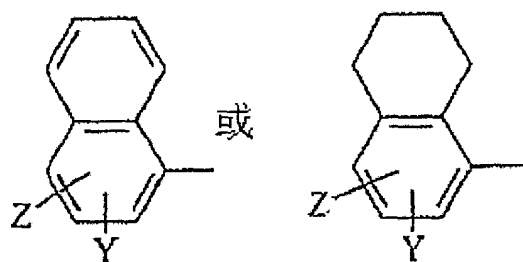
R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH;

R^1 为 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 ;

R^2 为 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH、CN、 NO_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、烷基、芳基烷基、OR、 NH_2 、NHR、 NR_2 、SR、SCN、NCS、OCN、NCO;

R^3 为 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 或 SnR_3 ;

或者 R_3 与其连接的苯环一起形成以下结构表示的稠环系统:

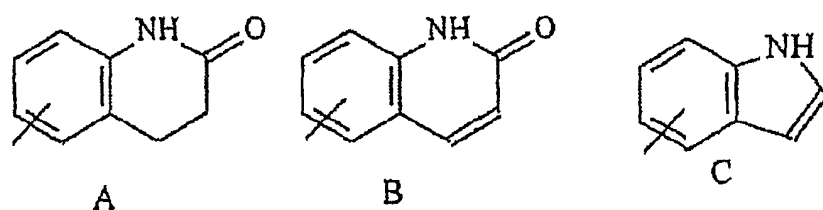


Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ;

Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、 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 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR;

或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



n 为 1、2、3 或 4 的整数; 且

m 为 1、2 或 3 的整数。

在一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 VI 的化合物，其中 X 为 O。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 VI 的化合物，其中 G 为 O。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 VI 的化合物，其中 Z 为 NO₂。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 VI 的化合物，其中 Z 为 CN。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 VI 的化合物，其中 Y 为 CF₃。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 VI 的化合物，其中 Q 为 NHCOCH₃。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 VI 的化合物，其中 Q 为 F。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 VI 的化合物，其中 T 为 OH。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 VI 的化合物，其中 R¹ 为 CH₃。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 VI 的化合物，其中 Q 为 F，而 R² 为 CH₃。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 VI 的化合物，其中 Q 为 F，而 R² 为 Cl。

在一个实施方案中，取代基 Z、Y 和 R₃ 可以在带有这些取代基的环(下文“A 环”)的任何位置。在一个实施方案中，取代基 Z 在 A 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Y 在 A 环的间位。在另一个实施方案中，取代基 Z 在 A 环的对位，而取代基 Y 在 A 环的间位。

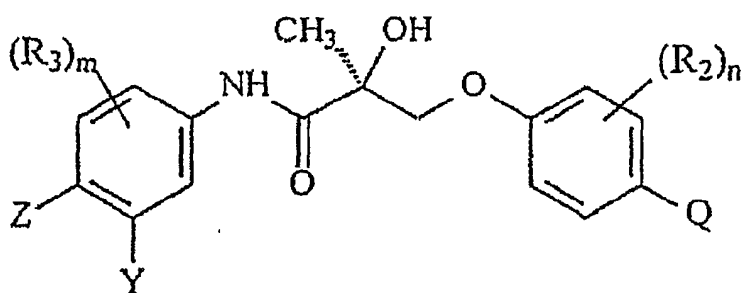
在一个实施方案中，取代基 Q 和 R₂ 可以在带有这些取代基的环(下文“B 环”)的任何位置。在一个实施方案中，取代基 Q 在 B 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Q 在 B 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Q 为 NHCOCH₃ 且在 B 环的对位。

在一个实施方案中，当整数 m 和 n 为大于 1 的整数时，取代基 R² 和 R³ 不限于一种特定的取代基，并可以是如上所列的取代基的任意组合。

以上各变量的各个取代基代表本发明的一个单独实施方案。另

外，以上各取代基的上述列举的各个位置代表本发明的一个单独实施方案。另外，以上各整数的上述列举的各个数字代表本发明的一个单独实施方案。

在另一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物为由式 VII 的结构表示的化合物：



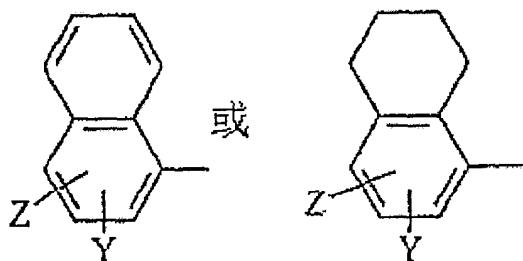
VII

其中

R^2 为 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH、CN、 NO_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、烷基、芳基烷基、OR、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 或 SR；

R^3 为 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 或 SnR_3 ；

或者 R_3 与其连接的苯环一起形成以下结构之一表示的稠环系统：



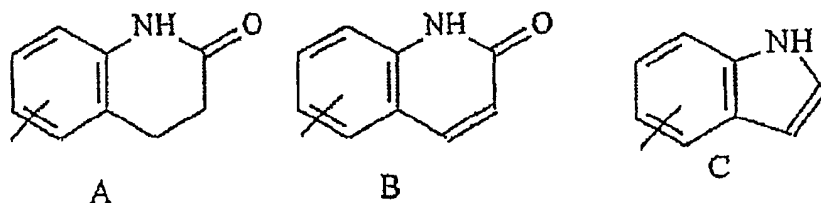
R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ;

Q 为 H、烷基、F、I、Br、Cl、 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 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR;

或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



n 为 1-4 的整数; 且

m 为 1-3 的整数。

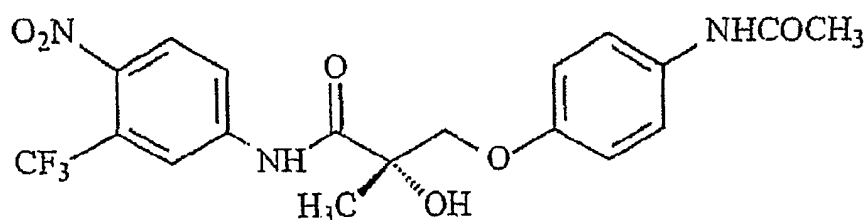
在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 VII 的化合物, 其中 Z 为 NO。在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 VII 的化合物, 其中 Z 为 CN。在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 VII 的化合物, 其中 Y 为 CF_3 。在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 VII 的化合物, 其中 Q 为 NHCOCH_3 。在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 VII 的化合物, 其中 Q 为 F。在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 VII 的化合物, 其中 Q 为 F, 而 R^2 为 CH_3 。在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 VII 的化合物, 其中 Q 为 F, 而 R^2 为 Cl。

在一个实施方案中, 取代基 Z、Y 和 R^3 可以在 A 环的任何位置, 而在一个实施方案中, 取代基 Q 和 R^2 可以在 B 环的任何位置, 如以上关于化合物 VI 所述。另外, 如上述, 当整数 m 和 n 为大于 1 的整数时, 取代基 R^2 和 R^3 不限于一种特定的取代基, 并可以是如上所列的取代基的任意组合。

以上各变量的各个取代基代表本发明的一个单独实施方案。另

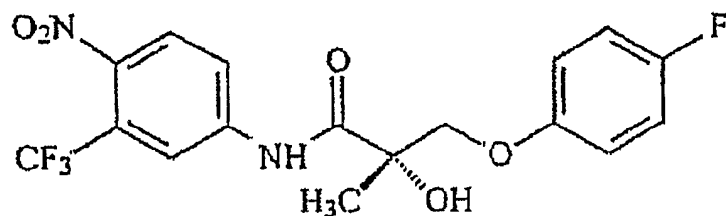
外，以上各取代基的上述列举的各个位置代表本发明的一个单独实施方案。另外，以上各整数的上述列举的各个数字代表本发明的一个单独实施方案。

在另一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物为式 VIII 的结构表示的化合物，



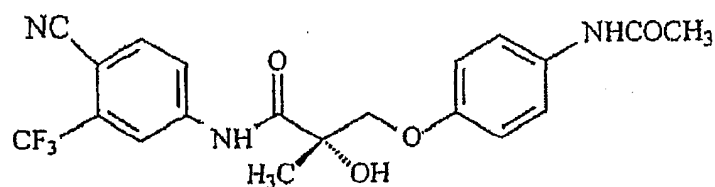
VIII

在另一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物为式 IX 的结构表示的化合物，



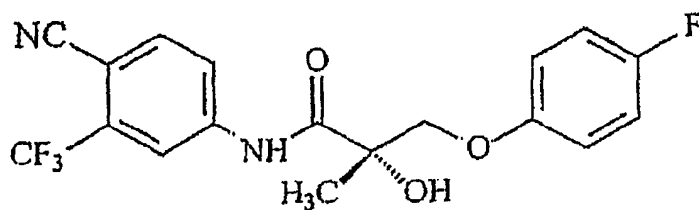
IX

在另一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物为式 X 的结构表示的化合物，



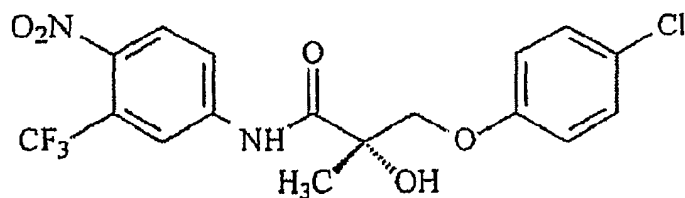
X

在另一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物为式 XI 的结构表示的化合物，



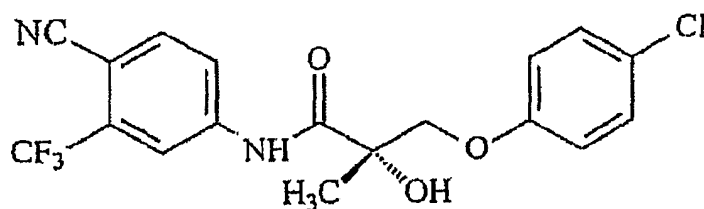
XI

在另一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物为式 XII 的结构表示的化合物，



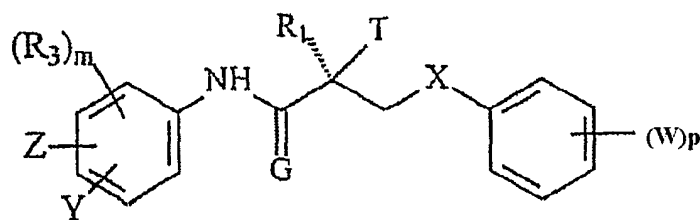
XII

在另一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物为式 XIII 的结构表示的化合物，



XIII

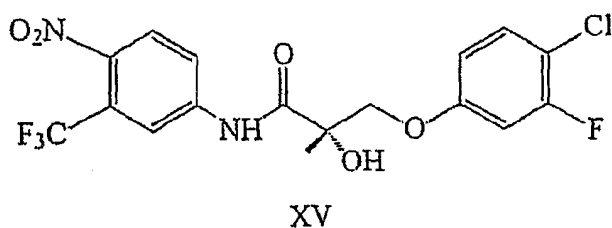
在另一个实施方案中，SARM 化合物为式 XIV 的结构表示的化合物，



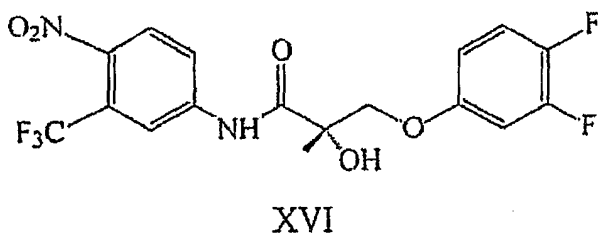
XIV

在一个实施方案中, p 为 2。在另一个实施方案中, p 为 3。在另一个实施方案中, p 为 4。在另一个实施方案中, p 为 5。其余的取代基如以上关于式 VI 所定义。

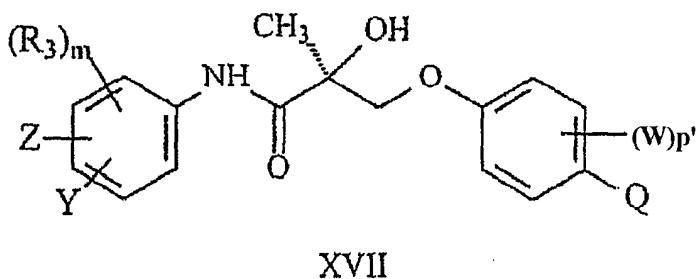
在另一个实施方案中, SARM 化合物为式 XV 的结构表示的化合物:



在另一个实施方案中, SARM 化合物为式 XVI 的结构表示的化合物:



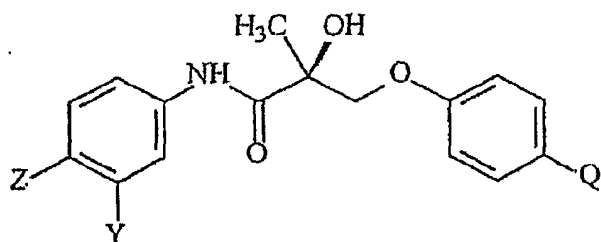
在另一个实施方案中, SARM 化合物为式 XVII 的结构表示的化合物:



在另一个实施方案中, p 为 1。在一个实施方案中, p 为 2。在另一个实施方案中, p 为 3。在另一个实施方案中, p 为 4。其余的取代基如以上关于式 VII 所定义。

在另一个实施方案中, SARM 化合物为式 XVIII 的结构表示的

化合物:



XVIII

在一个实施方案中, 该 SARM 为式 XVIII 的化合物, 其中 Q 为乙酰氨基(NHCOCH₃)。在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 XVIII 的化合物, 其中 Q 为三氟乙酰氨基(NHCOCF₃)。

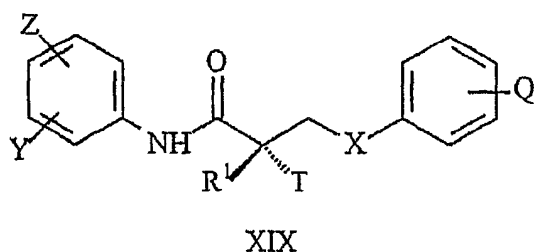
在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 XVIII 的化合物, 其中 Z 为 NO₂。在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 XVIII 的化合物, 其中 Z 为 CN。在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 XVIII 的化合物, 其中 Z 为 COR。在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 XVIII 的化合物, 其中 Z 为 CONHR。

在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 XVIII 的化合物, 其中 Y 为 CF₃。在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 XVIII 的化合物, 其中 Y 为 I。在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 XVIII 的化合物, 其中 Y 为 Br。在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 XVIII 的化合物, 其中 Y 为 Cl。在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 XVIII 的化合物, 其中 Y 为 SnR₃。

在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 XVIII 的化合物, 其中 R 为烷基基团。在另一个实施方案中, 该 SARM 为式 XVIII 的化合物, 其中 R 为 OH。

以上各变量的各个取代基代表本发明的一个单独实施方案。另外, 以上各取代基的上述列举的各个位置代表本发明的一个单独实施方案。

在另一个实施方案中, SARM 化合物为式 XIX 的结构表示的化合物:



其中

X 为 O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

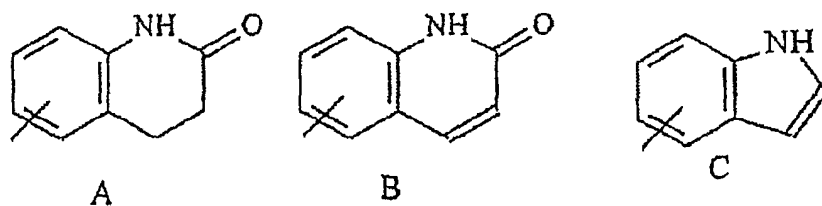
T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃;

Q 为烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR;

或者 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH; 且

R¹ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃。

以上各变量的各个取代基代表本发明的一个单独实施方案。另外, 以上各取代基的上述列举的各个位置代表本发明的一个单独实施方案。

在一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 X 为 O。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 X 为键。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 X 为 CH₂。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 X 为 NH。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 X 为 Se。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 X 为 PR。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 X 为 NO。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 X 为 NR。

在一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 G 为 O。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 G 为 S。

在一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 T 为 OH。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 T 为 OR。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 T 为 NHCOCH₃。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 T 为 NHCOR。

在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Z 为 NO₂。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Z 为 CN。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Z 为 COOH。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Z 为 COR。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Z 为 NHCOR。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Z 为 CONHR。

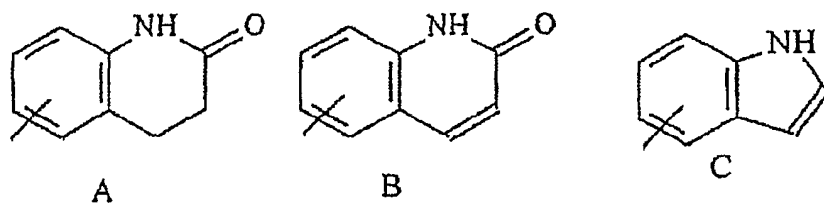
在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，

其中 Y 为 CF_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Y 为 F。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Y 为 I。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Y 为 Br。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Y 为 Cl。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Y 为 CN。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Y 为 CR_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Y 为 SnR_3 。

在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCOCH_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 F。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为烷基。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 I。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 Br。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 Cl。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 CF_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 CN。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 CR_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 SnR_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NR_2 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCOCF_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCOR 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 Q 为 NHCONHR 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一

的化合物,其中 Q 为 NHCOOR 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 OCONHR 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 CONHR 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 NHCSCH_3 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 NHCSCF_3 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 NHCSR 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 NHSO_2CH_3 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 NHSO_2R 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 OR 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 COR 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 OCOR 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 OSO_2R 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 SO_2R 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 SR 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 SCN 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 NCS 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 OCN 。在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 为 NCO 。

在另一个实施方案中,该 SARM 化合物为上式之一的化合物,其中 Q 与其连接的苯环一起为结构 A、B 或 C 表示的稠环系统:



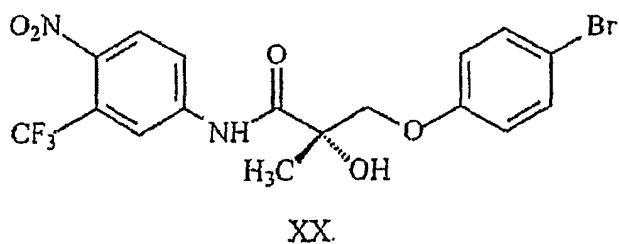
在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为烷基。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为卤代烷基。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为二卤代烷基。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为三卤代烷基。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 CH_2F 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 CHF_2 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 CF_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 CF_2F_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为芳基。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为苯基。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 F。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 I。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 Br。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 Cl。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为烯基。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R 为 OH。

在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R^1 为 CH_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R^1 为 CH_2F 。在另一个实施方案中，该 SARM

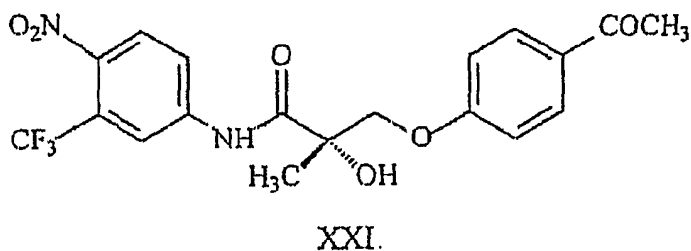
化合物为上式之一的化合物，其中 R^1 为 CHF_2 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R^1 为 CF_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R^1 为 CH_2CH_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为上式之一的化合物，其中 R^1 为 CF_2CF_3 。

对于每一上式的 X、Y、Z、G、T、Q、R 和 R^1 各自的各个取代基代表本发明的一个单独实施方案。另外，以上各取代基的上述列举的各个位置代表本发明的一个单独实施方案。另外，以上各整数的上述列举的各个数字代表本发明的一个单独实施方案。

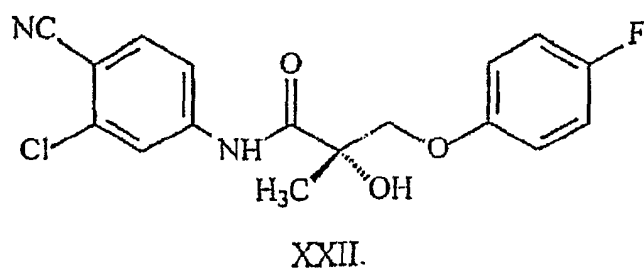
在另一个实施方案中，SARM 化合物为式 XX 的结构表示的化合物：



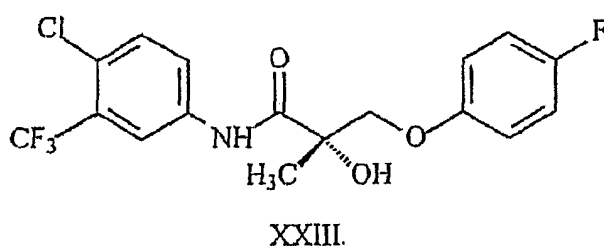
在另一个实施方案中，SARM 化合物为式 XXI 的结构表示的化合物：



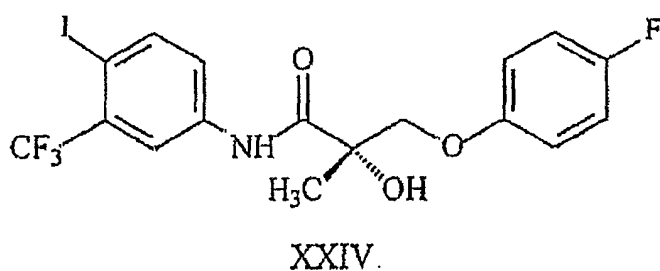
在另一个实施方案中，SARM 化合物为式 XXII 的结构表示的化合物：



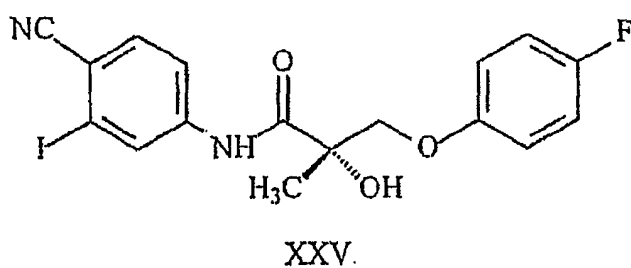
在另一个实施方案中, SARM 化合物为式 XXIII 的结构表示的化合物:



在另一个实施方案中, SARM 化合物为式 XXIV 的结构表示的化合物:

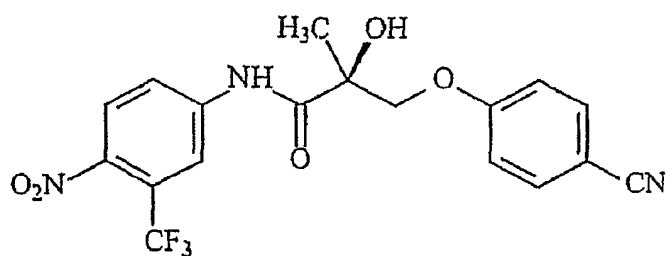


在另一个实施方案中, SARM 化合物为式 XXV 的结构表示的化合物:



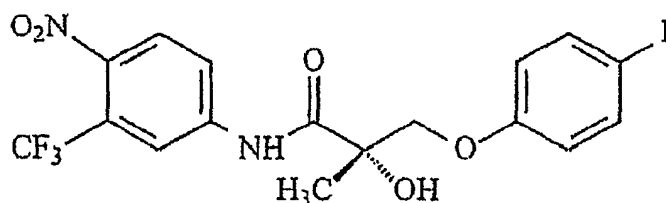
在另一个实施方案中, SARM 化合物为式(XXVI)的结构表示

的化合物:



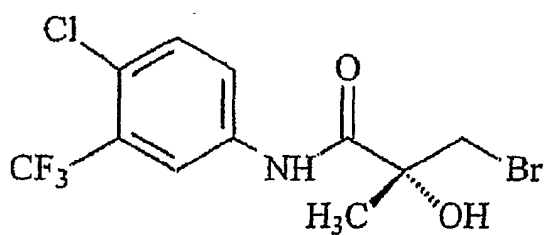
XXVI

在另一个实施方案中, SARM 化合物为式(XXVII)的结构表示的化合物:



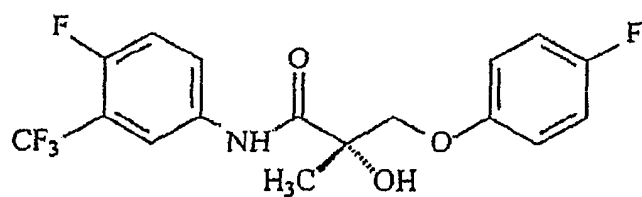
XXVII

在另一个实施方案中, SARM 化合物为式(XXVIII)的结构表示的化合物:



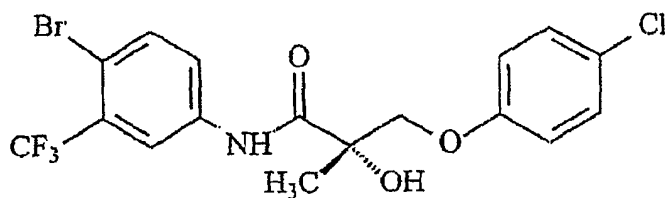
XXVIII

在另一个实施方案中, SARM 化合物为式(XXIX)的结构表示的化合物:



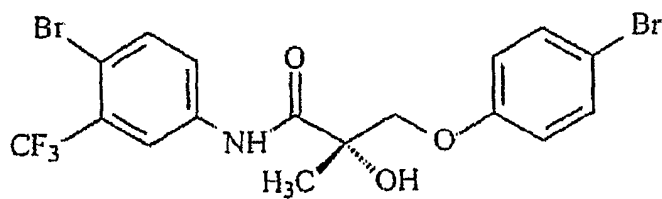
XXIX

在另一个实施方案中，SARM 化合物为式(XXX)的结构表示的化合物：



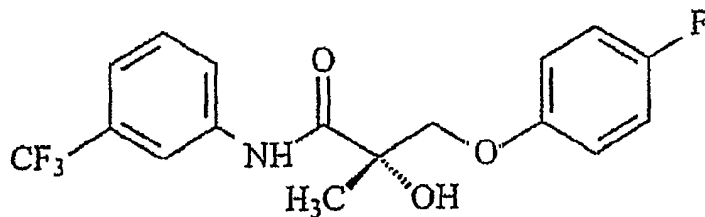
XXX

在另一个实施方案中，SARM 化合物为式(XXXI)的结构表示的化合物：



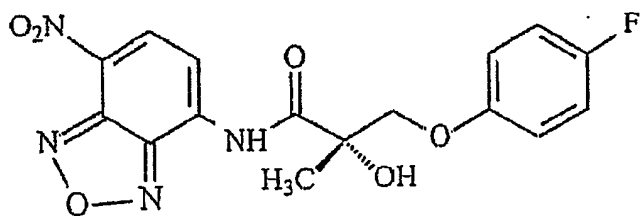
XXXI

在另一个实施方案中，SARM 化合物为式(XXXII)的结构表示的化合物：



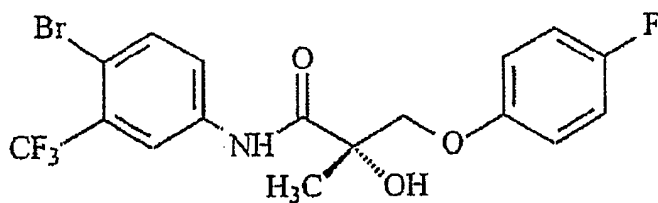
XXXII

在另一个实施方案中, SARM 化合物为式(XXXIII)的结构表示的化合物:



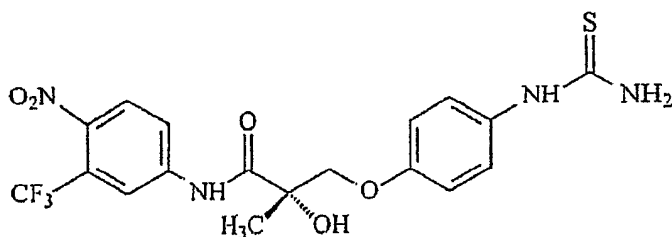
XXXIII

在另一个实施方案中, SARM 化合物为式(XXXIV)的结构表示的化合物:



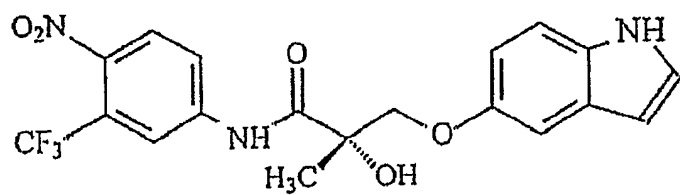
XXXIV

在另一个实施方案中, SARM 化合物为式(XXXV)的结构表示的化合物:



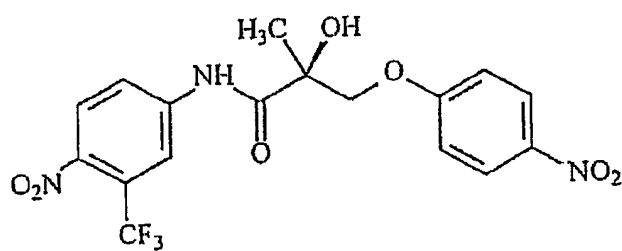
XXXV

在另一个实施方案中, SARM 化合物为式(XXXVI)的结构表示的化合物:



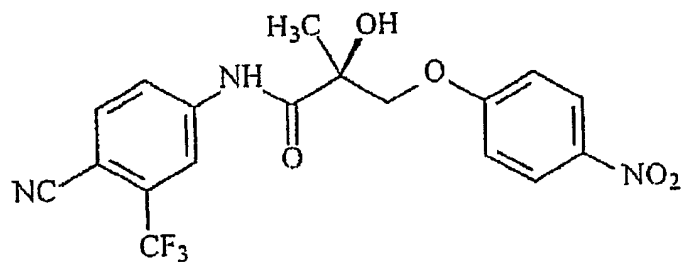
XXXVI

在另一个实施方案中，SARM 化合物为式(XXXVII)的结构表示的化合物：



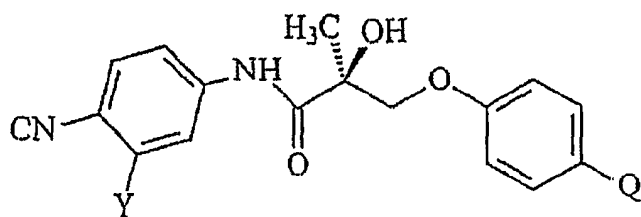
XXXVII

在另一个实施方案中，SARM 化合物为式(XXXVIII)的结构表示的化合物：



XXXVIII

在另一个实施方案中，SARM 化合物为式(XXXIX)的结构表示的化合物：

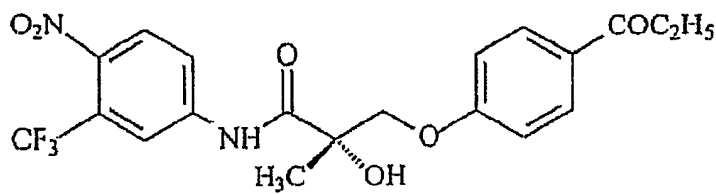


XXXIX

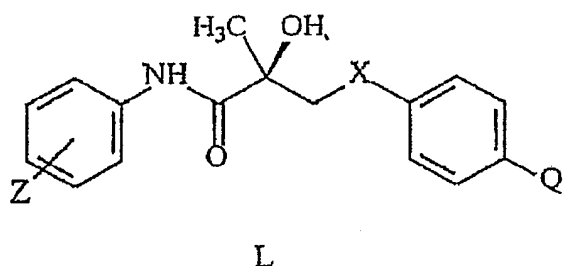
在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 XXIX 的化合物，其中 Q 为 F。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 XXIX 的化合物，其中 Q 为 Cl。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 XXIX 的化合物，其中 Q 为 Br。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 XXIX 的化合物，其中 Q 为 I。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 XXIX 的化合物，其中 Q 为 NHCOCH_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 XXIX 的化合物，其中 Q 为 NHCOCF_3 。

在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 XXIX 的化合物，其中 Y 为 I。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 XXIX 的化合物，其中 Y 为 CF_3 。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 XXIX 的化合物，其中 Y 为 Br。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 XXIX 的化合物，其中 Y 为 Cl。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 XXIX 的化合物，其中 Y 为 SnR_3 。式 XXIX 的 Y 和 Q 各自的各个取代基代表式 XXIX 的一个单独实施方案。

在另一个实施方案中，SARM 化合物为式(XL)的结构表示的化合物：



在另一个实施方案中, SARM 化合物为式(L)的结构代表的化合物:

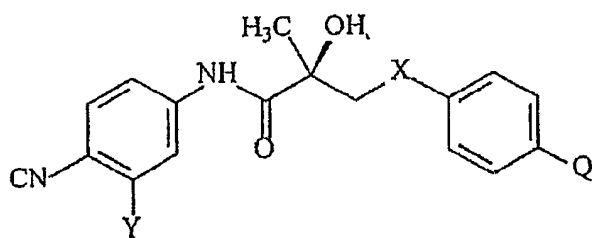


在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 L 的化合物, 其中 Q 为 F。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 L 的化合物, 其中 Q 为 Cl。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 L 的化合物, 其中 Q 为 Br。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 L 的化合物, 其中 Q 为 I。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 L 的化合物, 其中 Q 为 NHCOCH₃。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 L 的化合物, 其中 Q 为 NHCOCF₃。

在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 L 的化合物, 其中 Z 为 NO₂。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 L 的化合物, 其中 Z 为 CN。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 L 的化合物, 其中 Z 为 COOH。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 L 的化合物, 其中 Z 为 COR。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 L 的化合物, 其中 Z 为 NHCOR。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 L 的化合物, 其中 Z 为 CONHR。式 L 的 Z 和 Q 各自的各个取代基代表式 L 的一个单独实施方案。

在另一个实施方案中, SARM 化合物为式(LI)的结构表示的化

合物:

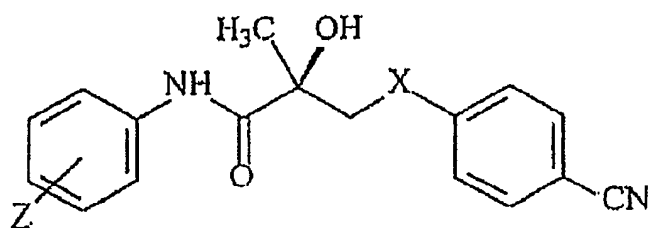


LI

在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 LI 的化合物, 其中 Q 为 F。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 LI 的化合物, 其中 Q 为 Cl。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 LI 的化合物, 其中 Q 为 Br。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 LI 的化合物, 其中 Q 为 I。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 LI 的化合物, 其中 Q 为 NHCOCH₃。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 LI 的化合物, 其中 Q 为 NHCOCF₃。

在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 LI 的化合物, 其中 Y 为 I。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 LI 的化合物, 其中 Y 为 CF₃。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 LI 的化合物, 其中 Y 为 Br。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 LI 的化合物, 其中 Y 为 Cl。在另一个实施方案中, 该 SARM 化合物为式 LI 的化合物, 其中 Y 为 SnR₃。式 LI 的 Y 和 Q 各自的各个取代基代表式 LI 的一个单独实施方案。

在另一个实施方案中, SARM 化合物为式(LII)的结构表示的化合物:



LII

在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 LII 的化合物，其中 Z 为 NO₂。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 LII 的化合物，其中 Z 为 CN。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 LII 的化合物，其中 Z 为 COOH。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 LII 的化合物，其中 Z 为 COR。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 LII 的化合物，其中 Z 为 NHCOR。在另一个实施方案中，该 SARM 化合物为式 LII 的化合物，其中 Z 为 CONHR。式 LII 的 Z 和 Q 各自的各个取代基代表式 LII 的一个单独实施方案。

在一个实施方案中，“烷基”基团指饱和脂族烃，其包括直链、支链和环状烷基基团。在一个实施方案中，该烷基基团具有 1-12 个碳。在另一个实施方案中，该烷基基团具有 1-7 个碳。在另一个实施方案中，该烷基基团具有 1-6 个碳。在另一个实施方案中，该烷基基团具有 1-4 个碳。该烷基基团可以是未取代或者被一个或多个选自以下的基团取代：F、Cl、Br、I、羟基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和硫代烷基。

在一个实施方案中，“烯基”基团指不饱和烃，其包括具有一个或多个双键的直链、支链和环状基团。烯基基团可以具有一个双键、二个双键、三个双键等。烯基基团的实例为乙烯基、丙烯基、丁烯基、环己烯基等。烯基基团可以是未取代或被一个或多

个选自以下的基团取代：F、I、Br、Cl、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。

在一个实施方案中，“卤代烷基”基团指被一个或多个卤原子，例如 F、Cl、Br 或 I 取代的如上所定义的烷基。

在一个实施方案中，“芳基”基团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，其可以是未取代或者被一个或多个选自以下的基团取代：F、Cl、Br、I、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为苯基、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、异噻唑基等。

在一个实施方案中，“羟基”基团指 OH 基团。“烯基”基团指具有一个碳碳双键的基团。在一个实施方案中，卤素基团指 F、Cl、Br 或 I。

在一个实施方案中，“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所定义。芳基烷基的一个实例为苄基。

药物组合物

在一个实施方案中，“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在一起。在一个实施方案中，“治疗有效量”指对于给定的病症和给药方案，提供疗效的量。

含有 SARM 活性剂的药物组合物可以通过本领域技术人员已知的任何方法，例如肠胃外、癌旁侧(paracancerally)、经粘膜、经皮、肌肉、静脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内、颅内、阴道内或肿瘤内给予个体。

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。适宜的固体口服制剂包括片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、小丸等。适宜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。

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、动脉内或肌肉内注射给予。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，并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，并因此被制成适于动脉内给予的形式。在另一个实施方案中，药物组合物经肌肉内给予，并因此被制成适于肌肉内给予的形式。

此外，在另一个实施方案中，药物组合物局部给予身体表面，并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 活性剂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。

此外，在另一个实施方案中，药物组合物作为栓剂，例如直肠栓剂或尿道栓剂给予。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 活性剂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。

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

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。

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

对于液体制剂,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。

胃肠外赋形剂(用于皮下、静脉内、动脉内或肌肉内注射)包括氯化钠溶液、林格氏葡萄糖、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,例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。

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(croscarmellose sodium)、聚乙烯吡咯烷酮、瓜耳胶、羟基乙酸淀粉钠)、各种 pH 和离子强度的缓冲剂(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(例如甘油、聚乙二醇)、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、苋醇、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 poloxamine)、包衣和成膜剂(如乙基纤维素、丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯)和/或助剂。

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。

在另一个实施方案中,药物组合物可以通过控释系统递送。例如,活性剂可以通过静脉输注、可植入的渗透泵、经皮药贴、脂质体或其它给药方式给予。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 的综述中被讨论(Science 249: 1527-1533 (1990))。

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。

本发明还包括涂有聚合物(例如泊洛沙姆或 poloxamine)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。

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。

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。为了胃肠外给药，将 SARM 活性剂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，与常规和适用于该目的的物质，例如增溶剂或其它辅剂一起转化。

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游离氨基形成),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。从游离羧基形成的盐也可以由无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁,以及有机碱如异丙胺、三甲胺、2-乙氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因等衍生而来。

为作医用, SARM 的盐应是药学可接受的盐。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。

如本文所用, 术语“给予”指使个体与本发明的 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, 本发明包括给予个体本发明的化合物。

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个体中, 并使该 SARM 化合物与雄激素受体在体内接触。

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。不过, 用于治疗 and/或预防骨相关疾病的方法也包括在本发明的范围内, 其包括将 SARM 化合物与一种或多种治疗活性剂联合给予。这些活性剂包括但不限于: 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活性剂、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。

因此, 在一个实施方案中, 本发明的方法包括将 SARM 化合

物与 LHRH 类似物联合给药。在另一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物与可逆性抗雄激素联合给药。在另一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物与抗雌激素联合给药。在另一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物与抗癌药联合给药。在另一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物与 5- α 还原酶抑制剂联合给药。在另一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物与芳香酶抑制剂联合给药。在另一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物与孕激素联合给药。在另一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物与通过其它核激素受体起作用的活性剂联合给药。在另一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物与选择性雌激素受体调节剂(SERM)联合给药。在另一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物与孕酮联合给药。在另一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物与雌激素联合给药。在另一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物与 PDE5 抑制剂联合给药。在另一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物与阿朴吗啡联合给药。在另一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物与双膦酸盐联合给药。在另一个实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物与一种或多种其它的 SARM 联合给药。

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，它们决不应被理解为是对本发明的宽保护范围的限制。

实验细节部分

实施例 1

SARM 化合物的合成

如下所述合成化合物 VIII。同时描述了化合物 XI 的合成，不

过使用不同的原料，如在以下段落中所述。

步骤 1: (2R)-1-甲基丙烯酰基吡咯烷-2-羧酸(前体化合物 A)的合成

将 D-脯氨酸(14.93g, 0.13 mol)溶于 71 mL 2 N NaOH 中，并在冰浴中冷却；用丙酮(71 mL)稀释所得的碱性溶液。将甲基丙烯酰氯(13.56 g, 0.13 mol)的丙酮溶液(71 mL)和 2N NaOH 溶液(71 mL)在 40 分钟内同时加入冰浴中的 D-脯氨酸水溶液中。在加入甲基丙烯酰氯期间，将混合物的温度保持在 10-11℃。搅拌(3 h, 室温)后，于 35-45℃ 的温度下，真空蒸发混合物以除去丙酮。用乙醚洗涤所得的溶液，并用浓 HCl 酸化至 pH 2。用 NaCl 饱和酸性混合物，并用 EtOAc 萃取(100 mL ×3)。将合并的萃取液用 Na₂SO₄ 干燥，经硅藻土(Celite)过滤，并真空蒸发，得到无色油状粗品。从乙醚和己烷中重结晶该油状物，得到 16.2 (68%)的所需化合物，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种旋转异构体。对于第一种旋转异构体 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.28 (s)和 5.15 (s)，对于第二种旋转异构体 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.15 (s)和 5.03 (s) (两种异构体均为总共 2H, 乙烯基 CH₂)，对于第一种旋转异构体 4.48-4.44，对于第二种旋转异构体 4.24-4.20 (m) (两种旋转异构体均为总共 1H, 在手性中心的 CH)，3.57-3.38 (m, 2H, CH₂)，2.27-2.12 (1H, CH)，1.97-1.72 (m, 6H, CH₂, CH, Me)；主要旋转异构体 ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 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, 1348, 1178 cm⁻¹；[α]_D²⁶ +80.8° (c = 1, 甲醇)；分析 C₉H₁₃NO₃ 计算值: C 59.00, H 7.15, N 7.65，实测值: C 59.13, H 7.19, N 7.61。

步骤 2: (3R,8aR)-3-溴甲基-3-甲基-四氢-吡咯并[2,1c][1,4]噁嗪-1,4-二酮(前体化合物 B)的合成

在室温和氩气下向于 70 mL DMF 中的(化合物 A) (16.1 g, 88 mmol)的搅拌溶液中滴加于 100 mL DMF 中的 NBS (23.5 g, 0.132 mol) 溶液, 并将所得的混合物搅拌 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°C (S-异构体的 lit.[214]熔点 107-109°C); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.69 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, 在手性中心的 CH), 4.02 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CHH_a), 3.86 (d, $J = 11.4$ Hz, 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 (75 MHz, 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, 1062 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{26} +124.5^\circ$ ($c = 1.3$, 氯仿); 分析 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$ 的计算值: C 41.24, H 4.61, N 5.34, 实测值: C 41.46, H 4.64, N 5.32。

步骤 3: (2R)-3-溴-2-羟基-2-甲基丙酸(图 1 中的化合物#1)的合成

将于 300 mL 24% HBr 中的溴代内酯(化合物 B) (18.5 g, 71 mmol) 混合物加热回流 1 小时。将所得的溶液用盐水 (200 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 4) 萃取。将合并的萃取液用饱和 NaHCO_3 (100 mL $\times$ 4) 洗涤。将水溶液用浓 HCl 酸化到 pH = 1, 再将其用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 4) 萃取。将合并的有机溶液用硫酸钠干燥, 经硅藻土过滤, 并真空蒸发至干。从甲苯中重结晶, 得到 10.2 g (86%)的所需化合物, 为无色晶体: 熔点 107-109°C (S-异构体的 lit.[214]熔点 109-113°C); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.63 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CHH_a), 3.52 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CHH_b), 1.35 (s, 3H, Me); IR (KBr)

3434 (OH), 3300-2500 (COOH), 1730 (C=O), 1449, 1421, 1380, 1292, 1193, 1085 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +10.5^\circ$ ($c = 2.6$, 甲醇); 分析 $\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}_3$ 计算值: C 26.25, H 3.86, 实测值: C 26.28, H 3.75。

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(图 1 中的化合物#4)的合成

在-5至-10°C和氩气下向于70 mL二甲基乙酰胺(DMA)中的溴代酸(图 1 中的化合物#1) (11.0 g, 60 mmol)溶液中滴加亚硫酸氯 (8.6 g, 72 mmol)。(为合成化合物 XI, 使用四氢呋喃(THF)代替 DMA)。将所得的溶液在相同的条件下搅拌 2 小时, 得到图 1 中的化合物#2。向上述溶液中滴加于 80 mL DMA 中的 4-硝基-3-三氟甲基-苯胺 (图 1 中的化合物#3, 12.4 g, 60 mmol) 溶液, 并将得到的混合物在室温下搅拌过夜。(为合成化合物 XI, 使用四乙溴铵 (TEA)和 THF 的混合物代替 DMA)。使用高真空油泵在 Rotavapor 上去除溶剂; 将残余物用饱和 NaHCO_3 溶液稀释, 并用乙酸乙酯 (100 mL $\times 3$) 萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥, 经硅藻土过滤, 并使用二氯甲烷作为洗脱液通过硅胶闪蒸色谱纯化, 得到 18.0 g (80%)的所需化合物: 熔点 98-100°C ($R_f = 0.2$, 硅胶, 二氯甲烷); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H, NH), 8.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 8.34 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 8.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, ArH), 6.37 (s, 1H, OH), 3.82 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CHH_a), 3.58 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CHH_b), 1.48 (s, 3H, Me); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 173.6 (C=O), 143.0, 127.2, 123.2, 122.6 (q, $J = 33.0$ Hz), 122.0 (q, $J = 271.5$ Hz), 118.3 (q, $J = 6.0$ Hz), 74.4, 41.4, 24.9; IR (KBr) 3344 (OH), 1680 (C=O), 1599, 1548 (C=C, Ar), 1427, 1363, 1161 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z 370.8 (M^+); 分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_4$ 计算值: C 35.60, H 2.72, N 7.55, 实测值: C 35.68, H 2.72, N 7.49。

步骤 5: 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(化合物 VIII; 图 1 中的化合物#6)

如下所述由化合物#4 制备化合物 VIII: 在氮气下将 20 mL 甲基乙基酮中的化合物#4 (0.37 g, 1.0 mmol)、4-乙酰氨基苯酚(0.23 g, 1.5 mmol)、K₂CO₃ (0.28 g, 2.0 mmol)和作为相转移催化剂的 10% 苄基三丁基氯化铵加热回流过夜。在该反应中, 将溴代醇 (bromohydrin) 转化成环氧化物并将该环氧化物打开从而得到相同的期望醚产物。(为化合物 XI 的合成, 将该反应分成两步进行: 在第 1 步中, 用丙酮作为溶剂形成环氧化物。然后用丁酮作为溶剂进行置换反应)。之后将反应物进行薄层色谱(TLC), 经硅藻土过滤所得的混合物, 并真空浓缩至干。通过硅胶闪蒸柱色谱纯化(己烷-乙酸乙酯, 3:1), 得到 0.38 g (86%) ($R_f = 0.18$, 己烷 : 乙酸乙酯, 3:1)的所需化合物, 为浅黄色粉末: 熔点 70-74°C; 该固体可从乙酸乙酯和己烷中重结晶); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (s, 1H, NH), 9.75 (s, 1H, NH), 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, ArH), 8.36 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, ArH), 8.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ArH), 7.45-7.42 (m, 2H, ArH), 6.85-6.82 (m, 2H, ArH), 6.25 (s, 1H, OH), 4.17 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, CHH_a), 3.94 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, CHH_b), 1.98 (s, 3H, Me), 1.43 (s, 3H, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 174.6 (C=O), 167.7, 154.2, 143.3, 141.6, 132.8, 127.4, 123.0, 122.7 (q, $J = 33.0$ Hz), 122.1 (q, $J = 271.5$ Hz), 120.1, 118.3 (q, $J = 6.0$ Hz), 114.6, 74.9, 73.8, 23.8, 23.0; IR (KBr) 3364 (OH), 1668 (C=O), 1599, 1512 (C=C, Ar), 1457, 1415, 1351, 1323, 1239, 1150, 1046 cm⁻¹; MS (ESI): m/z 464.1 (M+Na)⁺; 分析 C₁₉H₁₈F₃N₃O₆ 计算值: C 51.71, H 4.11, N 9.52, 实测值: C 52.33, H 4.40, N 9.01。

使用所述的反应方案的变体完成多种 SARM 化合物的合成。例如, 为合成含有在 A 环上的对位 CN、间位三氟甲基取代基的

SARM 化合物, 例如化合物 IV、XI 和 XIII, 使用 4-氰基-3-三氟甲基-苯胺替代 4-硝基-3-三氟甲基-苯胺。

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。例如, 为合成含有在 B 环上的对位 F 取代基的 SARM 化合物, 例如化合物 IX 和 XI, 使用 4-氟苯酚替代 4-乙酰氨基苯酚。

例如, 在图 2 (步骤 1-6) 中描述了化合物 XI 的合成。

实施例 2

SARM 前药的合成

使用 SARM 化合物作为起点合成磷酸酯修饰和磷酸二乙酯修饰的前药。以下的方案描述由化合物 XI 制备 SARM 前药。但是, 该方案可概括所有本发明的 SARM 化合物。

如下合成磷酸 1-(4-氰基-3-三氟甲基-1-苯基氨基甲酰基)-2-(4-氟-苯氧基)-1-甲基-乙酯二乙酯(图 2 中的结构 7): 在氩气氛下, 向于无水 THF (10 mL) 和 1 N NaOH/THF (18.2 mL) 中的 N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-(4-氟-苯氧基)-2-羟基-2-甲基-丙酰胺(结构 6; 化合物 XI; 1.792 g, 4.6872 mmol) 的搅拌混合物中, 于 30 分钟内滴加于 THF (25 mL) 中的氯磷酸二乙酯(5.4 mL, 37.5 mmol) 溶液。将该反应混合物于室温下搅拌过夜(15 小时), 并向溶液中加入 2N NaOH 水溶液。将所得的澄清溶液于室温下搅拌 30 分钟。将乙酸乙酯加入反应混合物中, 并进行相分离。用 0.1N NaOH 洗涤有机相, 使合并的水相变为 pH 5, 并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤收集的有机相, 并用无水 Na₂SO₄ 干燥。在真空下除去溶剂, 并用闪蒸色谱法, 使用 10%-50% EtOAc/己烷纯化粗残余物, 得到磷酸 1-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-2-(4-氟-苯氧基)-1-甲基-乙酯二乙酯(图 2 中的结构 7), 为油状物质(1.495 g, 61.5%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H, NH), 8.38 (d, J=1.5 Hz, 1H, ArH),

8.24 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH), 8.15 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 7.13-7.09 (m, 2H, ArH), 6.97-6.95 (m, 2H, ArH), 4.46 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2$), 4.41 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2$), 4.13-4.02 (m, 4H, 2^*-CH_2), 1.77 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.22 (t, $J=7$ Hz, 7 Hz, 3 H, $-\text{CH}_3$)。

如下由结构 7 合成磷酸一[1-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-2-(4-氟-苯氧基)-1-甲基-乙基]酯(图 2 中的结构 8): 在氩气氛和 0°C 下向于无水二氯甲烷(10 mL)中的结构 7 (0.353 g, 0.6809 mmol)的搅拌冷溶液中滴加三甲基碘硅烷(0.817 g, 4.0854 mmol)。将该混合物于 0°C 下搅拌 1 小时, 并在室温下搅拌 1 小时。在真空下除去溶剂, 将残余物冷却至 0°C , 并用丙酮和 H_2O (1 mL)的混合物处理以水解中间体甲硅烷基酯。在 0°C 下搅拌 1 小时后, 将反应混合物于室温下搅拌过夜(16 小时)。在真空下除去溶剂, 用乙酸乙酯萃取残余物, 并用无水 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂, 用二氯甲烷(10 mL)处理残余物, 并再次在真空下除去溶剂, 得到磷酸一[1-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-2-(4-氟-苯氧基)-1-甲基-乙基]酯(结构 8; 0.309 g, 98%), 为暗红色固体。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.60-11.59 (bs, 2H, OH), 10.59 (s, 1H, NH), 8.36 (s, 1H, ArH), 8.19-8.11 (m, 2H, ArH), 7.12-7.06 (m, 2H, ArH), 6.96-6.92 (m, 2H, ArH), 4.39 (d, $J=9.6$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2$), 4.27 (d, $J=9.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2$) & 1.74 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 质量(ESI) m/z : 462 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$, 461。

实施例 3

SARM 化合物与睾酮相比表现较高的合成代谢与促雄性活性的比率

设计、合成本文所述的 SARM 化合物和它们的前药, 并评价它们的体外和体内药理学活性。研究了体外雄激素受体结合亲和力 and 保持阉割动物中雄激素依赖性组织生长的能力。通过测量前列腺和精囊的重量来监测作为 SARM 化合物保持和/或刺激前列腺

和精囊生长的能力的促雄性活性。通过测量肛提肌的重量来监测作为 SARM 化合物保持和/或刺激肛提肌生长的能力的合成代谢活性。

SARM 化合物，特别是化合物 VIII 的体外活性表明了高的雄激素受体结合亲和力($K_i=75$ nM)。用 SARM 化合物，特别是化合物 VIII 进行的动物研究表明，它是有效的促雄性和合成代谢非甾族活性剂。将四组大鼠用于这些研究：(1)完整对照，(2)阉割对照，(3)用丙酸睾酮(100 $\mu\text{g}/\text{天}$)治疗的阉割动物，和(4)用化合物 VIII (1000 $\mu\text{g}/\text{天}$)治疗的阉割动物。经皮下渗透泵以恒速递送睾酮和化合物 VIII 14 天。

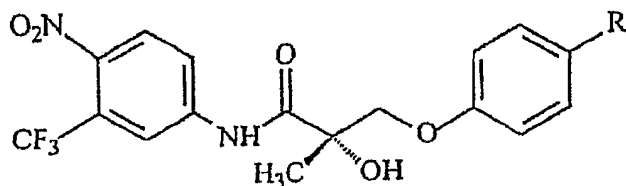
这些研究结果显示于图 3 中。阉割显著降低促雄性组织(例如前列腺和精囊)和合成代谢组织(例如肛提肌)的重量，但对动物体重(BW)仅有小的影响。用丙酸睾酮或化合物 VIII 治疗阉割动物保持促雄性组织的重量在相同的程度。化合物 VIII 与丙酸睾酮具有相似的促雄性活性(即前列腺和精囊的重量相同)，但作为合成代谢药物具有更大的功效。在测试的剂量下化合物 VIII 显示比丙酸睾酮更强的合成代谢活性(即将肛提肌保持与完整对照动物相同的重量，并大于对睾酮治疗观察到的重量)。

这些发现证明 SARM 化合物对激素受体的组织选择性促雄性和合成代谢活性(即不同的促雄性和合成代谢效能)。

实施例 4

选择性合成代谢活性是 SARM 的一般性质

检测了四种新的非甾族激素(化合物 IX、VIII、XXI 和 XL)的体内功效和急性毒性。体外测定确立这些化合物以高度亲和力与雄激素受体结合。四种化合物的结构和名称如下所示：



化合物 IX	R=F
化合物 VIII	R=NHCOCH ₃
化合物 XXI	R=COCH ₃
化合物 XL	R=COC ₂ H ₅

实验方法

材料：按照实施例 1 所示合成化合物 IX、VIII、XXI 和 XL 的 S-异构体和化合物 IX 的 R-异构体。丙酸睾酮(TP)、聚乙二醇 300 (PEG300, 试剂级)和中性缓冲福尔马林(10% w/v)购自 Sigma Chemical Company (St Louis, MO)。Alzet 渗透泵(200 型)购自 Alza Corp.(Palo Alto, CA)。

动物：未成熟的雄性 Sprague-Dawley 大鼠，体重 90-100 g，购自 Harlan Biosciences (Indianapolis, IN)。将动物保持在 12 小时光照-黑暗周期的条件下，自由摄食和饮水。动物协议书得到 Institutional Laboratory Animal Care and Use Committee 的审阅和批准。

研究设计：将大鼠随机分成二十九(29)组，每组 5 只动物。治疗组如表 1 所述。开始药物治疗前一天，将第 2 至 29 组中的动物从笼中单个地取出，称重，并用腹膜内剂量的氯胺酮/甲苯噻嗪 (87/13 mg/kg; 约 1 mL/kg)麻醉。当适度麻醉(即对于掐足趾无反应)时，在动物耳部做标记以便于识别。然后，将动物置于无菌垫上，用聚维酮碘和 70%乙醇清洗它们的腹部和阴囊。沿中线切开阴囊，除去睾丸，在手术除去每个睾丸前，用无菌缝合线结扎睾丸上组

织。用无菌不锈钢缝合夹(wound clips)闭合手术伤口部位，用聚维酮碘清洁该部位。允许动物在无菌垫上苏醒(直至能够站立)，然后放回笼中。

表 1 动物组和实验设计

组号	是否阉割	药物	剂量	动物数
1	否	无	无	5
2	是	无	仅赋形剂	5
3	是	睾酮	0.1 mg/天	5
4	是	睾酮	0.3 mg/天	5
5	是	睾酮	0.5 mg/天	5
6	是	睾酮	0.75 mg/天	5
7	是	睾酮	1.0 mg/天	5
8	是	R-IX	1.0 mg/天	5
9	是	S-IX	0.1 mg/天	5
10	是	S-IX	0.3 mg/天	5
11	是	S-IX	0.5 mg/天	5
12	是	S-IX	0.75 mg/天	5
13	是	S-IX	1.0 mg/天	5
14	是	S-XXI	0.1 mg/天	5
15	是	S-XXI	0.3 mg/天	5
16	是	S-XXI	0.5 mg/天	5
17	是	S-XXI	0.75 mg/天	5
18	是	S-XXI	1.0m/天	5
19	是	S-XL	0.1 mg/天	5
20	是	S-XL	0.3 mg/天	5

21	是	S-XL	0.5 mg/天	5
22	是	S-XL	0.75 mg/天	5
23	是	S-XL	1.0 mg/天	5
24	是	S-VIII	0.1 mg/天	5
25	是	S-VIII	0.3 mg/天	5
26	是	S-VIII	0.5 mg/天	5
27	是	S-VIII	0.75 mg/天	5
28	是	S-VIII	1.0 mg/天	5
29	是	无	仅赋形剂	5

二十四小时后,用氯胺酮/甲苯噻嗪对第 2 至 29 组中的动物再进行麻醉,并将一个或多个 Alzet 渗透泵(2002 型)皮下置于肩胛区。在这种情况下,肩胛区经剃毛和清洁(聚维酮碘和乙醇),使用无菌解剖刀做一个小切口(1cm)。插入渗透泵,用无菌不锈钢缝合夹闭合伤口。允许动物苏醒并回到它们的笼中。渗透泵含有溶解在聚乙二醇 30 (PEG3000)中的适宜治疗剂(在表 1 中指出)。在植入前一天,用适宜的溶液充满渗透泵。每日监测动物对药物治疗的急性毒性症状(例如嗜睡、皮毛粗糙)。

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

为了数据分析,将所有器官的重量以体重标准化,并通过单因素 ANOVA 分析任何的统计学显著性差异。将前列腺和精囊的重

量用作评价促雄性活性的指标，而将肛提肌重量用于评价合成代谢活性。

结果

给药 14 天后，检测了阉割大鼠模型中化合物 IX、VIII、XXI 和 XL 的 S-异构体和化合物 IX 的 R-异构体的促雄性和合成代谢活性。以递增剂量的丙酸睾酮用作合成代谢和促雄性作用的阳性对照。

如图 4 和 5 所示，在阉割、赋形剂治疗的大鼠中，由于内源性雄激素产生的去除，前列腺、精囊和肛提肌的重量显著减少。丙酸睾酮，一种促雄性和合成代谢类固醇，其外源给药，以剂量依赖性方式增加阉割大鼠中前列腺、精囊和肛提肌的重量。化合物 IX 的 R-异构体和化合物 XXI 和 XL 的 S-异构体对阉割动物的前列腺、精囊和肛提肌的重量无影响(数据未显示)。给予化合物 VIII 的 S-异构体(图 4)和化合物 IX 的 S-异构体(图 5)导致前列腺、精囊和肛提肌重量的剂量依赖性增加。与丙酸睾酮相比，化合物 VIII 在增加肛提肌重量方面显示更大的效能和内在活性，而在增加前列腺和精囊重量方面显示更低的效能和内在活性。在低至 0.3 mg/天的剂量下，化合物 VIII 能够使阉割动物的肛提肌重量保持在与完整动物相同的水平。

化合物 IX 比化合物 VIII 显示甚至更大的组织选择性，但总的效能稍低(图 4 和 5 中比较对前列腺和精囊的影响)。与化合物 VIII 类似，化合物 IX 显著增加肛提肌重量，而不刺激前列腺和精囊生长(即前列腺和精囊重量比完整动物或用丙酸睾酮治疗的动物中观察到的小 20%)。

因此，选择性刺激合成代谢组织中的 AR (相对于促雄性激素组织中的 AR 刺激)是 SARM 的一般性质，而不是特别对化合物

VIII 而言。

此外，所有的 SARM 化合物对体重或其它器官(如肝、肾、脾、肺和心)的重量无显著影响。任何化合物均不产生任何急性毒性症状，其由接受治疗的动物的诊断性血液学试验和目测检查来确定。重要的是，化合物 VIII 在 0.5 mg/天的剂量(即表现出最大合成代谢作用的剂量)下不抑制黄体生成素(LH)或促卵泡激素(FSH)的产生，如表 2-3 所示。

表 2：化合物 VIII 和 TP 对血浆 FSH 水平的影响

对照	化合物 VIII (0.5 mg/天)	TP (0.5 mg/天)
68.6±6.3 ^{†‡}	69.6±11.7 ^{†‡}	58.0±6.9 ^{*†‡}

表 3：化合物 VIII 和 TP 对血浆 LH 水平的影响

对照	化合物 VIII (0.5 mg/天)	TP (0.5 mg/天)
8.704±1.709 ^{†‡}	8.64±2.799 ^{†‡}	6.702±1.513 ^{†‡}

*与对照组相比 $p < 0.05$ 。

†与完整组相比 $p < 0.05$ 。

‡与睾丸半切除组相比 $p < 0.05$ 。

总之，化合物 III 和 IX 显示在去除内源性雄激素后的合成代谢活性和保持肛提肌重量。合成代谢活性的选择性大于丙酸睾酮。此外，化合物 IV 在能够引起肛提肌生长的最大刺激的剂量下不抑制 FSH 水平。因此，SARM 具有在男性和女性中用于调节生育力、红细胞生成、骨质疏松、性欲和在患有前列腺癌或有患前列腺癌高度危险的男性中的治疗应用。

实施例 5

化合物 VIII 在犬中的药物动力学

在比格犬中表征 S-化合物 VIII 的药物动力学。在该研究中使用四治疗、四周期交叉设计，总共包括六只比格犬，每种性别各三只。以随机分配的次序，每只动物接受 3 mg/kg 静脉注射剂量、10 mg/kg 静脉注射剂量、10 mg/kg 口服剂量的溶液和 10 mg/kg 口服剂量的胶囊。在治疗之间有一周的清除时间。给予药物后，收集直至 72 小时的血浆样本。用认证的 HPLC 方法分析血浆化合物 VIII 的浓度。使用非室模型方法测定清除率(CL)、分布容积(V_{ss})半衰期(T_{1/2})及其它药物动力学参数。结果表明，IV 给药后，化合物 VIII 从犬血浆清除的末端 T_{1/2} 约 4 小时，CL 为 4.4 mL/min/kg。图 6、7 和 8 显示分别给予静脉内溶液、口服溶液和口服胶囊后化合物 VIII 的血浆浓度-时间曲线。该药物动力学为剂量和性别非依赖性的。化合物 VIII 的口服生物利用度依剂型不同而异，溶液剂和胶囊剂的平均值分别为 38%和 19%。因此，化合物 VIII 在比格犬中表现中等半衰期、缓慢消除和中等生物利用度，确定它为一类新的口服可生物利用的组织选择性雄激素受体调节剂中的第一个。

实施例 6

化合物 VIII 的 HPLC 分析

进行反相高压液相色谱(HPLC)测定，以定量犬血浆中的化合物 VIII 浓度。经静脉穿刺得到犬血样，在 1000g 下离心 15 分钟。将样本冻存于 -20℃ 下直至分析。快速解冻各样品，并在等分部分 (0.5 mL) 中加入内标 (20 µl 200 µg/ml CM-II-87 水溶液)。将 1 mL 乙晴等分部分加入样本中以沉淀血浆蛋白。涡旋样本，然后在 1000g 下离心 15 分钟。将上清液轻轻倒入玻璃萃取管中，并加入 7.5 mL 乙酸乙酯。将萃取混合物在室温下放置 20 分钟，在此期间涡旋若干次。然后，在 1000g 下离心样本 10 分钟，取出有机相并

装入锥形底玻璃管中。在氮气下蒸发有机相。用 200 μL 流动相 (35:65 乙腈:水)重新配制样本,并转移至 HPLC 注射用的自动进样器小瓶中(Waters 717 plus autosampler, Waters Corp., Milford, MA)。将水中的 35% (V/V)乙腈的等度流动相以 1 mL/min 的流速泵入 (510 型, Waters Corp.)。固定相是 C18 反相柱(Novapak C18, 3.9×150 mm)。用 UV 检测器(486 型吸光度检测器, Waters Corp.)在 270 nm 监测分析物。化合物 VIII 和 CM-II-87 的保留时间分别为 11.1 和 16.9 分钟。收集色谱数据,并用 Millenium 软件分析。通过与校正曲线比较而确定各样本中的化合物 VIII 的血浆浓度。通过向犬血浆中加入已知量的化合物 VIII 而构建校正曲线。用于校正曲线的犬血浆样本中的化合物 VIII 的终浓度是 0.08、0.2、0.4、2、4、10 和 20 $\mu\text{g/mL}$ 。在该浓度范围内校正曲线是线性,相关系数(R_2)为 0.9935 或更大。标准的日内和日间变异系数为从 0.08 $\mu\text{g/mL}$ 的 6.4%到 20 $\mu\text{g/mL}$ 的 7.9%。

在 Thomas-Hoover 毛细熔点仪上测定熔点并且未进行校正。在 Perkin Elmer System 2000 FT-IR 上记录红外光谱。在 Autopol[®]III Automatic Polarimeter (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 ^1H 和 ^{13}C 分别为 300 和 75 MHz)。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。波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 Atlantic Microlab 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 60 F 254, 20×20 cm, Aldrich Chemical Company Inc., Milwaukee, WI)上进行常规薄层色谱(TLC)。在硅胶(Merck, 等级 60, 230-400 目, 60)上进行闪蒸色谱。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_2Cl_2)。

实施例 7

SARM 前药表现生物活性

材料和实验方法

材料：按照实施例 1-2 所示合成化合物 XI 及其磷酸酯和磷酸二乙酯。丙酸睾酮(TP)、聚乙二醇 300 (PEG300, 试剂级)和二甲基亚砷(DMSO)购自 Sigma Chemical Company (St Louis, MO)。

动物：重量为 20-27g 的大约 6 周龄的雄性 CD-1 小鼠购自 Charles River Laboratory (Wilmington, MA)。将动物保持在 12 小时光照-黑暗周期的条件下，自由摄食和饮水。动物协议书得到 Institutional Laboratory Animal Care and Use Committee 的审阅和批准。

研究设计：将小鼠称重并随机分成十二(12)组，每组 7 只动物。治疗组如表 4 所述。药物治疗的第一天，将所有组中的动物从笼中单个地取出，并用腹膜内剂量的氯胺酮/甲苯噻嗪(87/13 mg/kg)麻醉。当适度麻醉 (即对于掐足趾无反应)时，在动物耳部做标记以便于识别。然后，将动物置于无菌垫上，用聚维酮碘和 70%乙醇清洗它们的腹部和阴囊。在第 2-12 组，沿中线切开阴囊，除去睾丸，在手术除去每个睾丸前，用无菌缝合线结扎睾丸上组织。用无菌不锈钢缝合夹闭合手术伤口部位，并将抗生素软膏施用于切口部位。第 1 组中的动物接受假性手术(中线切割，然后闭合皮肤)。

在完成阉割之后，通过经口管饲法或皮下注射给予适宜的剂量。给药持续每天一次，共 10 天，然后用氯胺酮/甲苯噻嗪麻醉小鼠，接着用放血法使其安乐死。将部分血液在 3000 ×g 下离心 1 分钟，取出血浆层并冷冻于-20℃。取出前列腺腹叶、精囊、肛提肌、肝、肾、脾、肺和心脏，剔除周围组织并称重。

将所有器官的重量以体重标准化，并通过单因素 ANOVA 分析任何的统计学显著性差异。将前列腺和精囊的重量用作评价促雄性活性的指标，而将肛提肌重量用于评价合成代谢活性。

结果

发现 SARM 前药具有与母体 SARM 化合物类似比率的合成代谢和促雄性活性。设计这个初步实验不为了测定 SARM 前药的确切效能，而是证明它们表现出类似于母体化合物的生物活性。

实施例 8

SARM 前药被代谢成为母体 SARM 化合物

在处死之前和之后的不同时间点测定来自前述实施例的动物的血浆样本中的化合物 XI 及其磷酸酯和磷酸二酯的浓度。给予每种上述化合物导致血浆中母体 SARM 化合物的显著性水平。

实施例 9

SARM 前药与各自的母体化合物相比表现较低的 AR 亲合力

在比较性(comparative)结合研究中评价化合物 XI 及其磷酸酯和磷酸二乙酯对雄激素受体(AR)的亲合力，如所述进行(Marhefka CA, J Med Chem 47(4): 993-8, 2004)。发现该母体 SARM 化合物与任何前药相比具有对 AR 明显更大的亲合力。因此，该母体化合物可能是生物学活性化合物。

实施例 10

SARM 前药表现出不同于母体 SARM 化合物的水溶性

确定了表现具有生物活性的 SARM 前药的水溶性并与母体 SARM 化合物进行了比较。发现前药修饰改变溶解性。在一些情况下，增加的水溶性有利于生物利用度，因为它增加药物在胃肠

道中的溶解。在其它情况下，降低的水溶性通过增加药物经粘膜如胃肠上皮的穿透而增加生物利用度。

实施例 11

与母体 SARM 化合物相比 SARM 前药表现效能增加

重复实施例 7 中所述的实验，这次每种化合物使用 6 种不同的浓度。结果表明前药修饰使得药物效能增加。在一些情况下，该修饰通过改善药物的生物利用度而提高效能。在其它情况下，该修饰增加化合物的半衰期。在其它情况下，该修饰使得化合物集中在需要其生物活性的组织，即骨组织、肌肉组织、副性器官等。

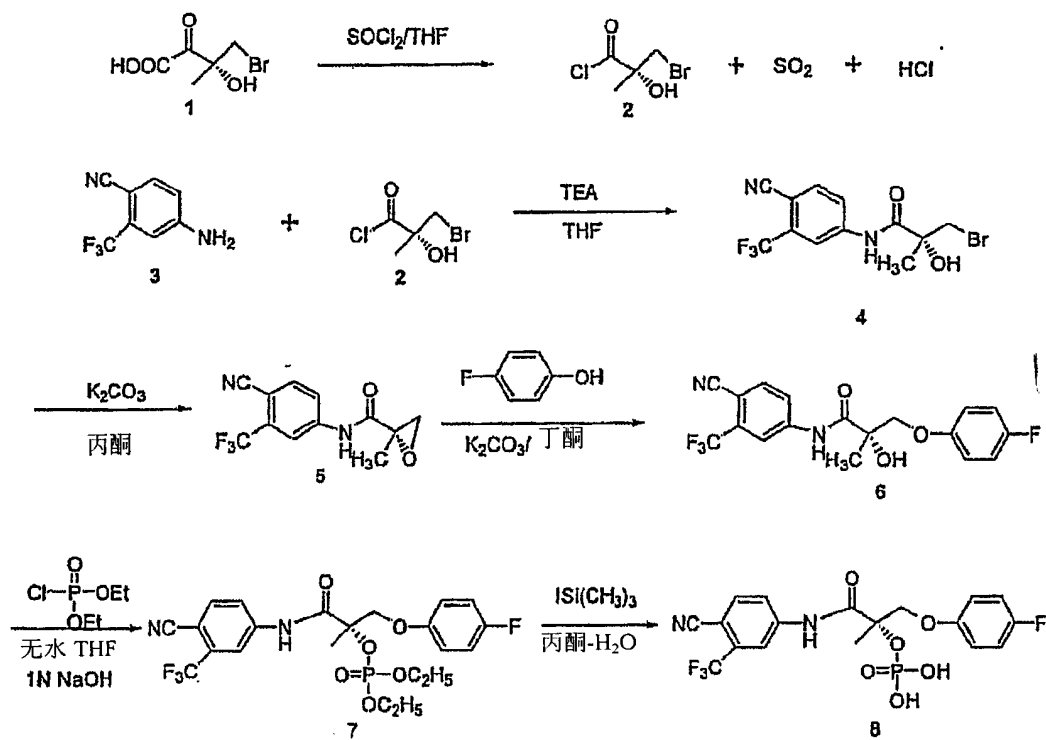
实施例 12

SARM 前药在体外转化成母体 SARM 化合物

进行酶研究以确定化合物 XI 的磷酸酯和磷酸二酯转化成母体化合物的机理。发现该前药被肝酶(例如烷基磷酸酯酶)去磷酸化成为母体化合物，促进肝内再吸收，并因此增加药物的生物半衰期。因此，一种解释是相对于母体化合物该前药的效能增强。

本领域技术人员应认识到，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。

磷酸酯前药的合成路线和合成步骤



路线

图 2

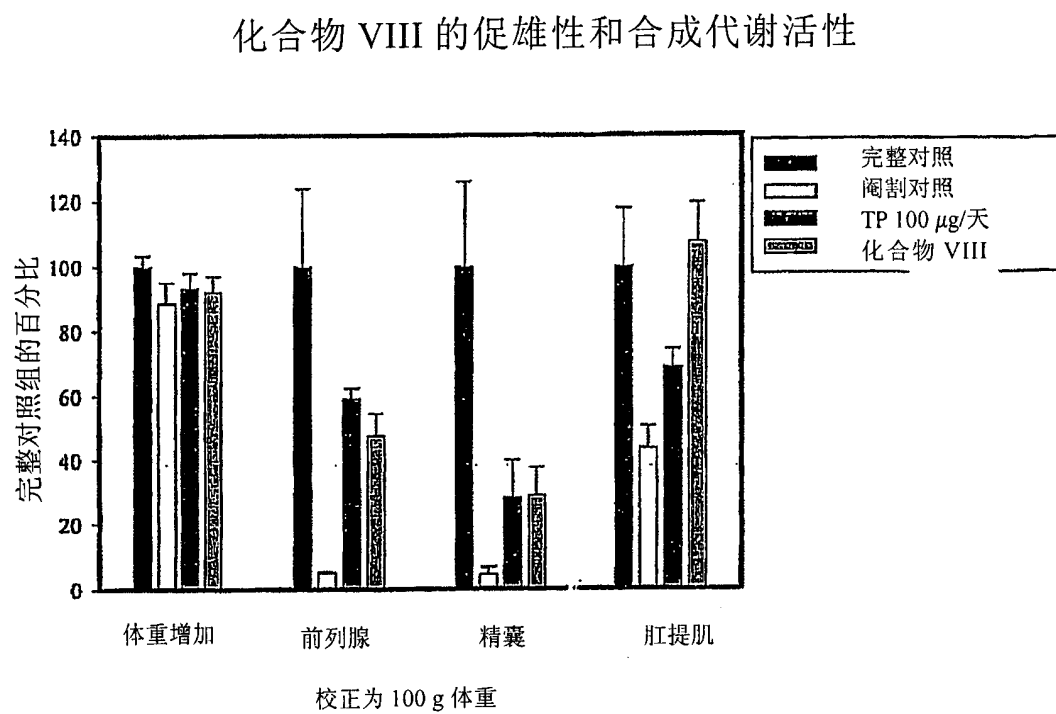


图 3

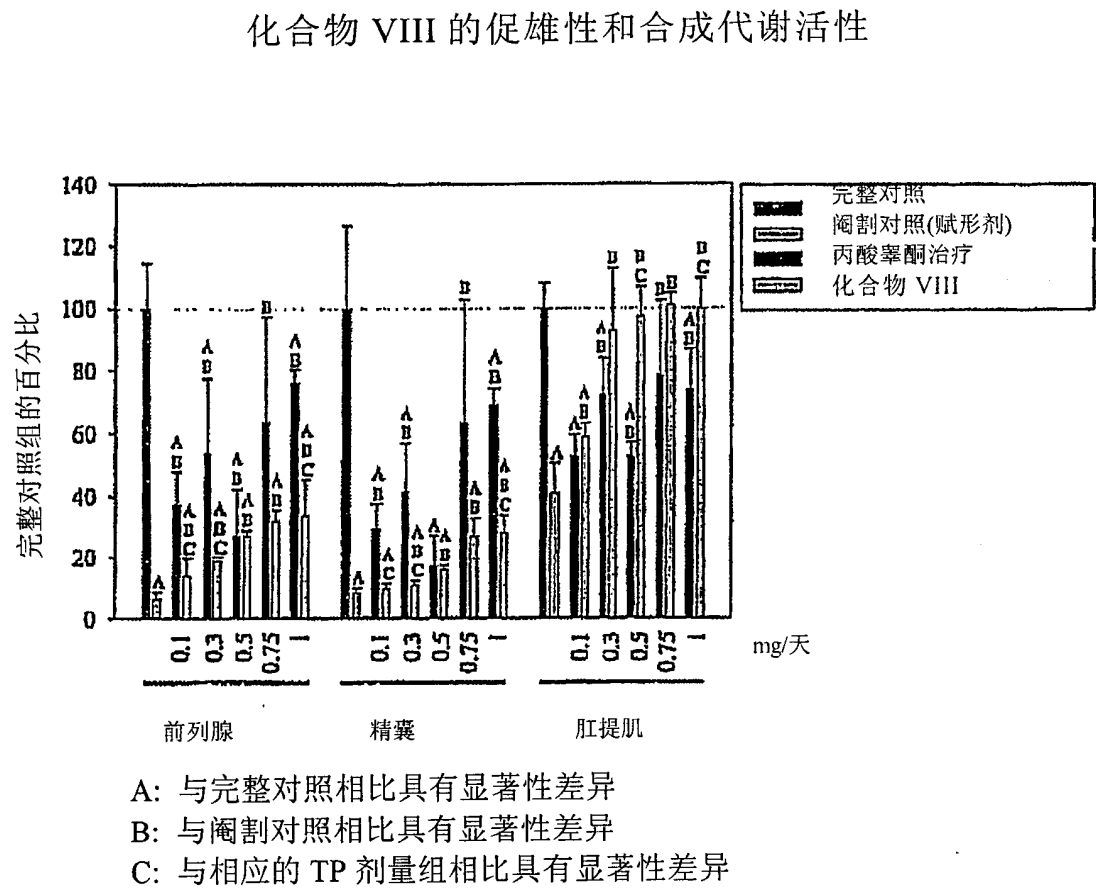


图 4

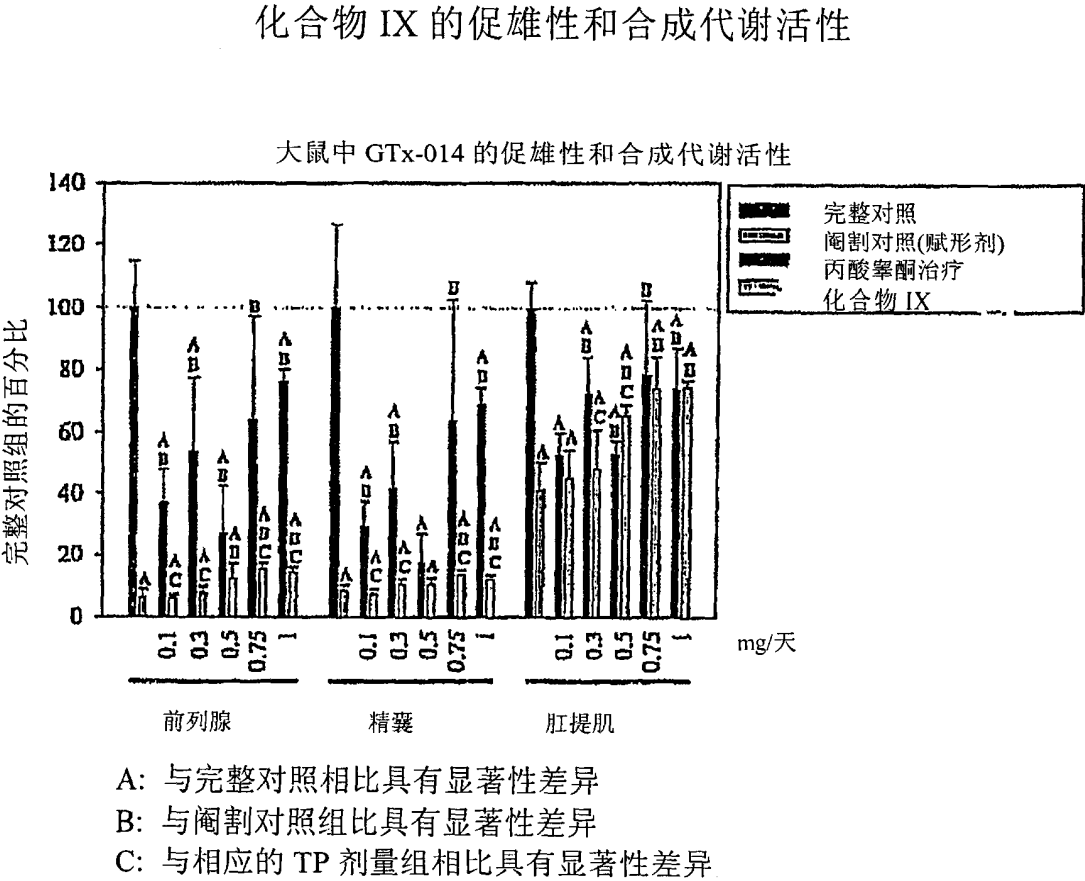


图 5

静脉注射给予比格犬 3 和 10 mg/kg 化合物 VIII 后的平均血浆浓度
-时间曲线 每个数据点代表 3 只动物的均值 $\pm$ 标准差

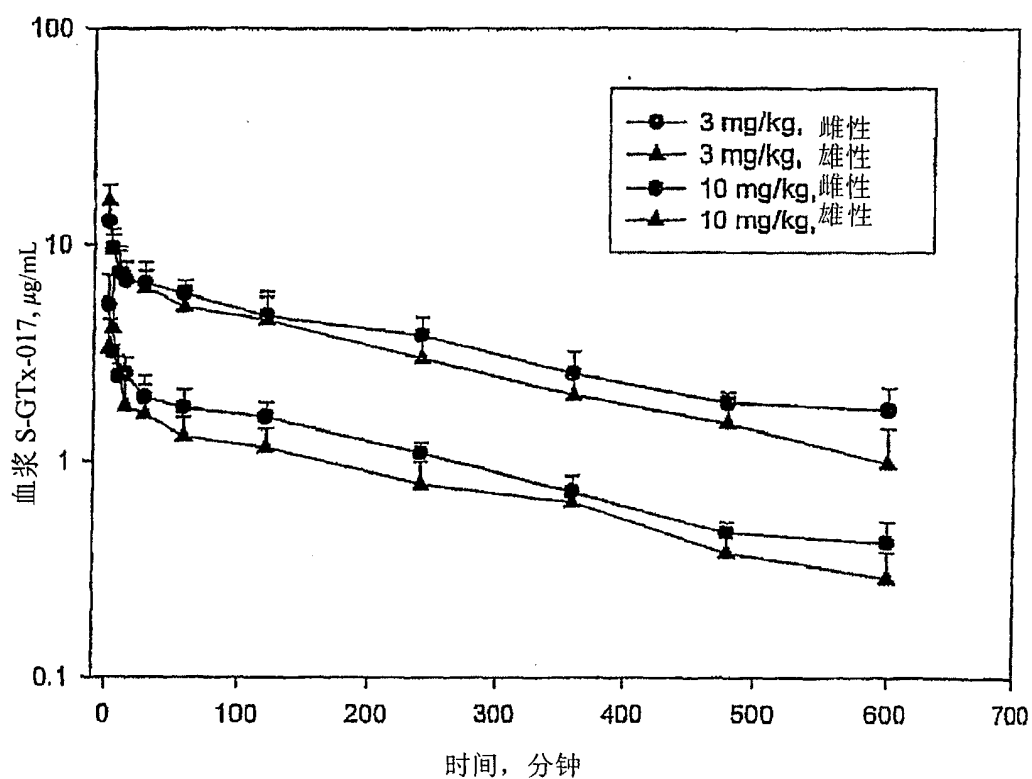


图 6

以溶液形式口服给予比格犬 10 mg/kg 化合物 VIII 后的平均血浆浓度-时间曲线 每个数据点代表 3 只动物的均值 $\pm$ 标准差

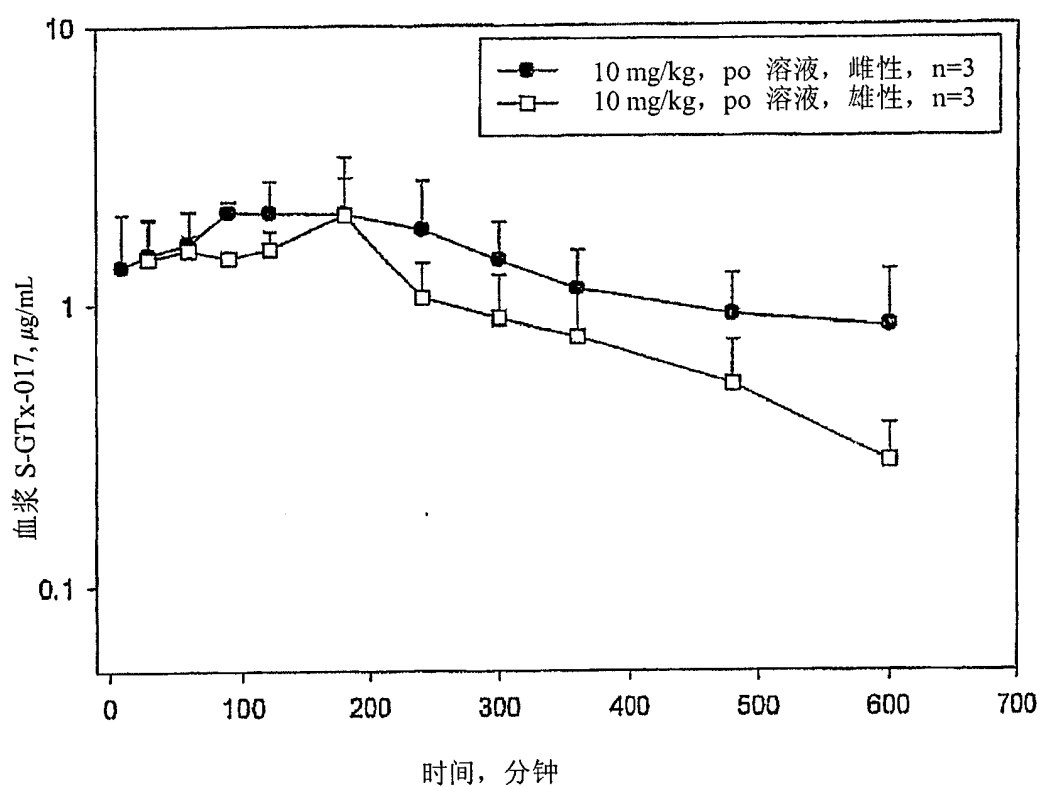


图 7

以胶囊形式口服给予比格犬 10 mg/kg 化合物 VIII 后的平均血浆浓度-时间曲线

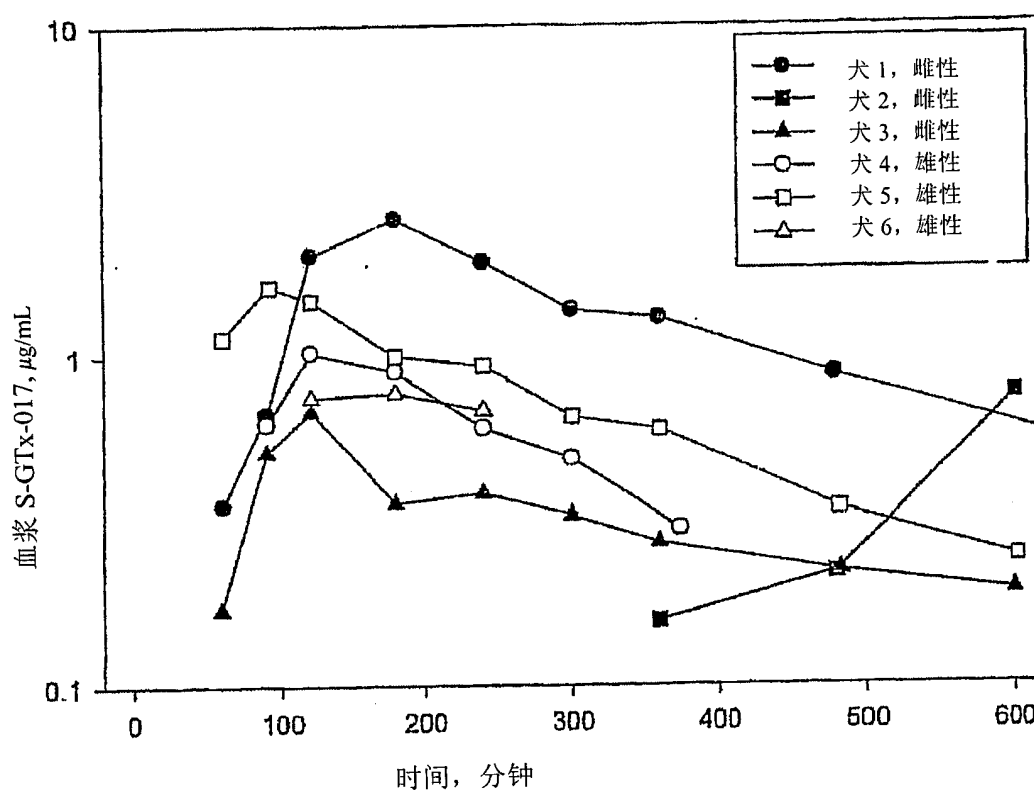


图 8