



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106572997 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(21)申请号 201580041062.X

P·R·费尔赫斯特 J·T·安德森

(22)申请日 2015.05.18

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

(30)优先权数据

代理人 安琪 张晓威

62/004,979 2014.05.30 US

62/149,881 2015.04.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.01.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2015/053658 2015.05.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/181676 EN 2015.12.03

(71)申请人 辉瑞公司

地址 美国纽约

(72)发明人 E·L·P·谢克莱

A·M·吉尔伯特 R·J·昂瓦拉

(51)Int.Cl.

A61K 31/451(2006.01)

A61K 31/402(2006.01)

A61K 31/277(2006.01)

A61K 31/4725(2006.01)

A61K 31/549(2006.01)

A61K 31/397(2006.01)

A61K 31/433(2006.01)

A61K 31/472(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

A61P 5/26(2006.01)

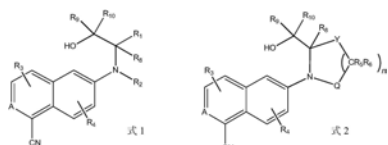
A61P 5/28(2006.01)

权利要求书5页 说明书118页 附图4页

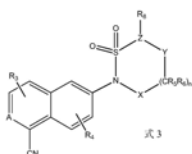
(54)发明名称

作为选择性雄激素受体调节剂的腈衍生物

(57)摘要

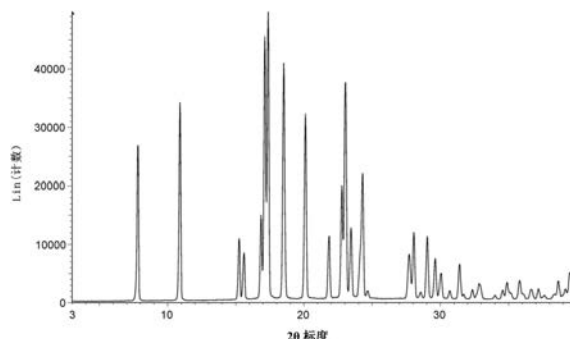


本发明涉及

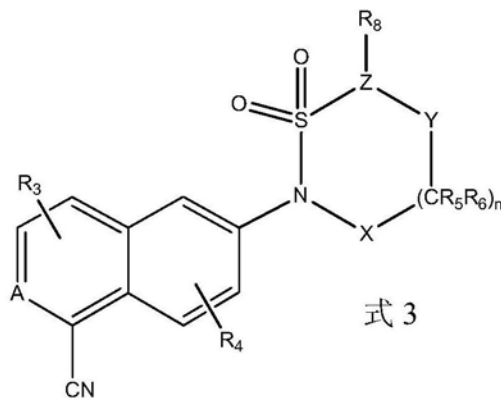
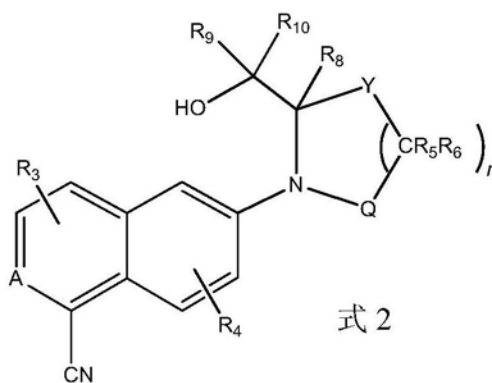
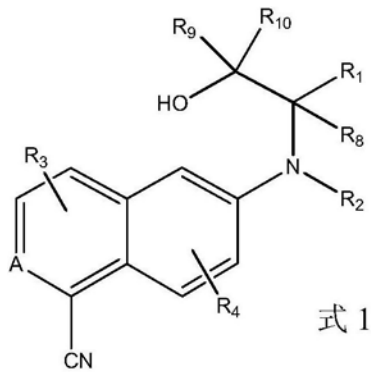


用于治疗某些疾病特别是受雄激素受体影响或介导的那些疾病的式1、2或3的化合物或其药学可接受的盐,其中A为N或-CR0-,其中R0为氢、C1-C6直链或支链烷基等,Z为-CRe-或-N-,其中Re为氢、C1-C6直链或支链烷基等;R1为氢、C1-C6直链或支链烷基等;R2独立地为氢或C1-C6直链或支链烷基等;R3和R4独立地为氢、C1-C6直链或支链烷基等;R5和R6独立地为氢或C1-C6直链或支链烷基等;R8为氢、C1-C6直链或支链烷基等;R9和R10独立

地为氢或C1-C6直链或支链烷基等;Q为-CO-、-(CH2)q-、-(CHRq)q-或-(CRsRt)q-,其中Rs和Rt独立地为C1-C6直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基;其中q为0、1、2或3;并且,其中n为0、1、2、3、4或5;涉及包含此类化合物与第二药理学活性成分的组合;涉及包含此类组合的组合物;并涉及用于治疗多种疾病、特别是受雄激素受体影响或介导的那些疾病的此类组合。



1. 治疗和/或预防个体的病症或病况的方法,其包括向所述个体给药有效量的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐,其中所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌症相关的恶病质;癌症;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能亢进;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育;肌肉消耗;呼吸道疾病;耳鼻喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病征;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病症;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁,



其中A为N或- $CR_0$ -,其中 $R_0$ 为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、全氟芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;X和Y独立地为- $CH_2$ -、- $CHR_a$ -或- $CR_aR_b$ -,其中 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;或者, $R_a$ 和 $R_b$ 一起形成包含- $(CH_2)_j$ -、- $(CHR_c)_j$ -或- $(CR_cR_d)_j$ -的链,其中 $R_c$ 和 $R_d$ 独立地为 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;其中j为2、3、4或5;Z为- $CR_e$ -或-N-,其中 $R_e$ 为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基; $R_1$ 为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、芳基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷氧羰基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基氨基-羰基氨基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷氧羰基氨基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基羰基氨基、或者 $C_1$ - $C_6$

直链或支链烷基氨基羰基;R<sub>2</sub>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基;R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷氧羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基-羰基氨基、或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基羰基;R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基,或者R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-、-(CHR<sub>7</sub>)<sub>k</sub>-或-(CR<sub>7a</sub>R<sub>7b</sub>)<sub>k</sub>-的链,其中R<sub>7</sub>、R<sub>7a</sub>和R<sub>7b</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;其中k为2、3、4或5;R<sub>8</sub>为氢,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基,芳基,被一个、两个或三个氟原子取代的芳基,全氟芳基,烷基芳基,杂芳基,或烷基杂芳基;或者,R<sub>1</sub>和R<sub>8</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CHR<sub>f</sub>)<sub>m</sub>-或-(CR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>)<sub>m</sub>-的链,其中R<sub>f</sub>和R<sub>g</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;其中m为2、3、4或5;R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基,或者,R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-(CHR<sub>h</sub>)<sub>p</sub>-或-(CR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>)<sub>p</sub>-的链,其中R<sub>h</sub>和R<sub>i</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;其中p为2、3、4或5;Q为-CO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、-(CHR<sub>s</sub>)<sub>q</sub>-或-(CR<sub>s</sub>R<sub>t</sub>)<sub>q</sub>-,其中R<sub>s</sub>和R<sub>t</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;其中q为0、1、2或3;并且其中n为0、1、2、3、4或5。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述病症或病况选自良性前列腺增生;与癌症相关的恶病质;癌症;性腺机能亢进;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育;呼吸道疾病;耳鼻咽喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病征;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病征;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中对于式1的化合物,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基;并且R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>均为氢。

4. 如权利要求1至3所述的方法,其中R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地为甲基、乙基或丙基。

5. 如权利要求1或2所述的方法,其中对于式2的化合物,Q为-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、-(CHR<sub>s</sub>)<sub>q</sub>-或-(CR<sub>s</sub>R<sub>t</sub>)<sub>q</sub>-,R<sub>s</sub>和R<sub>t</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基;并且q为1或2。

6. 如权利要求5所述的方法,其中Q为-CO-。

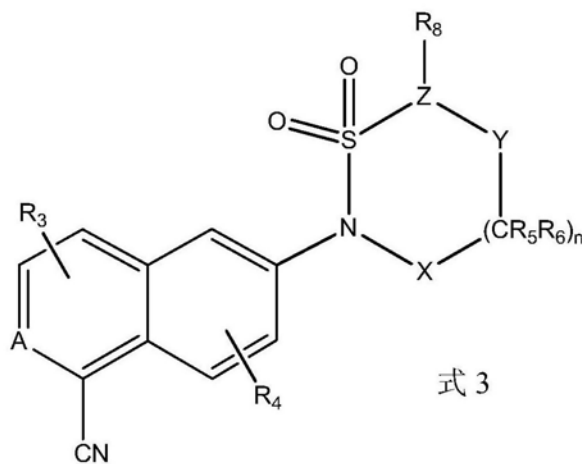
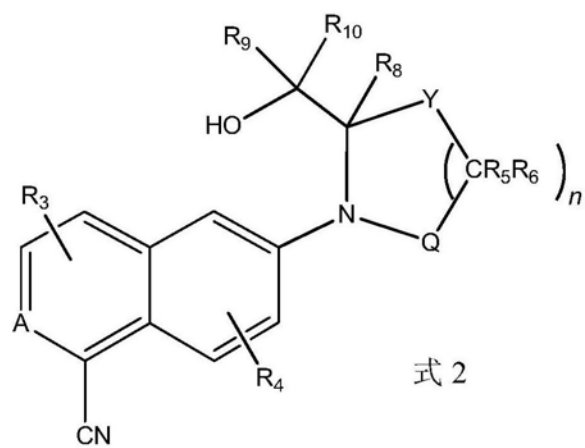
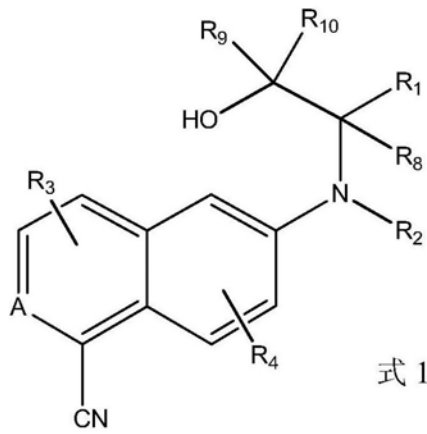
7. 如权利要求1或2所述的方法,其中对于式3的化合物,X和Y独立地为-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sub>a</sub>-或-CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-,R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基。

8. 如权利要求7所述的方法,其中X和Y独立地为-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sub>a</sub>-或-CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-,其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>独立地为甲基、乙基。

9. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述化合物为6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈或其药学可接受的盐。

10. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述化合物为结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈(形式(1))。

11. 式1、2或3的化合物其药学可接受的盐与第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组合:



其中A为N或-CR<sub>0</sub>-，其中R<sub>0</sub>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、芳基、全氟芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；

X和Y独立地为-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sub>a</sub>-或-CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-，其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；或者，R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-、-(CHR<sub>c</sub>)<sub>j</sub>-或-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>j</sub>-的链，其中R<sub>c</sub>和R<sub>d</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；其中j为2、3、4或5；

Z为-CR<sub>e</sub>-或-N-，其中R<sub>e</sub>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；

R<sub>1</sub>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷氧羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基-羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷氧羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基羰基氨基或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基羰基；

R<sub>2</sub>独立地为氢或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基；

R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、羧基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷氧羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基-羰基氨基或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基羰基；

R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羧基、芳基、杂芳基，或者R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-、-(CHR<sub>7</sub>)<sub>k</sub>-或-(CR<sub>7a</sub>R<sub>7b</sub>)<sub>k</sub>-的链，其中R<sub>7</sub>、R<sub>7a</sub>和R<sub>7b</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、芳基、烷

基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；其中k为2、3、4或5；

R<sub>8</sub>为氢，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基，芳基，被一个、两个或三个氟原子取代的芳基，全氟芳基，烷基芳基，杂芳基或烷基杂芳基；或者，R<sub>1</sub>和R<sub>8</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CHR<sub>f</sub>)<sub>m</sub>-或-(CR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>)<sub>m</sub>-的链，其中R<sub>f</sub>和R<sub>g</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；其中m为2、3、4或5；

R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>独立地为氢或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基，或者，R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-(CHR<sub>h</sub>)<sub>p</sub>-或-(CR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>)<sub>p</sub>-的链，其中R<sub>h</sub>和R<sub>i</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；其中p为2、3、4或5；

Q为-CO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、-(CHR<sub>s</sub>)<sub>q</sub>-或-(CR<sub>s</sub>R<sub>t</sub>)<sub>q</sub>-，其中R<sub>s</sub>和R<sub>t</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；其中q为0、1、2或3；以及，其中n为0、1、2、3、4或5。

12. 如权利要求11所述的组合，其中对于式1的化合物，R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基；并且R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>均为氢。

13. 如权利要求12所述的组合，其中R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地为甲基、乙基或丙基。

14. 如权利要求11所述的组合，其中对于式2的化合物，Q为-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、-(CHR<sub>s</sub>)<sub>q</sub>-或-(CR<sub>s</sub>R<sub>t</sub>)<sub>q</sub>-，R<sub>s</sub>和R<sub>t</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基；并且q为1或2。

15. 如权利要求14所述的组合，其中Q为-CO-。

16. 如权利要求11所述的组合，其中对于式3的化合物，X和Y独立地为-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sub>a</sub>-或-CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-，R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基。

17. 如权利要求16所述的组合，其中X和Y独立地为-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sub>a</sub>-或-CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-，其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>独立地为甲基、乙基。

18. 如权利要求11所述的组合，其包含6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈或其药学可接受的盐。

19. 如权利要求11所述的组合，其包含结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈(形式(1))。

20. 如权利要求11至19中任一项所述的组合，其中所述第二药学活性成分选自所有如本文所述的雌激素和雌激素衍生物、二膦酸盐、SERM、降钙素、组织蛋白酶K抑制剂、αvβ3整合素受体拮抗剂、液泡ATP酶抑制剂、VEGF拮抗剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、促骨合成代谢剂、蛋白激酶抑制剂、过氧化物酶体增殖物活化受体-γ (PPAR γ)的活化剂、多肽骨保护素、钙受体拮抗剂、生长激素促分泌素、生长激素释放激素、胰岛素样生长因子、骨形态生成蛋白(BMP)、BMP拮抗的抑制剂、成纤维细胞生长因子、维生素D及其衍生物、维生素K及其衍生物、大豆异黄酮、钙盐、氟化盐、抗毒蕈碱剂、α2δ药剂，或其药学可接受的盐。

21. 药物组合物，其包含权利要求11至30中任一项所述的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组合，以及药学可接受的载体或赋形剂。

22. 调节有需要的个体的雄激素受体的活性的方法，其包括使所述雄激素受体与有效量的权利要求11至21中任一项所述的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组合接触，由此调节所述雄激素受体的活性。

23. 治疗个体的病症或病况的方法，其包括向所述个体给药有效量的权利要求11至21

所述的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组合,由此治疗所述疾病或病况,其中所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌症相关的恶病质;癌症;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能亢进;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育;肌肉消耗;呼吸道疾病;耳鼻喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病征;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病征;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

## 作为选择性雄激素受体调节剂的脒衍生物

### 发明领域

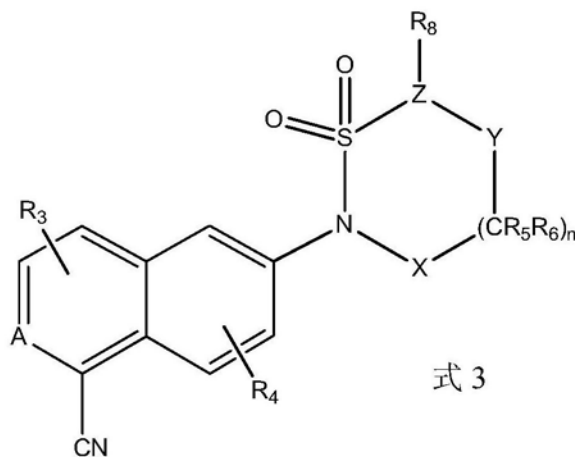
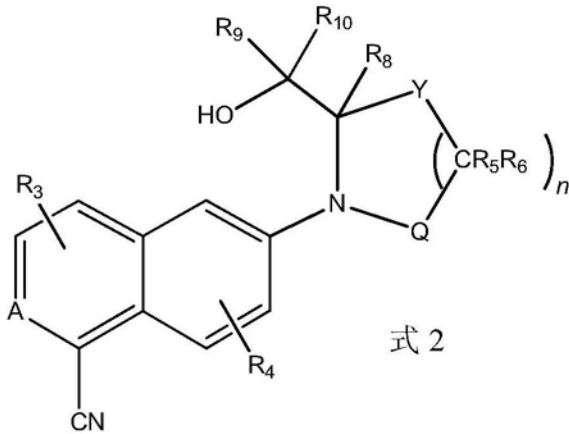
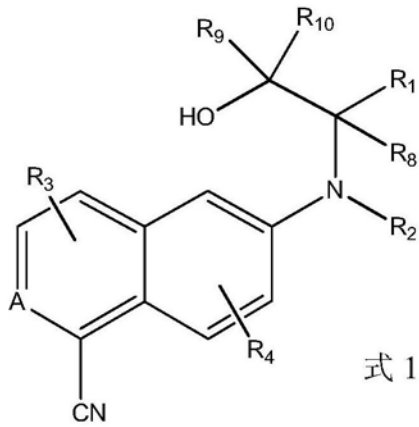
[0001] 本发明涉及选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 或其药学可接受的盐用于治疗 and/或预防与雄激素受体的调节相关的某些疾病或病症的用途。本发明还涉及有效作为选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 的新杂环化合物或其药学活性盐与一种或多种其他药学活性化合物或其药学活性盐的组合。此外,本发明涉及包含活性剂的组合的组合物,还涉及这些活性成分的组合用于治疗与雄激素受体的调节相关的疾病或病症的用途。本发明还涉及6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷(thiadiazinan)-2-基]异喹啉-1-脒的晶型、其组合物以及涉及其制备方法。本发明还涉及用于治疗与雄激素受体的调节相关的疾病和病症的6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-脒的晶型。

### [0002] 发明背景

[0003] 雄激素受体 (“AR”) 是配体-活化转录调节蛋白,其通过其与内源性雄激素的活性而介导雄性的性发育和性功能的诱导。雄激素甾体在许多生理过程中发挥重要作用,包括雄性的性特征的发育和维持,例如肌肉和骨量、前列腺生长、精子发生和雄性的毛发分布。内源性甾体雄激素包括睾酮和二氢睾酮 (“DHT”)。多年来,已经知道与AR结合并以雄激素形式(例如庚酸睾酮)发挥作用或以抗雄激素形式(例如醋酸环丙孕酮)发挥作用的甾体配体,并且已在临床上使用。

[0004] 下式的新化合物及其制备方法公开于共同待审的国际专利申请,即,于2013年11月25日提交的PC/IB2013/060381并于2014年6月12日公开为WO 2014/087298(转让给本发明的受让人),其全部援引加入本文。

[0005]



[0006] 已知这些化合物是活性雄激素受体调节剂 (SARM), 由此可用于治疗和/或预防多种激素相关性病况, 例如与雄激素下降相关的病况, 尤其如贫血; 厌食; 关节炎; 骨疾病; 肌肉骨骼损伤; 恶病质; 虚弱; 老年人中的年龄相关性功能下降; 生长激素缺乏; 造血功能障碍; 激素替代; 肌肉强度和/或功能损失; 肌营养不良; 术后肌肉损失; 肌萎缩 (muscular atrophy); 神经变性疾病; 神经肌肉疾病; 肥胖; 骨质疏松症; 和肌肉消耗 (muscle wasting)。

[0007] 仍不断需要提供用于治疗和/或预防多种激素相关性疾病的新疗法。

[0008] 仍不断需要提供可用于治疗和/或预防多种激素相关性病况的改进疗法, 例如与雄激素下降相关的病况, 尤其如贫血; 厌食; 关节炎; 骨疾病; 肌肉骨骼损伤; 恶病质; 虚弱; 老年人中的年龄相关性功能下降; 生长激素缺乏; 造血功能障碍; 激素替代; 肌肉强度和/或功能损失; 肌营养不良; 术后肌肉损失; 肌萎缩; 神经变性疾病; 神经肌肉疾病; 肥胖; 骨质疏松症; 和肌肉消耗。本文所提供的联合疗法、其组合物以及相关的治疗方法可以提供对单独使用任一药剂提供更大的功效和/或改善的耐受性的治疗方法。

[0009] 已知的药学活性成分的新固体形式的鉴定提供了在不改变活性药物成分的化学结构的情况下优化其物理化学特性、稳定性、可制造性和/或生物性能的手段。基于化学结构, 人们不能以任何确定程度预期化合物是否会结晶、在何种条件下其会结晶、或那些晶型中任意晶型的固态结构。为了药物开发而选择的特性固体形式可以对药物产品的性质具有

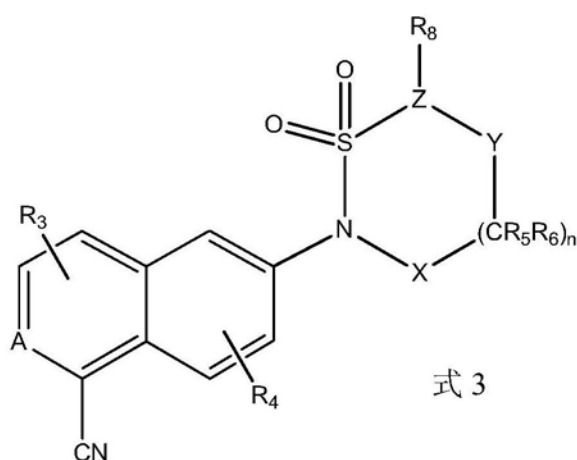
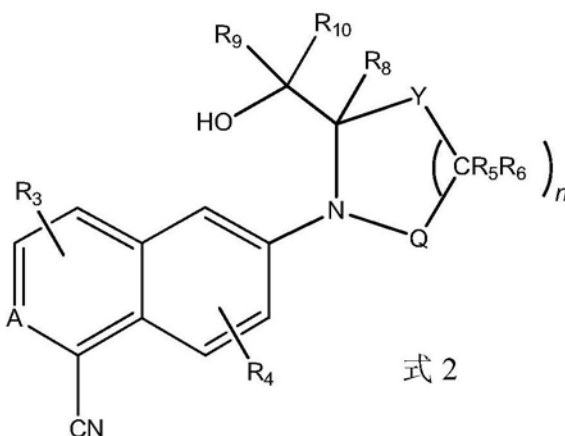
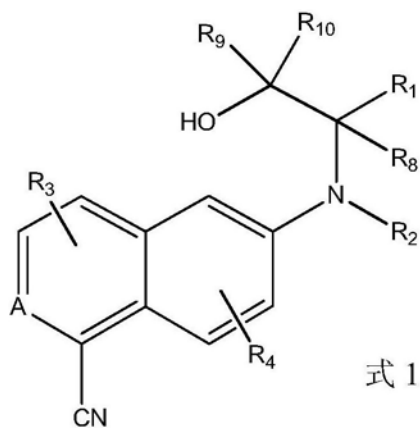
显著的影响。合适的固体形式的选择部分地由结晶结构的产率、速率和量来指示。此外,固体形式的吸湿性、稳定性、溶解性和工艺性质(process profile)如压缩性、粉末流动和密度是重要的考量。

[0010] 由此,需要鉴定表现出可接受的物理化学性质、稳定性、可制造性和/或生物性能的已知作为活性雄激素受体调节剂的化合物(包括(6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈))的固体形式。

#### [0011] 发明概述

[0012] 本发明涉及治疗个体的病症或病况的方法,其包括向所述个体给药有效量的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐,其中所述病症或病况选自:贫血;厌食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌症相关的恶病质;癌症;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能亢进;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育(dysspermtogenic sterility);肌肉消耗;呼吸道疾病;耳鼻咽喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病况;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病况;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病,以及压力性尿失禁,

[0013]

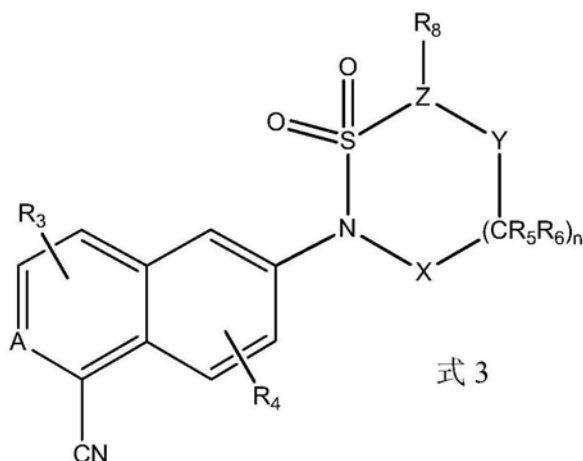
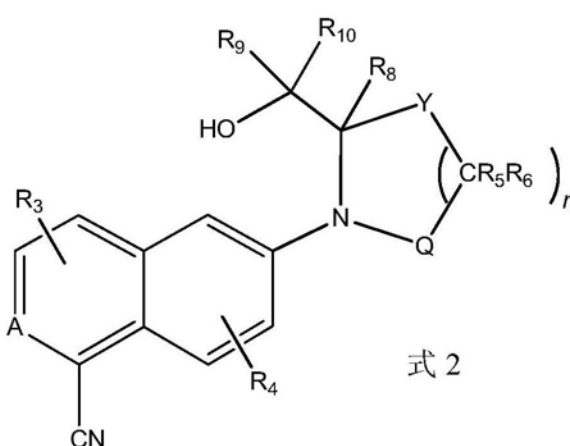
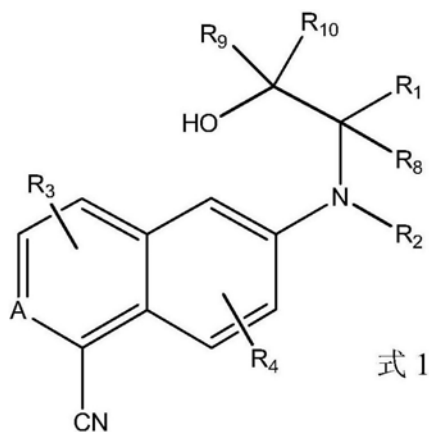


[0014] 其中A为N或- $CR_0$ -，其中 $R_0$ 为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、全氟芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；X和Y独立地为- $CH_2$ -、- $CHR_a$ -或- $CR_aR_b$ -，其中 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；或者 $R_a$ 和 $R_b$ 一起形成包含- $(CH_2)_j$ -、- $(CHR_c)_j$ -或- $(CR_cR_d)_j$ -的链，其中 $R_c$ 和 $R_d$ 独立地为 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；其中j为2、3、4或5；Z为- $CR_e$ -或-N-，其中 $R_e$ 为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基； $R_1$ 为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、芳基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷氧羰基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基氨基-羰基氨基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷氧羰基氨基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基羰基氨基、或者 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基氨基羰基； $R_2$ 独立地为氢或者 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基； $R_3$ 和 $R_4$ 独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷氧羰基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基氨基-羰基氨基或者 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基氨基羰基； $R_5$ 和 $R_6$ 独立地为氢或者 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基，或者， $R_5$ 和 $R_6$ 一起形成包含- $(CH_2)_k$ -、- $(CHR_7)_k$ -或- $(CR_{7a}R_{7b})_k$ -的链，其中 $R_7$ 、 $R_{7a}$ 和 $R_{7b}$ 独立地为 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；其中k为2、3、4或5； $R_8$ 为氢， $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基， $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基，芳基，被一个、两个或三

个氟原子取代的芳基,全氟芳基,烷基芳基,杂芳基,或烷基杂芳基;或者R<sub>1</sub>和R<sub>8</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CHR<sub>f</sub>)<sub>m</sub>-或-(CR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>)<sub>m</sub>-的链,其中R<sub>f</sub>和R<sub>g</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基;其中m为2、3、4或5;R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羧基、芳基、杂芳基,或者,R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-(CHR<sub>h</sub>)<sub>p</sub>-或-(CR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>)<sub>p</sub>-的链,其中R<sub>h</sub>和R<sub>i</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基;其中p为2、3、4或5;Q为-CO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、-(CHR<sub>s</sub>)<sub>q</sub>-或-(CR<sub>s</sub>R<sub>t</sub>)<sub>q</sub>-,其中R<sub>s</sub>和R<sub>t</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基;其中q为0、1、2或3;并且其中n为0、1、2、3、4或5。

[0015] 本发明还涉及式1、2或3的化合物或其药学可接受的盐与第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组合:

[0016]



[0017] 其中A为N或-CR<sub>0</sub>-,其中R<sub>0</sub>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、芳基、全氟芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;X和Y独立地为-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sub>a</sub>-或-CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-,其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基;或者,R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-、-(CHR<sub>c</sub>)<sub>j</sub>-或-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>j</sub>-的链,其中R<sub>c</sub>和R<sub>d</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;其中j为2、3、4或5;Z为-CR<sub>e</sub>-或-N-,其中R<sub>e</sub>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;R<sub>1</sub>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全

氟烷基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷氧羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基-羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷氧羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基羰基氨基、或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基羰基；R<sub>2</sub>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基；R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷氧羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基-羰基氨基、或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基羰基；R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基，或者R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-、-(CHR<sub>7</sub>)<sub>k</sub>-或-(CR<sub>7a</sub>R<sub>7b</sub>)<sub>k</sub>-的链，其中R<sub>7</sub>、R<sub>7a</sub>和R<sub>7b</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；其中k为2、3、4或5；R<sub>8</sub>为氢，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基，芳基、被一个、两个或三个氟原子取代的芳基，全氟芳基，烷基芳基，杂芳基，或烷基杂芳基；或者，R<sub>1</sub>和R<sub>8</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CHR<sub>f</sub>)<sub>m</sub>-或-(CR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>)<sub>m</sub>-的链，其中R<sub>f</sub>和R<sub>g</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；其中m为2、3、4或5；R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基，或者，R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-(CHR<sub>h</sub>)<sub>p</sub>-或-(CR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>)<sub>p</sub>-的链，其中R<sub>h</sub>和R<sub>i</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；其中p为2、3、4或5；Q为-CO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、-(CHR<sub>s</sub>)<sub>q</sub>-或-(CR<sub>s</sub>R<sub>t</sub>)<sub>q</sub>-，其中R<sub>s</sub>和R<sub>t</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基，杂芳基、或烷基杂芳基；其中q为0、1、2或3；并且，其中n为0、1、2、3、4或5。

[0018] 在另一方面，本发明涉及包含本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐；第二药学活性成分或其药学可接受的盐；以及药学可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0019] 在又一方面，本发明涉及治疗和/或预防个体的病症或病况的方法，其包括向所述个体给药有效量的如本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及第二药学活性剂，由此治疗所述疾病或病况，其中所述病症或病况选自贫血；厌食；关节炎；骨疾病；良性前列腺增生；肌肉骨骼损伤；恶病质；与癌症相关的恶病质；癌症；虚弱；老年人中的年龄相关性功能下降；生长激素缺乏；造血功能障碍；激素替代；性腺机能亢进；肌肉强度和/或功能损失；肌营养不良；术后肌肉损失；肌萎缩；神经变性疾病；神经肌肉疾病；肥胖；骨质疏松症；少肌症，包括慢性阻塞性肺病中的少肌症；改善个体的灵敏度和活动性的方法；动脉粥样硬化及其相关疾病；痛经；精子生成障碍性不育；肌肉消耗；呼吸道疾病；耳鼻喉疾病；激素失调/紊乱或失衡；雄激素剥夺疗法；中枢神经系统损伤；脱发；感染；消化系统疾病；泌尿或雄性生殖疾病；皮肤病；内分泌失调；血液性或淋巴性病；先天性/遗传性或新生儿疾病；结缔组织疾病；代谢性疾病；环境来源的病症；行为机制；精神病；认知障碍；肝病；肾病和糖尿病性肾病，以及压力性尿失禁。

[0020] 在又一方面，本发明涉及6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型。

[0021] 在另一方面，本发明涉及包含6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型以及药学载体或赋形剂的药物组合物。

[0022] 在另一方面，本发明涉及调节有需要的个体的雄激素受体的活性的方法，其包括使所述雄激素受体与有效量的6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹

啉-1-脞的晶型或其药物组合物接触,由此调节所述雄激素受体的活性。

[0023] 在又一方面,本发明涉及治疗和/或预防个体的病症或病况的方法,其包括向所述个体给药有效量的6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-脞的晶型或其药物组合物,由此治疗所述疾病或病况,其中所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;肌肉骨骼损伤;恶病质;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能减退;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;以及肌肉消耗。

[0024] 在又一方面,本发明涉及治疗和/或预防个体的病症或病况的方法,其包括向所述个体给药有效量的6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-脞的晶型或其药物组合物,由此治疗所述疾病或病况,其中所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌症相关的恶病质;癌症;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能亢进;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育;肌肉消耗;呼吸道疾病;耳鼻咽喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病征;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病症;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

[0025] 在又一方面,本发明涉及制备6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-脞的晶型的方法。

[0026] 特别地,本发明的晶型已经表现出具有合适的药物化学性质、稳定性、可制造性和/或生物性能,这使其可用于进一步开发。

#### [0027] 附图简述

[0028] 图1是结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-脞游离碱(形式(1))的特征PXRD X-射线粉末衍射图谱。(纵轴:密度(计数);横轴: $2\theta$ (度))。

[0029] 图2是结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-脞游离碱(形式(1))的特征拉曼光谱。(纵轴:密度(计数);横轴:拉曼位移( $\text{cm}^{-1}$ ))。

[0030] 图3是结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-脞游离碱(形式(1))的特征固态NMR谱。(横轴:峰位移(ppm))。

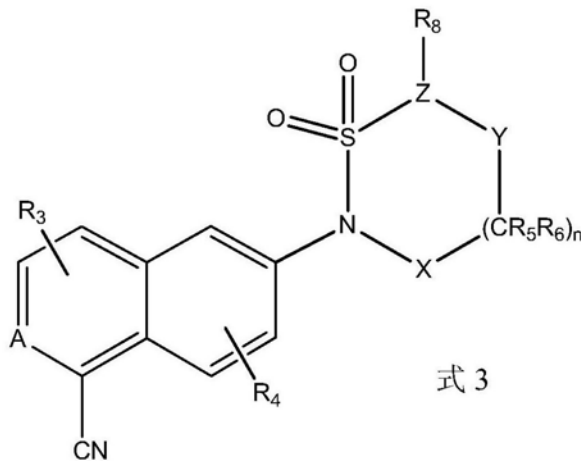
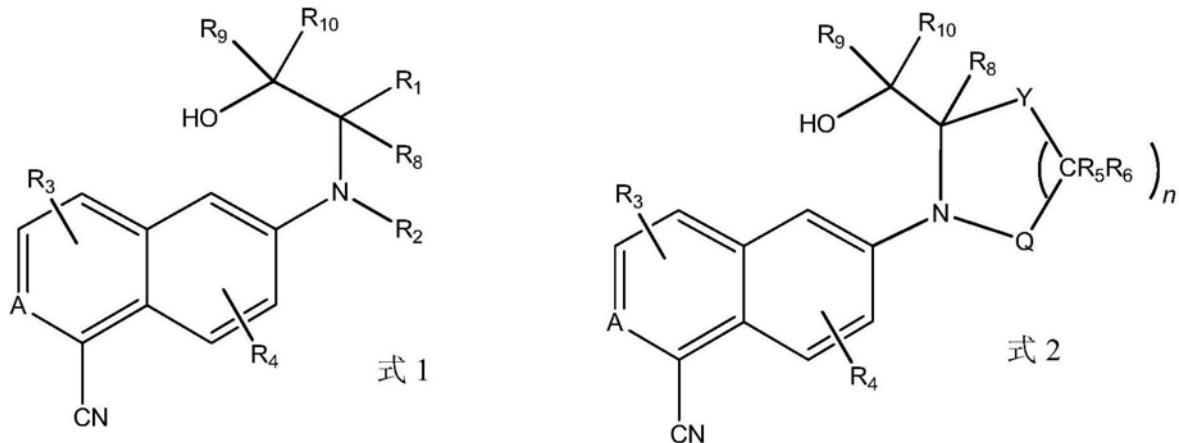
[0031] 图4是结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-脞游离碱(形式(1))的特征DSC衍射图。(纵轴:热流量(W/g),横轴:温度( $^{\circ}\text{C}$ ))。

#### [0032] 发明详述

[0033] 本发明涉及治疗和/或预防个体的病症或病况的方法,其包括向所述个体给药有效量的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐,其中所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌症相关的恶病质;癌症;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能亢进;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉

疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育;肌肉消耗;呼吸道疾病;耳鼻咽喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病征;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病征;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病;以及压力性尿失禁,

[0034]



[0035] 其中A为N或- $CR_0$ -,其中 $R_0$ 为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、全氟芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;X和Y独立地为- $CH_2$ -、- $CHR_a$ -或- $CR_aR_b$ -,其中 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;或者, $R_a$ 和 $R_b$ 一起形成包含- $(CH_2)_j$ -、- $(CHR_c)_j$ -或- $(CR_cR_d)_j$ -的链,其中 $R_c$ 和 $R_d$ 独立地为 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;其中j为2、3、4或5;Z为- $CR_e$ -或-N-,其中 $R_e$ 为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基; $R_1$ 为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、芳基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷氧羰基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基氨基-羰基氨基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷氧羰基氨基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基羰基氨基、或者 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基氨基羰基; $R_2$ 独立地为氢或者 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基; $R_3$ 和 $R_4$ 独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟

基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷氧羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基-羰基氨基、或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基羰基；R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基，或者R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-、-(CHR<sub>7</sub>)<sub>k</sub>-或-(CR<sub>7a</sub>R<sub>7b</sub>)<sub>k</sub>-的链，其中R<sub>7</sub>、R<sub>7a</sub>和R<sub>7b</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；其中k为2、3、4或5；R<sub>8</sub>为氢，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基，芳基，被一个、两个或三个氟原子取代的芳基，全氟芳基，烷基芳基，杂芳基，或烷基杂芳基；或者，R<sub>1</sub>和R<sub>8</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CHR<sub>f</sub>)<sub>m</sub>-或-(CR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>)<sub>m</sub>-的链，其中R<sub>f</sub>和R<sub>g</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；其中m为2、3、4或5；R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基，或者，R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-(CHR<sub>h</sub>)<sub>p</sub>-或-(CR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>)<sub>p</sub>-的链，其中R<sub>h</sub>和R<sub>i</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；其中p为2、3、4或5；Q为-CO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、-(CHR<sub>s</sub>)<sub>q</sub>-或-(CR<sub>s</sub>R<sub>t</sub>)<sub>q</sub>-，其中R<sub>s</sub>和R<sub>t</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；其中q为0、1、2或3；并且其中n为0、1、2、3、4或5。

[0036] 式1、式2和式3的化合物在下文更详细地描述，包括其优选实施方案和衍生物。除非另外规定，否则认为下文阐述的式1、式2和式3的化合物的定义、描述、衍生物和优选实施方案可等同地用于和适用于本文所阐述的包括式1、式2和/或式3的化合物或其衍生物的所有实施方案。

[0037] 在一实施方案中，式1的化合物是这样的，即，R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基；并且，R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>均为氢。

[0038] 在一具体实施方案中，式1的化合物是这样的，即，R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地为甲基、乙基或丙基。

[0039] 在另一实施方案中，式2的化合物是这样的，即，Q为-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、-(CHR<sub>s</sub>)<sub>q</sub>-或-(CR<sub>s</sub>R<sub>t</sub>)<sub>q</sub>-，其中R<sub>s</sub>和R<sub>t</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基；并且，q为1或2。在具有式2的化合物的又一实施方案中，Q为-CO-。

[0040] 在一具体实施方案中，式3的化合物是这样的，即，X和Y独立地为-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sub>a</sub>-或-CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-，其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基。在本发明的另一实施方案中，式3的化合物是这样的，即，X和Y独立地为-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sub>a</sub>-或-CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-，其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>独立地为甲基或乙基。

[0041] 在某些具体实施方案中，式1、式2或式3的化合物选自：

[0042] 6-[(3S)-3-甲基-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷(thiadiazolidin)-2-基]异喹啉-1-腈；

[0043] 6-[(3S)-3-乙基-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基]异喹啉-1-腈；

[0044] 6-[(3R)-1,1-二氧化-3-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基]异喹啉-1-腈；

[0045] 6-[(3R)-1,1-二氧化-3-(2-苯基乙基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基]异喹啉-1-腈；

[0046] 6-[1-甲基-(3S)-3-甲基-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基]异喹啉-1-腈；

[0047] 6-[(3R)-1,1-二氧化-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,5-噻二唑烷-2-基]异喹啉-1-腈；

- [0048] 6-[(3S)-3-(4-氯苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基]异喹啉-1-腈;
- [0049] 6-[(3S)-3-甲基-1,1-二氧化-1,2-噻唑烷-2-基]异喹啉-1-腈;
- [0050] 6-[(3S)-3-甲基-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基]萘-1-腈;
- [0051] 6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈;
- [0052] 6-[(4S)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈;
- [0053] 6-[(3R)-1,1-二氧化-3-(3-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基]异喹啉-1-腈;
- [0054] 6-(4,4-二甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)异喹啉-1-腈;
- [0055] 6-(6,6-二氧化-6-硫代-5,7-二氮杂螺[2.5]辛-5-基)异喹啉-1-腈;
- [0056] 6-[(4R)-4-(3-甲基苄基)-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈;
- [0057] 6-[(4R)-6-乙基-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈;
- [0058] 6-(5-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)异喹啉-1-腈;
- [0059] 6-[(4S)-4-(4-甲基苯基)-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈;
- [0060] 6-[(4R)-4-(4-甲基苯基)-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈;
- [0061] 6-[(4S)-4-(3-甲基苯基)-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈;
- [0062] 6-[(4S)-4-乙基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈;以及
- [0063] 6-(1,1-二氧化-4-丙基-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)异喹啉-1-腈,
- [0064] 或其药学可接受的盐。
- [0065] 在某些具体实施方案中,本发明的化合物选自:
- [0066] 6-[(2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基]氨基]异喹啉-1-腈;
- [0067] 6-[(2R)-2-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]氮杂环丁-1-基]异喹啉-1-腈;
- [0068] 6-[(2S)-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]氮杂环丁-1-基]异喹啉-1-腈;
- [0069] 6-甲基[(2R,3R)-4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基]氨基]异喹啉-1-腈;
- [0070] 6-甲基[(2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基]氨基]异喹啉-1-腈;
- [0071] 6-[(2R)-2-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]哌啶-1-基]异喹啉-1-腈;
- [0072] 6-[(2R)-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]哌啶-1-基]异喹啉-1-腈;
- [0073] 6-[(2R,5R)-2-甲基-5-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基]异喹啉-1-腈;
- [0074] 6-[(2R,5R)-2-[(1R)-1-羟基乙基]-5-甲基吡咯烷-1-基]异喹啉-1-腈;
- [0075] 6-[(5R)-2-氧代-5-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基]异喹啉-1-腈;
- [0076] 6-[(5S)-2-氧代-5-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基]异喹啉-1-腈;
- [0077] 6-[(2R)-2-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基]异喹啉-1-腈;
- [0078] 6-[(2R)-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基]异喹啉-1-腈;
- [0079] 6-[(2S)-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基]异喹啉-1-腈;
- [0080] 6-[(2S)-2-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基]异喹啉-1-腈;
- [0081] 6-[(2S,5S)-2-甲基-5-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基]异喹啉-1-腈;
- [0082] 6-[(2R,5R)-2-[(1S)-1-羟基乙基]-5-甲基吡咯烷-1-基]异喹啉-1-腈;
- [0083] 6-((2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基氨基)-1-萘甲腈;
- [0084] 6-((R)-2-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)氮杂环丁-1-基)-1-萘甲腈;

- [0085] 6-((S)-2-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)氮杂环丁-1-基)-1-萘甲腈;
- [0086] 6-(甲基((2R,3R)-4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基)氨基)-1-萘甲腈;
- [0087] 6-(甲基((2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基)氨基)-1-萘甲腈;
- [0088] 6-((R)-2-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)-1-萘甲腈;
- [0089] 6-((R)-2-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)-1-萘甲腈;
- [0090] 6-((2R,5R)-2-甲基-5-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈;
- [0091] 6-((2R,5R)-2-((R)-1-羟基乙基)-5-甲基吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈;
- [0092] 6-((R)-2-氧代-5-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈;
- [0093] 6-((S)-2-氧代-5-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈;
- [0094] 6-((R)-2-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈;
- [0095] 6-((R)-2-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈;
- [0096] 6-((S)-2-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈;
- [0097] 6-((S)-2-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈;
- [0098] 6-((2S,5S)-2-甲基-5-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈;
- 以及
- [0099] 6-((2R,5R)-2-((S)-1-羟基乙基)-5-甲基吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈,
- [0100] 或其药学可接受的盐。

[0101] 特别优选的实施方案包括其中式1、式2或式3的化合物选自6-[(3R)-3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基]异喹啉-1-腈、6-[(3S)-3-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基]异喹啉-1-腈、6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噁二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈、6-[(4S)-4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噁二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈以及6-(甲基-((2R,3R)-4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基)氨基)-1-萘甲腈或其药学可接受的盐的那些。

[0102] 在更特别优选的实施方案中,式1、式2或式3的化合物为6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噁二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈。

[0103] 在单独或组合时,术语“烷基”意指式 $C_nH_{2n+1}$ 的非环状饱和烃基,其可以为直链或支链的。此类基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基和己基。除非另外规定,烷基包含1至6个碳原子。烷基和多种其他含烃基团的碳原子含量由指示该部分的碳原子的下限值和上限值的前缀来表示,即,前缀 $C_i-C_j$ 表示整数“i”个至整数“j”个碳原子的基团(涵盖端值)。因此,例如, $C_1-C_6$ 烷基是指具有1至6个碳原子(涵盖端值)的烷基。

[0104] 如本文所用,术语“羟基”意指OH基团。术语“杂环”是指饱和或部分饱和(即,非芳族)杂环,其可以经由环氮原子连接(当该杂环连接于碳原子时)或经由环碳原子连接(在所有情形中)。同样地,当取代时,取代基可以位于环氮原子(条件是取代基通过碳原子连接)或环碳原子(在所有情形中)上。具体实例包括环氧乙烷基、氮杂环丙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、1,4-二氧杂环己烷基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基(azepanyl)、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、氧杂氮杂环庚烷基(oxazepanyl)和二氮杂环庚烷基。

[0105] 术语“杂芳基”是指可以经由环碳原子(在所有情形中)或具有适当化合价的环氮原子(当杂环连接于碳原子时)连接的芳族杂环。同样地,当取代时,取代基可以位于环碳原

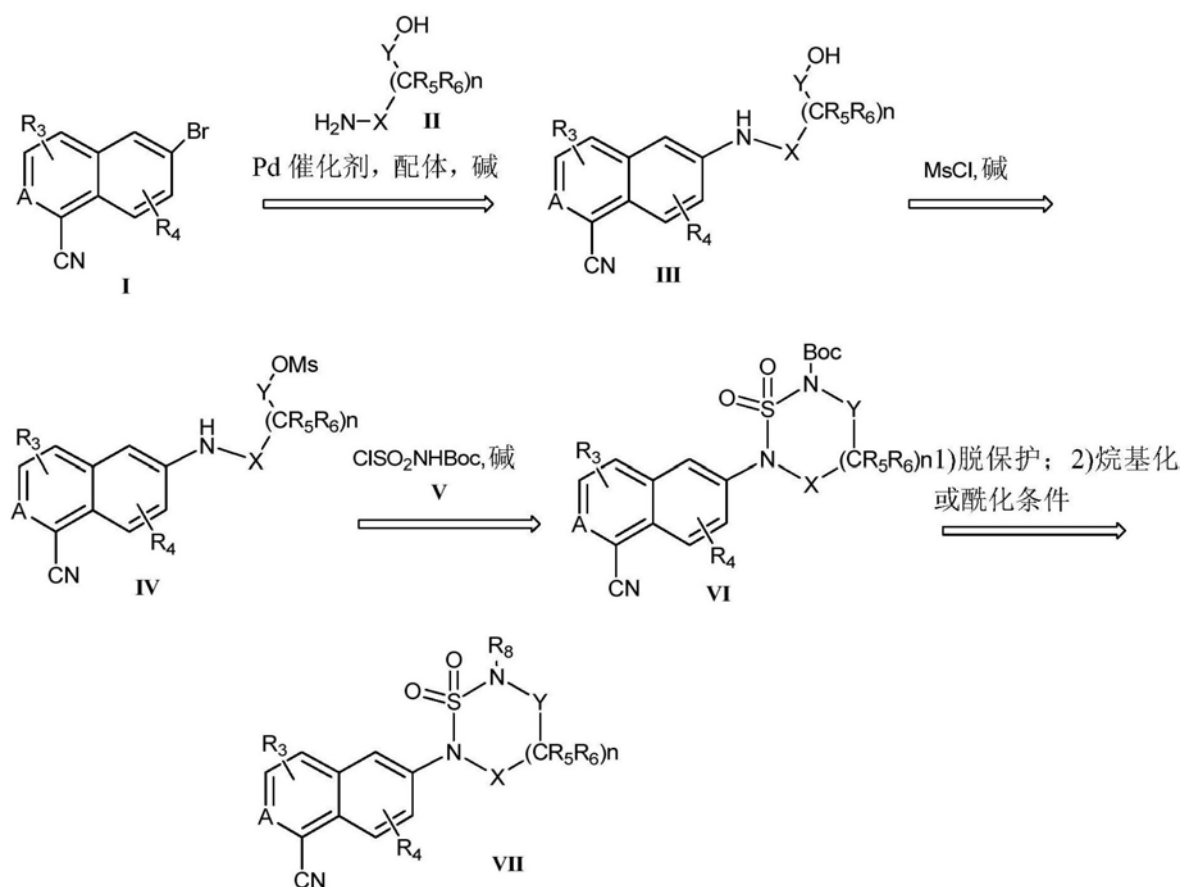
子(在所有情形中)或具有适当化合价的环氮原子(条件是取代基通过碳原子连接)上。具体实例包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和吡嗪基。术语“环烷基”意指式 $C_nH_{2n-1}$ 的单环饱和烃基。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。除非另外规定,环烷基包含3至8个碳原子。

[0106] 术语“氧代”意指双键连接的氧。术语“烷氧基”意指包含与氧原子键合的烷基的基团,例如甲氧基。此类基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和叔丁氧基。术语“卤代”意指氟代、氯代、溴代或碘代。

[0107] 可以根据本文概述的操作,由市售原料、文献中已知的化合物或容易制备的中间体,通过采用本领域技术人员已知的标准合成方法和操作来制备式1、式2或式3的化合物。可以由相关科学文献或由本领域的标准教科书来容易地获得用于有机分子的制备及官能团的转变和操作的标准合成方法和操作。将认识到,在给出典型或优选的工艺条件(即,反应温度、时间、反应物摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,也可以使用其他工艺条件,除非另外规定。最佳的反应条件可以随着所用的特定反应物或溶剂而变化。本领域技术人员将认识到,出于优化本文所述的化合物的形成的目的,可以改变所呈现的合成步骤的性质和顺序。

[0108] 因此,本文提供的一般反应路线例示出式1、式2或式3的化合物的制备。除非另外指出,否则在反应路线及随后的讨论中使用的取代基变量如上所指出的那样定义。

[0109]



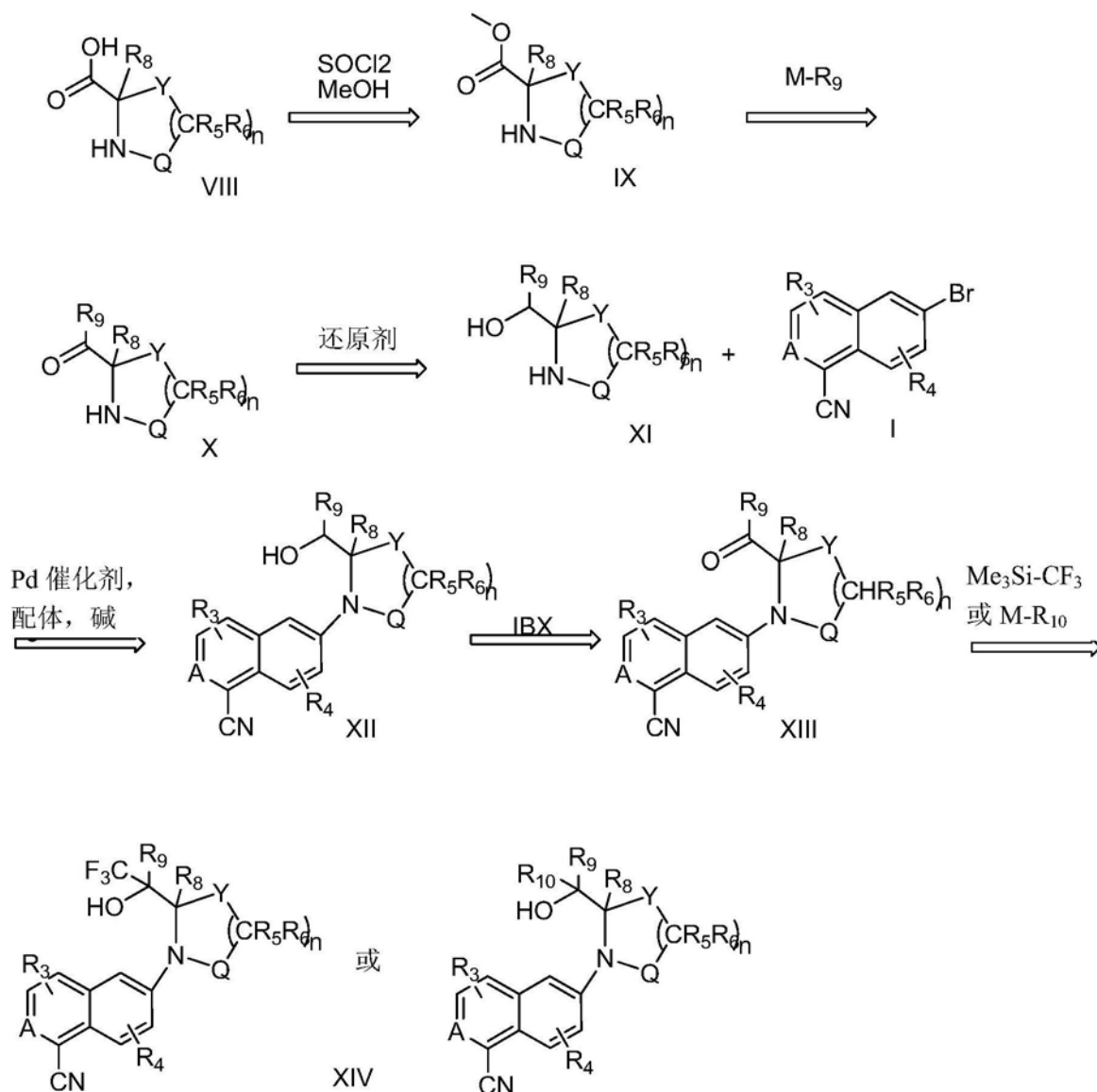
[0110] 使通式I的溴化物与氨基醇II在诸如Pd-催化偶联条件的偶联条件下偶联。将化合物III的羟基在碱的存在下通过甲磺酸酯形成等方法活化成离去基团,以生成化合物IV。由

试剂V处理化合物IV,产生Boc-保护的中间体VI。将中间体NH化合物的Boc-基团脱保护然后烷基化或酰化以完成化学类别的通式VII的化合物的合成。其中R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>为未保护的氨基、羟基或羧酸基团的产物VII的制备会需要在合成顺序的适当点处使用有机化学的标准方法对相应的官能进行保护和脱保护。

[0111] 其中A为碳的化合物的制备由6-[ (3S)-3-甲基-1,1-二氧化-1,2-噻唑烷-2-基] 异喹啉-1-腈的合成(实施例8) 例示。

[0112] 当Z(式3) 不等同于N时,可以应用上述操作的替代操作。其中A为碳的化合物的制备由6-[ (3S)-3-(4-氯苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基] 异喹啉-1-腈的合成(实施例7) 例示。

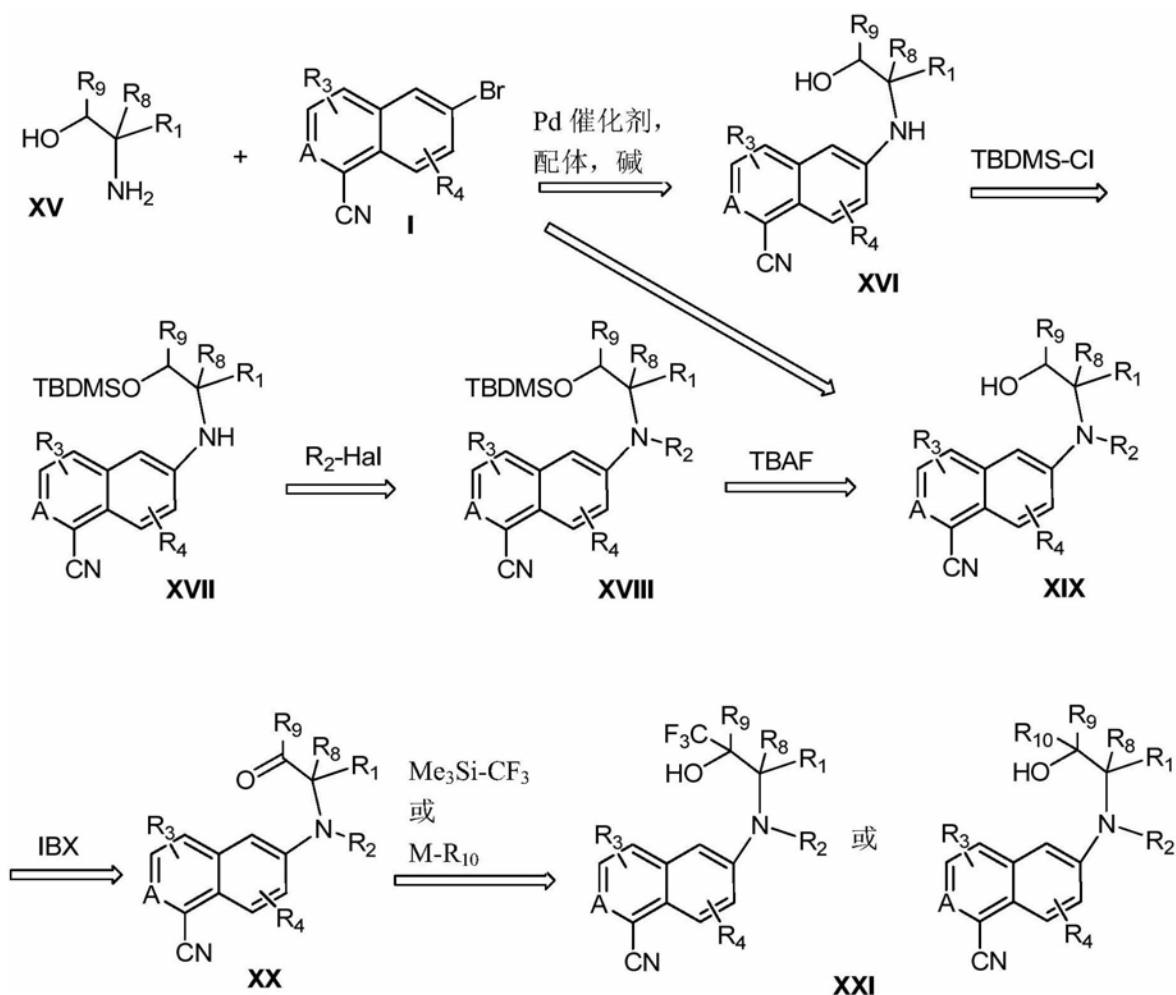
[0113]



[0114] 将氨基酸VIII经由标准酰基氯形成方案而转化成甲酯IX。使用递送链段R<sub>9</sub>的亲核试剂M-R<sub>9</sub>,使酯IX转变成为相应的酮(或醛)X。产生酮X的替代方法将采用在有机化学文献中描述的诸如Weinreb酰胺的官能等同物。酮或醛基团被还原以产生氨基醇XI,其在Pd催化条件下与溴化物I偶联。化合物XII的羟基被氧化以产生酮或醛化合物XIII,将其由递送CF<sub>3</sub>基团的试剂或由包含片段R<sub>10</sub>的亲核试剂M-R<sub>10</sub>处理。产物XIV包含R<sub>10</sub>官能团,其中R<sub>10</sub>可以由

CF<sub>3</sub>或权利要求中描述的另一基团表示。其中具有包含未保护的NH、OH或COOH基团的R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>的产物XIV的制备会需要在合成顺序的适当点处使用有机化学的标准方法对相应的官能进行保护和脱保护。

[0115]



[0116] 使氨基醇XV与溴化物I在诸如Pd催化酰胺偶联条件的偶联条件下偶联。将XVI的羟基由TBDMS或类似基团保护,并且XVII的NH基可以通过并入R<sub>2</sub>而进行修饰。XVIII中的保护基可以被移除以得到氨基醇XIX。将XIX的羟基氧化以产生酮或醛化合物XX,其由含CF<sub>3</sub>基团的试剂或由包含片段R<sub>10</sub>的亲核试剂M-R<sub>10</sub>处理。产物XXI包含R<sub>10</sub>官能团,其中R<sub>10</sub>可以由CF<sub>3</sub>或权利要求中描述的另一基团表示。其中具有包含未保护的NH、OH或COOH基团的R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>的产物XXIII的制备会需要在合成顺序的适当点处使用有机化学的标准方法对相应的官能进行保护和脱保护。

[0117] 本文描述的方法可以根据本领域已知的任何合适的方法监测。例如,可以通过波谱学手段(例如核磁共振波谱法(例如,<sup>1</sup>H或<sup>13</sup>C)、红外光谱法、分光光度测定法(例如,UV-可见光)、质谱法)或通过色谱法(例如高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱法(GC)、凝胶渗透色谱法(GPC)或薄层色谱法(TLC))监测产物形成。

[0118] 式1、式2或式3的化合物的制备可以涉及多种化学基团的保护和脱保护。保护基的化学可以在例如Greene等人,Protective Groups in Organic Synthesis,4th.Ed.(John Wiley&Sons,2007)中找到,其全部公开内容援引加入本文以用于所有目的。

[0119] 采用对式1、2或3的化合物的提及来包括化合物自身及其前药。由此,对式1、式2或式3的化合物的提及包括对式1、2或3的化合物以及此类化合物的药学可接受的盐以及此类化合物的前药及此类前药的药学可接受的盐、以及对所述化合物的药学可接受的溶剂合物、其盐、其前药及其前药的盐的提及。

[0120] 在如本文所述的式1、2或3的化合物的范围内包括前药形式的该化合物。因此,自身可能具有很少药理学活性或不具有药理学活性的式1、2或3的化合物的某些衍生物在给药到身体中或身体上时,可以被转化成具有期望的活性的式1、2或3的化合物,例如通过水解分裂,尤其由酯酶或肽酶的酶促进的水解分裂。此类衍生物被称为‘前药’。关于使用前药的其他信息可以在‘Pro-drugs as Novel Delivery Systems’, Vol.14, ACS Symposium Series (T.Higuchi and W.Stella) 以及‘Bioreversible Carriers in Drug Design’, Pergamon Press, 1987 (Ed.E.B.Roche, American Pharmaceutical Association) 中找到。还可以参考Nature Reviews/Drug Discovery, 2008, 7, 355以及Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2007, 10, 550。

[0121] 可以例如通过用本领域技术人员已知为‘前体基团 (pro-moieties)’ 的某些基团 (例如在H.Bundgaard的‘Design of Prodrugs’ (Elsevier, 1985) 中所描述的) 替代式1、2或3的化合物中存在的适当的官能团,从而产生本文所述的式1、2或3的化合物的前药。

[0122] 因此,本文所述的式1、2或3的化合物的前药是 (a) 式1、2或3的化合物中羧酸的酯或酰胺衍生物; (b) 式1、2或3的化合物中羟基的酯、碳酸酯、氨甲酸酯、磷酸酯或醚衍生物; (c) 式1、2或3的化合物中氨基的酰胺、亚胺、氨甲酸酯或胺衍生物; (d) 式1、2或3的化合物中硫醇基的硫代酯、硫代碳酸酯、硫代氨甲酸酯或硫化物衍生物; 或 (e) 式1、2或3的化合物中羰基的肟或亚胺衍生物。

[0123] 本文所述的式1、2或3的化合物的前药的一些具体实例包括:

[0124] (i) 在式1、2或3的化合物包含羧酸官能团 ( $-COOH$ ) 的情况下,其酯,例如其中式1、2或3的化合物的羧酸官能团的氢被  $C_1-C_8$  烷基 (例如乙基) 或  $(C_1-C_8 \text{ 烷基}) C(=O)OCH_2-$  (例如  $tBuC(=O)OCH_2-$ ) 替代的化合物;

[0125] (ii) 在式1、2或3的化合物包含醇官能团 ( $-OH$ ) 的情况下,其酯,例如其中式1、2或3的化合物的醇官能团的氢被  $-CO(C_1-C_8 \text{ 烷基})$  (例如甲基羰基) 替代或醇被氨基酸酯化的化合物;

[0126] (iii) 在式1、2或3的化合物包含醇官能团 ( $-OH$ ) 的情况下,其醚,例如其中式1、2或3的化合物的醇官能团的氢被  $(C_1-C_8 \text{ 烷基}) C(=O)OCH_2-$  或  $-CH_2OP(=O)(OH)_2$  替代的化合物;

[0127] (iv) 在式1、2或3的化合物包含醇官能团 ( $-OH$ ) 的情况下,其磷酸酯,例如其中式1、2或3的化合物的醇官能团的氢被  $-P(=O)(OH)_2$  或  $-P(=O)(ONa)_2$  或  $-P(=O)(O^-)_2Ca^{2+}$  替代的化合物;

[0128] (v) 在式1、2或3的化合物包含伯氨基或仲氨基官能团 ( $-NH_2$  或  $-NHR$ , 其中  $R \neq H$ ) 的情况下,其酰胺,例如其中 (作为可能的情况) 式1、2或3的化合物的氨基官能团的一个或两个氢被  $(C_1-C_{10})$  烷酰基、 $-COCH_2NH_2$  替代或氨基被氨基酸衍生化的化合物; 或者

[0129] (vi) 在式1、2或3的化合物包含伯氨基或仲氨基官能团 ( $-NH_2$  或  $-NHR$ , 其中  $R \neq H$ ) 的情况下,其胺,例如其中 (作为可能的情况) 式1、2或3的化合物的氨基官能团的一个或两个氢被  $-CH_2OP(=O)(OH)_2$  替代的化合物。

[0130] 式1、2或3的某些化合物可以自身用作其他式1、2或3的化合物的前药。式1、2或3的两种化合物还可以以前药形式而连接在一起。在某些情形中，式1、2或3的化合物的前药可以通过将式1、2或3的化合物中两个官能团内部连接，例如通过形成内酯而产生。

[0131] 式1、2或3的化合物的药学可接受的盐包括酸加成盐和碱盐。适当的酸加成盐由形成非毒性盐的酸形成。实例包括乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己氨磺酸盐(cyclamate)、乙二磺酸盐、酚磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸一氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、蔗糖盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐、萘-1,5-二硫酸盐和昔萘酸盐(xinofolate)。

[0132] 适当的碱盐由形成非毒性盐的碱形成。实例包括铝盐、精氨酸盐、苯乍生盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、钾盐、钠盐、氨丁三醇盐和锌盐。也可形成酸和碱的半盐，例如半硫酸盐和半钙盐。查阅适当的盐，参见Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)。

[0133] 式1、2或3的化合物的药学可接受的盐可以通过以下三种方法中的一种或多种而制备：

[0134] (i) 通过使式1、2或3的化合物与期望的酸或碱反应；

[0135] (ii) 通过从式1、2或3的化合物的合适的前体移除酸-或碱-不稳定的保护基，或通过使用期望的酸或碱使合适的环状前体(例如内酯或内酰胺)开环；

[0136] (iii) 通过将式1、2或3的化合物的一种盐经由与适当的酸或碱反应或经由适当的离子交换柱而转化成另一种盐。

[0137] 所有这三种反应通常在溶液中进行。所得的盐可以析出并通过过滤而收集，或可以通过蒸发溶剂而回收。所得盐的电离度可以从完全离子化变化至几乎非离子化的。

[0138] 式1、2或3的化合物或其药学可接受的盐可以以非溶剂化和溶剂化形式存在。本文用术语“溶剂合物”来描述包含式1、2或3的化合物或其药学可接受的盐以及一种或多种药学可接受的溶剂分子(例如乙醇)的分子复合物。当所述溶剂为水时，可以使用术语“水合物”。

[0139] 有机水合物目前公认的分类体系是定义孤立位点、通道或金属离子配位的水合物的分类体系—参见K.R.Morris的Polymorphism in Pharmaceutical Solids (Ed.H.G.Brittain, Marcel Dekker, 1995)。孤立位点水合物是其中水分子被介于中间的有机分子孤立而不彼此直接接触的水合物。在通道水合物中，水分子位于晶格通道中，其中它们与其他水分子接近。在金属离子配位水合物中，水分子与金属离子键合。

[0140] 当溶剂或水紧密结合时，复合物会具有明确定义的与湿度无关的化学计量。然而，当溶剂或水弱结合时，例如在通道溶剂合物和吸湿化合物中，水/溶剂含量会取决于湿度和干燥条件。在此类情况中，非化学计量会是正常的。

[0141] 在如本文所述的式1、式2或式3的化合物的定义内还包括其中药物和至少一种其

他组分以化学计量或非化学计量的量存在的多组分复合物(除盐和溶剂合物之外)。这种类型的复合物包括包合物(药物-主体包合复合物)和共晶。后者通常定义为通过非共价相互作用而结合在一起的中性分子成分的结晶复合物,但也会是中性分子与盐的复合物。共晶可以通过熔融结晶、通过从溶剂重结晶、或通过将组分一起物理碾磨而制备——参见O. Almarsson和M. J. Zaworotko的Chem Commun, 17, 1889-1896 (2004)。多组分复合物的一般性综述,参见Haleblian的J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 (1975年8月)。

[0142] 在下文中,所有对式1、2或3的化合物的提及应认为包括对其药学可接受的盐、溶剂合物、多组分复合物和液晶的提及以及对其药学可接受的盐的溶剂合物、多组分复合物和液晶的提及。

[0143] 式1、2或3的化合物可以呈现出多晶型和/或一种或多种类型的同分异构(例如,光学的、几何的或互变异构的同分异构)。式1、2或3的化合物还可以为同位素标记的。此类变体对于通过提及式1、2或3的化合物的结构特征而定义的式1、2或3的化合物而言是隐含的,因此在本发明的范围内。

[0144] 包含一个或多个非对称碳原子的式1、2或3的化合物可以以两种或更多种立体异构体形式存在。在式1、2或3的化合物包含烯基或亚烯基的情况下,几何顺式/反式(或Z/E)同分异构体是可能的。在结构同分异构体经由低能垒而可互换的情况下,可发生互变异构的同分异构(‘互变异构’)。这可以在包含例如亚氨基、酮基或肟基的式1、2或3的化合物中获得质子互变异构的形式,或者在包含芳族基团的化合物中获得所谓的价态互变异构。其遵循单一化合物可以呈现出多于一种类型的同分异构。

[0145] 式1、2或3的化合物的药学可接受的盐可以还包含为旋光性(例如,d-乳酸盐或l-赖氨酸)的或外消旋(例如d1-酒石酸盐或d1-精氨酸)的抗衡离子。顺式/反式同分异构体可以通过本领域技术人员公知的常规技术例如色谱法和分级结晶而分离。

[0146] 用于制备/分离个别对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯的前体手性合成或使用例如手性高效液相色谱法(HPLC)拆分外消旋物(或者盐或衍生物的外消旋物)。或者,可以使外消旋物(或外消旋前体)与合适的旋光性化合物如醇反应,或在其中式1、式2或式3的化合物包含酸性或碱性基团的情况下,与碱或酸如1-苯基乙胺或酒石酸反应。所得的非对映异构混合物可以通过色谱法和/或分级结晶来分离,并且非对映异构体之一或二者通过技术人员公知的手段而被转化成相应的纯的对映异构体。可以使用色谱法(通常是HPLC),用流动相在非对称树脂上以对映异构富集的形式获得式1、式2或式3的手性化合物(及其手性前体),所述流动相由烃、通常由庚烷或己烷组成并包含0-50体积%(通常是2-20体积%)的异丙醇和0-5体积%的烷基胺(通常是0.1%二乙胺)。将洗脱物浓缩得到富集的混合物。可以采用使用亚临界和超临界流体手性色谱法。可用于本发明的一些实施方案的手性色谱法的方法是本领域已知的(参见,例如,Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK; Chromatographic Science Series (1998), 75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns), pp. 223-249, 及其中引用的文献)。在本文的一些相关实例中,柱得自于Chiral Technologies, Inc, West Chester, Pennsylvania, USA, 即Daicel<sup>®</sup> Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan的子公司。

[0147] 当任何外消旋物结晶时,可能有两种不同类型的晶体。第一种类型是如上提及的

外消旋化合物(真正的外消旋物),其中产生包含等摩尔量的两种对映异构体的一种同质形式的晶体。第二种类型是外消旋混合物或聚集物(conglomerate),其中以等摩尔量产生各自包含单一对映异构体的两种形式的晶体。在存在于外消旋混合物中的两种晶体形式具有相同的物理性质时,它们与真正的外消旋物相比可能具有不同的物理性质。外消旋混合物可以通过本领域技术人员已知的常规技术来分离。E.L.Eliel和S.H.Wilen的 *Stereochemistry of Organic Compounds* (Wiley,1994)。

[0148] 如本文所用,术语式1、式2或式3的化合物还包括其中一个或多个原子被具有相同原子数、但具有与自然界中占主导的原子量或质量数不同的原子量或质量数的原子替代的所有药学可接受的同位素标记的式1、式2或式3的化合物。通常可以使用适当的同位素标记的试剂代替先前采用的非标记的试剂,通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与随附的实施例和制备例中描述的过程类似的过程来制备同位素标记的式1、式2或式3的化合物。特别地,氢原子可以被氘原子替代,因为此类氘化的化合物有时更有代谢抗性。

[0149] 如本文所定义,式1、式2或式3的化合物在其范围内还包括式1、式2或式3的化合物的活性代谢物,即,当将药物给药后通常通过氧化或脱烷基化而体内形成的化合物。根据本发明的代谢物的一些实例包括:

[0150] (i) 在式1、2或3的化合物包含甲基的情况下,其羟甲基衍生物(-CH<sub>3</sub>->-CH<sub>2</sub>OH);

[0151] (ii) 在式1、2或3的化合物包含烷氧基的情况下,其羟基衍生物(-OR->-OH);

[0152] (iii) 在式1、2或3的化合物包含叔氨基的情况下,其仲氨基衍生物(-NRR' ->-NHR或-NHR');

[0153] (iv) 在式1的化合物包含仲氨基的情况下,其伯氨基衍生物(-NHR->-NH<sub>2</sub>);

[0154] (v) 在式1、2或3的化合物包含苯基部分的情况下,其苯酚衍生物(-Ph->-PhOH);以及

[0155] (vi) 在式1、2或3的化合物包含酰氨基的情况下,其羧酸衍生物(-CONH<sub>2</sub>->-COOH)。

[0156] 在甚至更特别优选的实施方案中,式1、式2或式3的化合物是6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型,其中6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈以其游离碱形式存在。

[0157] 存在有许多的本领域普通技术人员可以用于分析固体形式、特别是结晶固体形式的分析方法。本文所用的术语“分析”应用来意指获得与固体形式的固态结构相关的信息。例如,X-射线粉末衍射是一种此类适于将无定形固体形式与结晶固体形式区分开以及适于表征和检定结晶固体形式的技术,因为不同的晶型呈现出不同的X-射线粉末图谱。对X-射线粉末衍射图谱的理论的讨论可以在Clearfield,Reibenspies和Bhuvanesh(编辑), *Principles and Applications of Powder Diffraction*:第1版,Wiley,John&Sons, Incorporated(2008)中找到,其全部援引加入。

[0158] 由于仪器、样品和样品制备的差异,可能出现波谱技术中的峰值的微小变化。在X-射线粉末衍射图谱中,X射线粉末图谱的x-轴值2 $\theta$ 的典型精度为大约 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 。如此,当在大多数X-射线衍射仪上于大多数条件下测量时,报告为 $9.2^\circ$ 的2 $\theta$ 的峰值可能出现在 $9.0^\circ$ 的2 $\theta$ 与 $9.4^\circ$ 的2 $\theta$ 之间的任何位置。在FT-拉曼光谱中,拉曼位移的典型精度为大约 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 。在固态NMR中,<sup>13</sup>C峰位移的典型的精度为大约 $\pm 0.2\text{ppm}$ 。

[0159] 在进一步优选的实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-

基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9和15.2处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0160] 在进一步优选的实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9和15.2处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)并且在选自17.1、17.3和18.5处具有一个或多个额外的特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0161] 在另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9、15.2和17.1处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0162] 在另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9、15.2和17.3处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0163] 在另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9、15.2和18.5处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0164] 在另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9、15.2、17.1和17.3处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0165] 在另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9、15.2、17.1和18.5处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0166] 在另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9、15.2、17.3和18.5处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0167] 在进一步优选的实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9、15.2、17.1、17.3和18.5处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0168] 在进一步优选的实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出具有如表1所示的特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0169] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在708、1555和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱。

[0170] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出具有如表2所示的特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱。

[0171] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在15.3和136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2\text{ppm}$ )表示)的固态NMR波谱。

[0172] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在15.3、136.6和143.2处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2$ ppm)表示)的固态NMR波谱。

[0173] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出具有的如表3所示的特征峰(以ppm( $\pm 0.2$ ppm)表示)的固态NMR波谱。

[0174] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8和10.9处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱并且呈现出在选自708、1555和2230处具有一个或多个特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱。

[0175] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8和10.9处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱并且呈现出在708处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱。

[0176] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9和15.2处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱并且呈现出在708、1555和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱。

[0177] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8和10.9处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱并且呈现出在136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2$ ppm)表示)的固态NMR波谱。

[0178] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9和15.2处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱并且呈现出在136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2$ ppm)表示)的固态NMR波谱。

[0179] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9和15.2处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱并且呈现出在15.3和136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2$ ppm)表示)的固态NMR波谱。

[0180] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在708和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱并且呈现出在136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2$ ppm)表示)的固态NMR波谱。

[0181] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在708和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱并且呈现出在15.3和136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2$ ppm)表示)的固态NMR波谱。

[0182] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在708、1555和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )

表示)的FT-拉曼光谱并且呈现出在15.3和136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2$ ppm)表示)的固态NMR波谱。

[0183] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8和10.9处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱、在708和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱,并且呈现出在136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2$ ppm)表示)的固态NMR波谱。

[0184] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8和10.9处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱、在708和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示的特征峰)的FT-拉曼光谱,并且呈现出在15.3和136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2$ ppm)表示)的固态NMR波谱。

[0185] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9和15.2处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱、在708、1555和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱,并且呈现出在15.3和136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2$ ppm)表示)的固态NMR波谱。

[0186] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8和10.9处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱,并且呈现出在选自708、1555和2230处具有一个或多个特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱;和/或在136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2$ ppm)表示)的固态NMR波谱。

[0187] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在708和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱,并且呈现出在选自7.8、10.9、15.2、17.1、17.3和18.5处具有一个或多个特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱;和/或在136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2$ ppm)表示)的固态NMR波谱。

[0188] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2$ ppm)表示)的固态NMR波谱,并且呈现出在选自7.8、10.9、15.2、17.1、17.3和18.5处具有一个或多个特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱;和/或呈现出在选自708、1555和2230处具有一个或多个特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱。

[0189] 在一优选的实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型是无水的。

[0190] 如本文所述,术语“无水的”应意指晶型包含少于约5%w/w、优选少于约1%w/w、更优选少于约0.5%w/w的结晶溶剂或水。在另一实施方案中,术语“无水的”应意指晶型包含少于约1%w/w的结晶溶剂或水。

[0191] 包括结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)在内的6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型可以通过将6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈从溶剂结晶(优

选从包含丙酮的溶剂结晶,或在另一实施方案中,从包含丙酮和水的溶剂结晶)来制备。在一实施方案中,溶剂是丙酮。在另一实施方案中,溶剂是丙酮和水。如此制备的晶型可以被进一步干燥,优选在真空下干燥,从而形成无水形式。

[0192] 本发明的方法涉及治疗和/或预防个体的病症或病况的方法,其中所述病症或病况与个体的雄激素受体的调节异常相关,所述方法包括向所述个体给药有效量的如本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0193] 如本文所用,在整个申请中,术语“治疗有效”旨在定量化合物或药物组合物的量,或在联合疗法的情况下的活性成分的合并量。这种量或合并量会实现治疗相关病况的目的。

[0194] 如本文所述,在整个申请中,术语“治疗”应意指将化合物、药物组合物或组合给药以实现预防性、缓解性、支持性、恢复性或治愈性治疗。术语“治疗”涵盖具有相关病况或疾病的个体的任何客观或主观的改善。

[0195] 如本文所用,在整个申请中,术语“预防性治疗”、“预防”应意指向个体给药化合物、药物组合物或组合以抑制或阻止相关病况在个体中(特别在显著易患有所述相关病况的人群的个体或成员中)发生。

[0196] 在一些实施方案中,式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐具有体内组织选择性雄激素活性和合成代谢活性,其因此用于特定的应用,如本领域技术人员将会认识到的。

[0197] 在一实施方案中,本发明的方法可用于治疗人类个体。在另一实施方案中,个体为哺乳动物。在另一实施方案中,个体为动物。在另一实施方案中,个体为无脊椎动物。在另一实施方案中,个体为脊椎动物。在一实施方案中,个体为雄性。在另一实施方案中,个体为雌性。在一些实施方案中,尽管本文所述的方法可以用于治疗雄性或雌性,但是对于某些方法,雌性可能更有利地对某些化合物的给药有应答,如本文所描述和所例示的。

[0198] 本领域技术人员可以认识到与雄激素受体的调节异常相关的病症或病况。这些病症或病况包括但不限于本文进一步详细地描述的那些。本文所述的每一病症或病况被认为是本发明和本公开的单独的实施方案。除非另外规定,否则应认为以下阐述的与雄激素受体的调节异常相关的病症或病况的定义、描述、衍生物和优选实施方案等同地用于且适用于本文阐述的包括与雄激素受体的调节异常相关的病症或病况的所有实施方案。

[0199] 在一方面,病症或病况与患有贫血的个体有关。在一实施方案中,“贫血”是指在血液中具有少于正常数量的红细胞或少于正常量的血红蛋白、降低的血细胞比容或降低的平均红细胞容积、或降低的血细胞尺寸的病况。血液的携氧能力在贫血中下降。在一些实施方案中,治疗贫血在本文还可以指治疗导致贫血的潜在因素,例如a) 出血(流血); b) 溶血(红细胞的过度破坏); c) 红细胞的产量不足; 以及d) 没有足够的正常血红蛋白。在一些实施方案中,治疗贫血在本发明中是指治疗其任何形式,包括再生障碍性贫血、苯中毒、范可尼贫血、新生儿的溶血性疾病、遗传性球形红细胞症、缺铁性贫血、骨质疏松症、恶性贫血、镰状细胞疾病、再生障碍性贫血、溶血性贫血、镰状细胞性贫血、肾性贫血、地中海贫血、骨髓增生异常综合征,以及多种骨髓疾病。

[0200] 在另一实施方案中,病症或病况是以下中的一种或多种:a) 治疗骨相关性病症;b) 预防骨相关性病症;c) 遏制(suppress)骨相关性病症;d) 抑制(inhibit)骨相关性病症;e)

增加个体的骨强度;f) 增加个体的骨量;或g) 用于破骨细胞生成抑制。特别地,一实施方案提供了a) 加速骨修复;b) 治疗骨病症;c) 治疗骨密度损失;d) 治疗低骨矿密度(BMD);e) 治疗降低的骨量;f) 治疗代谢性骨疾病;g) 促进骨生长或再生;h) 促进骨恢复;i) 促进骨折修复;j) 促进骨重塑;k) 治疗在重塑手术(包括面部、臀部或关节的重塑手术)之后的股损伤;l) 增强骨的强度和功能力;m) 增加骨皮质量;或n) 增加小梁连接性(trabecular connectivity)。

[0201] 在一实施方案中,骨相关性病症是遗传病症,或在另一实施方案中是由于对给定的疾病的治疗方法而诱导的。例如在一实施方案中,本文所述的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐可用于治疗由于向骨的癌转移而引起的骨相关性病症,或在另一实施方案中,可用于治疗由于雄激素剥夺疗法(例如响应于个体的前列腺癌变而给出的雄激素剥夺疗法)而引起的骨相关性病症。在一实施方案中,骨相关性病症是骨质疏松症。在一实施方案中,骨相关性病症是骨质缺乏。在一实施方案中,骨相关性病症是增加的骨吸收。在一实施方案中,骨相关性病症是骨折。在一实施方案中,骨相关性病症是骨虚弱。在另一实施方案中,骨相关性病症是骨矿密度(BMD)损失。在另一实施方案中,骨相关性病症是骨质疏松症、骨质缺乏、增加的骨吸收、骨折、骨虚弱和BMD损失的任意组合。每一病症表示本发明的单独的实施方案。

[0202] “骨质疏松症”在一实施方案中是指由于缺乏钙和骨蛋白而导致的具有骨量降低的骨变薄。在另一实施方案中,骨质疏松症是全身性骨骼疾病,其以低骨量和骨组织退化以及随之而来的骨脆性和对骨折的敏感性的增加为特征。在骨质疏松患者中,骨强度是异常的,在一实施方案中,导致骨折的风险的增加。在另一实施方案中,骨质疏松症使在骨中通常发现的钙和蛋白胶原缺乏,在一实施方案中,导致异常的骨品质或降低的骨密度。在另一实施方案中,受骨质疏松症影响的骨可能仅经通常不会导致骨折的轻微的跌倒或损伤而骨折。骨折在一实施方案中可以是骨裂(如在髌部骨折中)或骨塌陷(如在脊椎的受压骨折中)的形式。脊椎、髌部和手腕是骨质疏松症诱导的骨折的常见区域,但骨折也可以发生在其他骨骼区域中。未检查到的骨质疏松症在另一实施方案中可能导致姿势变化、身体畸形和降低的移动性。

[0203] 骨质疏松症可能由雄激素剥夺而造成。相应地,在另一实施方案中,骨质疏松症在雄激素剥夺之后。在另一实施方案中,骨质疏松症为原发性骨质疏松症。在另一实施方案中,骨质疏松症为继发性骨质疏松症。在另一实施方案中,骨质疏松症为绝经后骨质疏松症。在另一实施方案中,骨质疏松症为青少年骨质疏松症。在另一实施方案中,骨质疏松症为特发性骨质疏松症。在另一实施方案中,骨质疏松症为老年骨质疏松症。

[0204] “少肌症”在一实施方案中是指与衰老相关的骨骼肌肉质量、品质和强度的退行性损失。在一实施方案中,少肌症是脆性综合征的组成部分。其可能仅以诸如肌萎缩的属性为特征,以上述属性与诸如肌肉组织品质的降低的一种或多种额外属性的组合为特征,所述一种或多种额外属性以诸如由脂肪替代骨纤维、纤维化增加、肌肉代谢变化、神经肌肉接头的氧化应激和退化(其中的一种或多种可能导致肌肉功能的进展性损失和虚弱)的因素为特征。在一实施方案中,少肌症为慢性阻塞性肺病中的少肌症。

[0205] 在另一方面,病症或病况涉及降低个体的与肌肉骨骼疾病有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。

[0206] 在一实施方案中,使用本文提供的方法治疗的骨骼相关性事件是骨折,其在一实

实施方案中是病理性骨折、非创伤性骨折、脊椎骨折、非脊椎骨折、形态学骨折或其组合。在一些实施方案中，骨折可以是简单的、复合的、横向的、旁弯的或粉碎性骨折。在一实施方案中，骨折可以针对身体的任何骨，其在一实施方案中是在手臂、手腕、手、手指、腿、踝、足、脚趾、髌部、锁骨或其组合中的任一种或多种骨中的骨折。在另一实施方案中，本文提供的方法和/或化合物或组合物在治疗、预防、遏制、抑制或降低诸如病理学骨折、脊髓压迫、血钙过多、骨相关性疼痛或它们的组合的骨骼相关性事件的风险中是有效的。

[0207] 在另一实施方案中，寻求使用本文提供的方法和/或利用本文提供的组合物进行治疗的骨骼相关性事件包括针对骨科手术和/或骨科放射的必要性，其在一实施方案中是用于疼痛的治疗，在一实施方案中是由骨损伤或神经压迫导致的疼痛的治疗。在另一实施方案中，寻求使用本文提供的方法和/或利用本文提供的组合物进行治疗的骨骼相关性事件包括骨髓压迫，或在个体中针对抗肿瘤疗法中的变化(包括在激素疗法中的变化)的必要性。在一些实施方案中，寻求使用本文提供的方法和/或利用本文提供的组合物进行治疗的骨骼相关性事件包括治疗、遏制、预防、降低骨转移或骨损失的发病率，或延迟骨转移或骨损失的进展或严重性。在一实施方案中，骨损失包括骨质疏松症、骨质缺乏或其组合。在一实施方案中，骨骼相关性事件可以包括本文列举的实施方案的任意组合。

[0208] 在一实施方案中，骨骼相关性事件是癌症疗法的结果。在一实施方案中，骨骼相关性事件是激素剥夺疗法的结果，而在另一实施方案中，它们是雄激素剥夺疗法(ADT)的产物。在一些实施方案中，肌肉骨骼疾病包括软骨发育不全、获得性骨质增生综合征、阿佩尔氏病(acrocephalosyndactylia)、关节炎、关节挛缩、关节病、神经性滑膜炎、软骨病、锁颅骨发育不良、畸形足、筋膜室综合征、颅面骨发育障碍、颅缝早闭(craniosynostoses)、皮炎、杜普伊特伦挛缩、侏儒症、埃利伟氏综合征、内生性软骨瘤、嗜酸粒细胞增多肌痛综合征、外生骨疣、筋膜炎、疲劳综合征、纤维肌痛、骨纤维性结构不良、纤维性结构不良、多骨症、扁平足、足畸形、弗赖贝格病、漏斗胸、Goldenhar综合征、痛风、拇指外翻、髌脱位、骨质增生、椎间盘移位、歌舞伎化妆综合征、克利佩尔-费尔综合征、Langer-Giedion综合征、莱格-潘泽斯氏病、脊柱前凸、下颌骨颜面发育不全、蜡油样骨病、线粒体肌病、肌痛性痉挛(muscle cramp)、肌痉挛状态(muscle spasticity)、肌营养不良、肌肉骨骼发育异常、肌肉骨骼疾病、肌炎、骨化性肌炎、肌管性肌病、畸形性骨炎、骨关节炎、骨软骨炎、成骨不全症、骨髓炎、股骨头坏死、骨硬化、骨质疏松症、波兰综合征、复发性多软骨炎、风湿性多肌痛、多发性肌炎、横纹肌溶解症、风湿性疾病、拉塞尔银综合征、骨软骨炎(Scheuermann's disease)、脊柱侧凸、塞佛病(Sever's disease)/跟骨骺炎、脊柱疾病、脊柱骨赘增生、椎管狭窄、脊柱炎、强直性脊柱炎、腰椎滑脱、施普伦格耳畸形、滑膜炎、肌腱病、网球肘、腱鞘炎、致死性发育不良或泰齐氏综合征。

[0209] 肌肉是主要发挥力量源的功能的身体组织。在身体中存在有三种类型的肌肉：a) 骨骼肌——负责移动身体的四肢和外部区域的肌肉；b) 心肌——心脏肌肉；和c) 平滑肌——位于动脉和肠的壁中的肌肉。消耗性病况或病症在本文定义为至少部分地以身体、器官或组织质量的异常进展性损失为特征的病况或病症。消耗性病况可能由于诸如癌症或感染的病理学而发生，或其可能归因于生理或代谢的状态，诸如可能例如由于长期卧床休养或当肢体被固定在例如铸型中时发生的废用性去适应作用(disuse deconditioning)。消耗性病况还可能与年龄有关。在消耗性病况期间发生的身体质量的损失可以以总体重损

失、器官重量损失(例如由于组织蛋白减少而造成的骨量或肌肉质量的损失)为特征。

[0210] 在另一方面,病症或病况是肌萎缩或者消耗性病况或病症。因此,在一实施方案中,本发明提供了消耗性疾病的治疗,所述消耗性疾病包括但不限于肌肉损伤、卧床休养、不动、神经损伤、神经病、糖尿病性神经病、酒精性神经病、厌食、厌食性神经衰弱、与恶病质有关的厌食、与衰老有关的厌食、脊髓的亚急性联合变性、糖尿病、类风湿性关节炎、运动神经病、杜氏肌营养不良、腕管综合征、慢性感染、结核病、艾迪生病、成人髓肌萎缩症、肢体肌萎缩、背部肿瘤、皮炎、髓癌、包涵体肌炎、色素失调症、肋间神经痛、青少年类风湿性关节炎、股骨头骨骺骨软骨病(Legg-Calve-Perthes disease)、肌萎缩、多灶性运动神经病、肾病综合征、成骨发育不全、小儿麻痹症后综合征、肋肿瘤、脊髓肌萎缩、反射性交感神经营养不良综合征或泰-萨克斯病(Tay-Sachs)。

[0211] 在一实施方案中,术语“肌肉消耗”是指肌肉质量的进展性损失和/或是指肌肉的进展性衰弱和退化,包括控制活动性的骨骼肌或随意肌、控制心脏的心肌,及平滑肌。在一实施方案中,肌肉消耗病况或病症是慢性肌肉消耗病况或病症。“慢性肌肉消耗”本文定义为肌肉质量的慢性(即,持续长时间段)的进展性损失和/或肌肉的慢性的衰弱和退化。肌肉消耗可能由于病理学、疾病、病况或病症而发生。在一实施方案中,病理学、病患、疾病或病况是慢性的。在另一实施方案中,病理学、病患、疾病或病况是遗传性的。

[0212] 在肌肉消耗期间发生的肌肉质量的损失可以以肌肉蛋白通过肌肉蛋白分解代谢而分解或降解为特征。蛋白分解代谢由于蛋白降解的异常高速、蛋白合成的异常低速或二者的组合而发生。蛋白分解代谢或消耗不论由高程度蛋白降解导致还是由低程度蛋白合成导致,均导致肌肉质量的减少及导致肌肉消耗。术语“分解代谢”具有其在本领域的公知含义,尤其是能量耗费(energy burning)形式的新陈代谢。

[0213] 在一具体方面,与本发明有关的病症或病况是与废用、创伤、固定、脊髓损伤或卒中有关的肌萎缩或肌肉消耗,包括向有需要的患者给药有效量的本发明的化合物。甚至更特别地,与本发明有关的病症或病况是与髋部或膝部复位、髋部骨折、脊髓损伤或卒中有关的肌萎缩。

[0214] 在另一实施方案中,肌肉消耗的病理学、病患、疾病或病况是神经性的。在另一实施方案中,所述病理学、病患、疾病或病况是感染性的。如本文所述,给药本发明的化合物和组合物所针对的病理学、疾病、病况或病症是直接或间接产生肌肉质量的消耗(即,损失)、即肌肉消耗病症的那些。

[0215] 在一实施方案中,个体的肌肉消耗是患有肌营养不良;肌萎缩;x染色体脊髓延髓肌萎缩症(SBMA)的个体的结果。在一些实施方案中,个体的肌肉损失或肌肉消耗或恶病质导致患者中的降低的蛋白储备、减少的强度和功能能力、虚弱、跌倒、降低的有氧能力、降低的能量需求或增加的死亡率,并且本发明的方法还用于治疗这些病况。在一些实施方案中,个体的肌肉损失或肌肉消耗或恶病质导致增加的膳食蛋白需求、炎症(加速肌肉蛋白分解)、运动单位损失(衰老CNS)、降低的肌肉蛋白合成速率(膳食后)和/或改变内分泌功能(睾酮、雌激素、生长激素、胰岛素抗性),并且本发明的方法还用于治疗这些病况。

[0216] 如果病况或病症是肌营养不良,则其包括但不限于以控制活动性的骨骼肌或随意肌的进展性衰弱和退化为特征的遗传性疾病。心脏肌肉和一些其他不随意肌还受一些形式的肌营养不良影响。肌营养不良(MD)的主要形式是:杜氏肌营养不良、肌强直性营养不良、

杜氏肌营养不良、贝克肌营养不良、肢带肌营养不良、面肩胛肱型肌营养不良、先天性肌营养不良、眼咽肌营养不良、末梢肌营养不良和埃-德型肌营养不良。肌营养不良可能影响所有年龄的人员。尽管一些形式首先在婴儿或儿童中变得明显,但是其他形式可能直至中年或老年才出现。杜氏MD是最常见的形式,通常影响儿童。肌强直性营养不良是在成年中这些疾病的最常见疾病。肌萎缩(MA)以肌肉的逐渐消耗或减少以及肌肉质量的减少为特征。例如,脊髓灰质炎后肌肉萎缩(Post-Polio MA)是作为脊髓灰质炎后综合征(PPS)的一部分而发生的肌肉消耗。萎缩包括衰弱、肌肉疲劳和疼痛。

[0217] 在另一方面,病症或病况是肌萎缩。肌萎缩包括但不限于那些作为伴x染色体脊髓延髓肌萎缩症(SBMA——也称为肯尼迪病)的肌萎缩。这种疾病源于X染色体上雄激素受体基因的缺陷,仅影响男性,并且其在成年发作。由于原发性病因是雄激素受体突变,因此雄激素替代不是当前的治疗策略。存在有一些调查型研究,其中给药外源性丙酸睾酮以提高雄激素水平,希望克服雄激素不灵敏性并可能提供合成代谢作用。但是,使用超生理学水平的睾酮进行补充会具有限制及其他潜在的严重并发症。

[0218] 少肌症是折磨老年人及长期患病的患者的衰竭性疾病,并且以肌肉质量和功能的损失为特征。此外,增加的瘦体重与某些肌肉消耗病症的降低的发病率和死亡率有关。此外,其他情形和条件与肌肉消耗病症相关并可能导致肌肉消耗病症。例如,研究已经表明在慢性腰痛的严重情况下,存在有脊旁肌肉消耗。

[0219] 肌肉消耗和其他组织消耗也与高龄有关。据信在老年人中的常见虚弱归因于肌肉消耗。随着身体老化,越来越高比例的骨骼肌被纤维组织替代。结果是肌肉力量、性能和耐力的显著降低。

[0220] 由病患或损伤造成的长期住院治疗或例如当肢体被固定时发生的废用性去适应作用也可能导致肌肉消耗或其他组织的消耗。研究已经表明在罹患损伤、长期病患、烧伤、创伤或癌症且长时间住院的患者中,存在有持久的单侧肌肉损耗以及体重减少。

[0221] 对中枢神经系统(CNS)的损伤或损坏也与肌肉消耗及其消耗病症有关。对CNS的损伤或损坏可能例如由疾病、创伤或化学物导致。实例是中枢神经损伤或损坏、末梢神经损伤或损坏以及脊髓损伤或损坏。在一实施方案中,CNS损坏或损伤包括阿尔茨海默病(AD);发怒(情绪);厌食、厌食性神经衰弱、与衰老和/或自负(assertiveness)(情绪)有关的厌食。

[0222] 在另一实施方案中,病症或病况是肌肉消耗或由于酗酒而发生的其他组织消耗。在一实施方案中,正被治疗的消耗疾病、病症或病况与慢性病患有关。在一些实施方案中,可以通过本发明的方法治疗消耗疾病或病症,例如恶病质、营养不良、肺结核、麻风病、糖尿病、肾病、慢性阻塞性肺病(COPD)、癌症、终末期肾功能衰竭、少肌症、肺气肿、软骨病或心脏病。在一些实施方案中,消耗归因于肠道病毒、EB病毒(Epstein-Ban virus)、带状疱疹、HIV、锥虫、流感病毒(influenza)、柯萨奇病毒、立克次体、旋毛虫、血吸虫或分支杆菌的感染,并且本发明在一些实施方案中提供了其治疗方法。

[0223] 恶病质是由疾病引发或作为病患的副作用的衰弱和重量损失。心源性恶病质(即,心肌和骨骼肌二者的肌肉蛋白消耗)是充血性心衰竭的特征。心源性恶病质是在患有实体瘤和血液恶性肿瘤的患者中发生的综合征,并且表现为伴有脂肪组织和瘦肌肉质量二者的大量消耗的重量损失。恶病质还见于获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、人免疫缺陷病毒(HIV)相关性肌病和/或肌肉衰弱/消耗是AIDS的较常见的临床表现。患有HIV相关性肌病或肌肉

衰弱或消耗的个体通常经历显著的重量损失、全身或近端肌肉衰弱、压痛(tenderness)和肌萎缩。

[0224] 相应地,在一特定方面,在本发明的方法中治疗或预防的病症或病况包括在个体中治疗和/或降低恶病质和/或与癌症相关的恶病质的严重性、降低恶病质和/或与癌症相关的恶病质的发病率、或减少恶病质和/或与癌症相关的恶病质的发病机理。在另一实施方案中,癌症选自但不限于:肾上腺皮质癌、肛门癌、膀胱癌、脑肿瘤、脑干胶质瘤、脑肿瘤、小脑星形细胞瘤、脑星形细胞瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、幕上原始神经外胚层、松果体肿瘤、下丘脑神经胶质瘤、乳癌、类癌瘤、癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食管癌、肝外胆管癌、尤因家族肿瘤(Pnet)、颅外生殖细胞瘤、眼癌、眼内黑素瘤、胆囊癌、胃癌、生殖细胞瘤、性腺外、妊娠期滋养层瘤、头颈癌、下咽癌、胰岛细胞癌、喉癌、白血病、急性淋巴细胞、白血病、口腔癌、肝癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、AIDS相关淋巴瘤、中枢神经系统(原发性)、淋巴瘤、皮肤T细胞、淋巴瘤、霍奇金病、非霍奇金病、恶性间皮瘤、黑色素瘤、梅克尔细胞癌、转移性鳞状细胞癌、多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、蕈样肉芽肿病、骨髓增生性疾病、骨髓增殖性疾病、鼻咽癌、神经母细胞瘤、口咽癌、骨肉瘤、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低恶性潜能肿瘤、胰腺癌、外分泌、胰腺癌、胰岛细胞癌、鼻旁窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、嗜铬细胞瘤癌、垂体癌、浆细胞瘤、前列腺癌、横纹肌肉瘤、直肠癌、肾细胞癌、唾液腺癌、塞扎里综合征、皮肤癌、皮肤T-细胞淋巴瘤、皮肤癌、卡波西肉瘤、皮肤癌、黑色素瘤、小肠癌、软组织肉瘤、软组织肉瘤、睾丸癌、胸腺瘤、恶性肿瘤、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、肉瘤、儿童期不寻常癌、阴道癌、外阴癌、维尔姆斯瘤或其任意组合。

[0225] 在又一方面,本发明的方法所治疗的病症或病况是个体的癌症,所述治疗包括但不限于降低个体的癌症的发病率或严重性或发病机理、延迟个体的癌症的进展、延长个体的癌症的缓解或延迟个体的癌症的发作。在一些实施方案中,此类癌症是激素依赖性的,或与男性或女性中的生殖组织有关,例如前列腺、卵巢、乳房、子宫、睾丸等的癌症。在一实施方案中,所述方法提供了对个体的癌前前驱或病变的治疗和/或对个体的癌前前驱或病变的发病率的降低。在一些实施方案中,此类癌前前驱在响应激素的组织中找到,或与男性或女性中的生殖组织有关,例如前列腺、卵巢、乳房、子宫、睾丸等中。在一些实施方案中,此类癌前前驱包括例如前列腺、子宫颈等的任何局部上皮内瘤形成。在一些实施方案中,此类方法可用于治疗组织中(例如在男性或女性中的生殖组织中)的瘤形成或肿瘤前期、发育不良或增生。在一实施方案中,癌症是前列腺癌。

[0226] 在一实施方案中,所述方法提供治疗和/或预防肺癌,包括降低肺癌的严重性、降低肺癌的发病率、延迟肺癌的发作,所述肺癌在一优选实施方案中是非小细胞肺癌。在一方面,所述方法提供治疗和/或预防由于个体中的肺癌导致的恶病质或其他病况,包括降低所述恶病质或所述病况的严重性、降低所述恶病质或所述病况的发病率、延迟所述恶病质或所述病况的发作,所述恶病质或所述病况在一优选实施方案中是非小细胞肺癌。在另一方面,所述方法提供治疗和/或预防癌症,包括降低癌症的严重性、降低癌症的发病率、或减少癌症的发病机理。在另一实施方案中,癌症包括但不限于雄激素AR依赖性肿瘤(恶性或良性),例如前列腺癌、乳腺癌(男性或女性,可手术或不可手术)、膀胱癌;脑癌;骨癌、结肠癌、子宫内膜癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、肾癌、骨肉瘤癌、卵巢癌、胰腺癌、阴茎癌、皮肤癌、甲状腺癌;和/或激素依赖性癌症。

[0227] 在一实施方案中,本文提供的方法对病症或病况的治疗是降低向骨的癌转移,例如在病灶数、病灶尺寸或其组合方面。

[0228] 在另一方面,与本文的方法有关的病症或病况是良性前列腺增生(BPH)。“BPH(良性前列腺增生)”是前列腺的良性增大,并且是在任何内在器官中找到的最常见的良性增殖性异常且是成年男性中发病率的主要诱因。在超过50岁的男性中超过75%发生BPH,到90年代达到88%患病率。BPH频繁导致尿道的横贯前列腺的部分(前列腺尿道)的逐渐挤压。这使得患者经历频繁的排尿欲望,归因于膀胱的不完全排空和排尿紧迫性。尿流的阻碍还可能导致一般缺乏对排尿的控制,包括当期望时启动排尿的困难性,以及由于不能从膀胱排空尿而导致的在阻止尿流方面的困难性,即,已知为充盈性尿失禁的病况,其可能导致尿路梗阻及排尿失败(urinary failure)。因此,本发明的一实施方案包括治疗和/或预防个体的良性前列腺增生(BPH)的方法。另一实施方案包括治疗和/或预防前列腺炎的方法,包括由术语前列腺炎涵盖的所有实施方案。

[0229] 根据又一方面,本文的治疗和/或预防的方法的病症或病况是与个体的呼吸道疾病有关的一种或多种症状。此类呼吸道疾病包括但不限于:气道阻塞、呼吸暂停、石棉沉滞症、哮喘、肺不张、铍中毒、支气管疾病、支气管扩张、细支气管炎、闭塞性细支气管炎组织性肺炎、支气管炎、支气管肺发育不良、普通感冒、咳嗽、积脓症、胸膜、会厌炎、咯血、高血压、肺、换气过度、卡塔格内综合征、肺脓肿、肺疾病、胎粪吸入综合征、胸腔积液、胸膜炎、肺炎、气胸、肺泡蛋白沉积症、肺疾病、慢性阻塞性、肺水肿、肺栓塞、肺气肿、肺纤维化、呼吸窘迫综合征、新生儿呼吸过敏症、呼吸道感染、鼻硬结病、弯刀综合征、严重急性呼吸综合征、矽肺、睡眠呼吸暂停、中枢性喘鸣、气管狭窄、韦格纳肉芽肿病或百日咳。

[0230] 根据另一方面,治疗和/或预防的方法(包括降低发病率、延迟发作或进展、或降低和/或消除)所针对的病症或病况是与个体的耳鼻咽喉疾病有关的症状,此类耳鼻咽喉疾病包括但不限于:胆脂瘤、中耳疾病、哮吼、耳聋、鼻出血、听力丧失、听觉过敏、迷路炎、喉炎、喉软骨软化病、喉咽狭窄、乳突炎、梅尼埃病、鼻塞、鼻息肉、耳炎、耳鼻咽喉疾病、耳硬化症、咽炎、老年性耳聋、咽后脓肿、鼻炎、鼻窦炎、耳鸣、扁桃体炎、鼓膜穿孔、前庭神经元炎、声带麻痹或声音障碍。

[0231] 根据又一方面,与本文的方法的方法有关的病症或病况是对由激素失调、紊乱或失衡导致的或与其相关的疾病或病症的治疗或预防。特别地,在一实施方案中,激素失调、紊乱或失衡包括过量的激素。在另一实施方案中,激素失调、紊乱或失衡包括激素缺乏。在一实施方案中,激素是甾体激素。在另一实施方式中,激素是雌激素。在另一实施方式中,激素是雄激素。在另一实施方式中,激素是糖皮质激素。在另一实施方式中,激素是皮质甾体。在另一实施方式中,激素是黄体化激素(LH)。在另一实施方式中,激素是促卵泡激素(FSH)。在另一实施方案中,激素是本领域已知的任何其他激素。在另一实施方案中,激素失调、紊乱或失衡与更年期有关。在另一实施方案中,激素失调、紊乱或失衡与男性更年期、男性更年期血管舒缩症状、男性更年期男性乳房发育症、肌肉强度和/或功能、骨强度和/或功能及发怒有关。在另一实施方案,激素缺乏是特定操作的结果,作为治疗个体的疾病或病症的副产物。例如,激素缺乏可能是个体的雄激素剥夺(作为用于个体的前列腺癌的疗法)的结果。每一可能性表示本发明的单独的实施方案。

[0232] 根据另一方面,本发明的方法对病症或病况的治疗是对雄激素剥夺疗法(ADT)的

治疗或预防,包括逆转雄激素剥夺疗法(ADT)的不利作用。本发明进一步提供了逆转、治疗或预防患者的ADT的不利作用的方法,包括向需要此类治疗或预防的患者给药有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐。

[0233] 在本发明的一实施方案中,提供方法以用于患者(即,罹患雄激素依赖性病况的患者)的激素替代疗法。例如,可以用本文所述的化合物和/或组合物(包括本发明的方法)治疗的雄激素依赖性病况包括与衰老、性腺机能减退、少肌症、减少的红细胞生成、骨质疏松症或依赖于低雄激素(例如睾酮)或雌激素水平的任何其他病况有关的那些病况。在一实施方案中,可用如本文所述的化合物和/或组合物治疗的雄激素依赖性病况可以包括以升高的雄激素或雌激素水平为特征的病况,包括多毛症、不孕、多囊卵巢综合征、子宫内膜癌、乳腺癌、男性型秃头症、前列腺癌、睾丸癌等,如本领域技术人员已知的。对于此类病况,可以对个体单独给药本文所述的SARM,或与另一治疗剂的组合,如本领域技术人员会认识到的。

[0234] 涉及脊髓损伤(SCI)的研究已经表明中枢神经递质可能在SCI导致下丘脑-垂体-肾上腺轴功能障碍(其紊乱导致睾酮和其他激素水平的显著下降)之后被改变。SCI或其他急性病患或创伤通常包括提高的分解代谢连同降低的合成代谢活性,导致易患瘦体组织的损失的病况,这通常伴随有扰乱的营养利用。瘦体重的损失的影响包括伤口的发展以及受损的治愈机制,进一步使问题变得复杂。由于不良营养和与固定组合的蛋白质,患有骨髓受损的患者处于褥疮的高风险下。

[0235] 在另一方面,与本文的方法有关的病症或病况是各种各样的CNS损伤的治疗。CNS损伤在一实施方案中可以是指神经细胞膜的分解,或在另一实施方案中可以是指神经不能产生和传播神经脉冲,或在另一实施方案中可以是指细胞死亡。损伤包括直接或间接影响CNS的正常机能的损坏。损伤可以是结构的、物理的或机械的损害,并且可以由物理冲击引发,如在神经纤维的粉碎、压迫或拉伸的情况下。或者,细胞膜可能被病患、化学失衡或诸如缺氧(例如卒中)、动脉瘤或再灌注的生理学故障破坏或降解。CNS损伤包括,例如但不限于,对视网膜神经节细胞的损坏,创伤性脑损伤,卒中相关损伤,脑动脉瘤相关损伤,脊髓损伤,包括单瘫、双瘫、截瘫、偏瘫和四肢麻痹,神经增生性病症,或神经性疼痛综合征。经对哺乳动物的脊髓的损伤,脊髓中的神经之间的关联被破坏。此类损伤阻断受损伤影响的神经束的神经脉冲的流动,导致对感官功能和运动功能二者的损害。对脊髓的损伤可能源于脊髓的压迫或其他挫伤,或脊髓的破碎或切断。脊髓的切断在本文还称为“横切”,其可以是脊髓的完全切断,或可以是脊髓的不完全切断。在一些实施方案中,对CNS的损伤或损坏可能与肌肉消耗病症有关。对CNS的损伤或损坏可以例如由疾病、创伤或化学物导致。实例是中枢神经损伤或损坏、末梢神经损伤或损坏以及脊髓损伤或损坏。这些包括但不限于脑神经疾病如钟麻痹、脑神经疾病、面部萎缩、面神经痛、舌咽神经疾病、莫比斯综合征或三叉神经痛。

[0236] 在一些实施方案中,脱髓鞘疾病包括肾上腺脑白质营养不良、亚历山大病、卡纳万病、脱髓鞘疾病、schilder弥漫性脑硬化、脑白质营养不良-球形细胞、白细胞营养不良-感染性、多发性硬化或视神经脊髓炎。在一些实施方案中,神经系统畸形包括Arnold-Chiari畸形、夏科-马里-图斯病、脑膨出、遗传性运动和感官神经病、间隔视神经发育不良、隐性脊柱裂或脊柱闭合不全。在一些实施方案中,神经病学表现包括失眠症、健忘症、忘名病、失语症、失用症、背痛、布朗塞卡尔综合征、小脑共济失调、舞蹈病、沟通障碍、混乱、眩晕、诵读困

难、肌张力障碍、面部麻痹、震颤、步态障碍、神经性头痛、偏瘫、记忆障碍、精神发育迟缓、缄默症、肌阵挛、颈部疼痛、非语言学习障碍、嗅觉障碍、疼痛、麻痹、幻肢、脸盲症、四肢麻痹、癫痫、痉挛、言语障碍、共感觉迟钝性运动障碍、味觉障碍、斜颈、震颤、牙齿紧闭、无意识或眩晕。在一些实施方案中，神经肌肉疾病包括：肌萎缩侧索硬化、臂丛神经炎、臂丛神经病、延髓性麻痹、腕管综合征、肘管综合征、糖尿病性神经病、家族性自主神经病、吉兰氏综合征、巴雷综合征、遗传性感官和自主神经病、米勒-费希尔综合征、运动神经元疾病、肌萎缩、脊髓、重症肌无力、结构性先天性肌病、神经压迫综合征、神经痛、神经肌肉疾病、麻痹、家族性周期性、周围神经系统疾病、诗综合征、多发性神经病、多发性神经病、雷夫叙姆病、坐骨神经痛、儿童脊髓性肌萎缩、僵硬综合征、胸出口综合征或尺骨神经压迫综合征。

[0237] 在又一方面，本发明的方法对病症或病况的治疗包括治疗和/或预防个体的眼疾病，包括降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。

[0238] 在一些实施方案中，眼疾病包括急性带状隐匿性外层视网膜病变、艾迪综合征、白化病、眼部黑朦(ocular-amaurosis)、黑朦症(fugax)、弱视(amblyopia)、无虹膜症、瞳孔不均、无眼畸形、无晶状体、散光、眼睑炎、眼睑下垂、眼睑痉挛、失明、白内障、睑板腺囊肿、脉络膜视网膜炎、无脉络膜症、缺损、色觉缺陷、结膜炎、角膜疾病、角膜营养不良、角膜水肿、角膜溃疡、糖尿病性视网膜病变、复视、双行睫、干眼综合征、Duane眼球后退综合征、睑外翻、睑内翻、剥脱性综合征、外斜视、眼出血、眼肿瘤、眼睑疾病、浮肿、一般性纤维化综合征、青光眼、旋转性萎缩、偏盲、Hermanski-Pudlak综合征、麦粒肿、霍纳综合征、远视、眼前方出血、虹膜炎、Kearns-Sayer综合征、角膜炎、圆锥角膜、泪器疾病、泪管阻塞、晶状体疾病、黄斑变性、眼过小、近视、眼球震颤、病理学、眼能动性、动眼神经病、眼肌麻痹、眼神经萎缩、眼神经病、视神经炎、视神经病、眼眶蜂窝织炎、视神经乳头水肿、彼得异常(peter's anomaly)、老花眼、翼状胬肉、瞳孔疾病、屈光不正、视网膜脱离、视网膜疾病、视网膜静脉闭塞、色素性视网膜炎、早产儿视网膜病变、视网膜劈裂症、巩膜炎、暗点、斜视、Thygeson表层点状角膜炎、沙眼、葡萄膜炎、白点综合征、视觉障碍或玻璃体病。

[0239] 在另一方面，与本发明的方法有关的病症或病况的治疗包括治疗和/或预防个体的神经系统疾病，包括降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状，此类神经系统疾病包括但不限于自主神经系统疾病、中枢神经系统疾病、颅神经疾病、脱髓鞘疾病、神经系统畸形、神经学表现或神经肌肉疾病。在另一实施方案中，自主神经疾病包括灼烧或反射交感性营养不良。在另一方面，中枢神经系统疾病包括阿尔茨海默病、蛛网膜炎、脑脓肿、脑缺血、中枢神经系统感染、脑性麻痹、脑血管病症、皮质基底神经节变性(CBGD)、克雅氏综合征、丹迪-沃克综合征、痴呆、脑炎、脑脊髓炎、癫痫、癫痫诱导的性腺功能减退和/高代谢状态、特发性震颤、弗里德赖希共济失调、Gerstmann-Straussler-Scheinker病、Hallervorden-Spatz综合征、亨廷顿病、脑积水、缺氧、失眠症、缺血发作、库鲁病、Landau-Kleffner综合征、路易体病、Machado-Joseph病、Meige综合征、脑膜炎、细菌性脑膜炎、病毒、偏头痛、活动性障碍、多系统萎缩、脊髓炎、橄榄体脑桥小脑萎缩、帕金森病、帕金森式病、脊髓灰质炎、脊髓灰质炎综合征、朊病毒病、假性脑瘤、夏伊-德雷格综合征、肌痉挛状态、婴儿、脊髓疾病、核上性麻痹、脊髓空洞症、丘脑性疾病、抽动障碍、托瑞症或葡萄膜脑膜脑炎综合征。在一些实施方案中，中枢神经系统疾病是囊肿性纤维

化诱导的性腺功能减退。在一实施方案中,治疗患有神经系统疾病的个体的方法包括治疗个体的任何继发性病况,其由于个体患有神经系统疾病而产生,其中一些如本文所述。

[0240] 在又一方面,与本发明的方法有关的病症或疾病的治疗包括治疗脱发、秃头症、雄激素性脱发、斑秃(alopecia areata)、化疗继发性秃头症、放射疗法继发性秃头症、由瘢痕诱导的秃头症或由紧张诱导的秃头症。在一实施方案中,“脱发”或“光头症”是指秃头,如在极其常见类型的男性型秃头中。秃头通常由在头皮上的斑块脱发开始,有时进展成全秃或甚至是体毛脱落。脱发影响男性和女性。

[0241] 在另一方面,与本发明的方法有关的病症或病况包括治疗和/或预防个体的感染,包括降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。在一些实施方案中,感染包括放线杆菌感染、无形体病、炭疽、曲霉病、菌血症、细菌性真菌病、巴尔通体感染、肉毒中毒、布鲁氏菌病、伯克氏菌感染、弯曲菌感染、念珠菌病、猫抓伤疾病、衣原体感染、霍乱、梭菌感染、球孢子菌病、交叉感染、隐球菌病、皮肤真菌病、白喉、埃立克体病、大肠杆菌感染、筋膜炎、坏死、梭菌感染、气性坏疽、革兰氏阴性细菌感染、革兰氏阳性细菌感染、组织胞浆菌病、脓疱病、克雷伯氏菌感染、军团病、麻风病、钩端螺旋体病、李斯特菌感染、莱姆病、足分枝菌病、类鼻疽、分枝杆菌感染、支原体感染、真菌病、诺卡氏菌感染、甲癣、瘟疫、肺炎球菌感染、假单胞菌感染、鹦鹉热、q热、大鼠咬热、回归热、风湿热、立克次体感染、洛基山斑疹热、沙门氏菌感染、猩红热、恙虫病、败血症、性传播疾病、葡萄球菌感染、链球菌感染、破伤风、蜱传播疾病、结核病、兔热病、伤寒症、斑疹伤寒、虱子传染、弧菌感染、雅司病、耶尔森菌感染、人畜共患病、接合菌病、获得性免疫缺陷综合征、腺病毒感染、甲病毒感染、虫病毒感染、博纳病、布尼亚病毒感染、杯状病毒感染、水痘、冠状病毒感染、柯萨奇病毒感染、巨细胞病毒感染、登革热、DNA病毒感染、eethyma、接触传染、脑炎、虫媒病毒、EB病毒感染、传染性红斑、汉坦病毒感染、出血热、病毒性肝炎、病毒性人类单纯疱疹、带状疱疹、带状疱疹荨麻疹、疱疹病毒感染、传染性单核细胞增多症、人-拉沙热、麻疹、软疣、传染病、流行性腮腺炎、副粘病毒感染、白蛉热、多瘤病毒感染、狂犬病、呼吸道合胞病毒感染、里夫特裂谷热、RNA病毒感染、风疹、慢病毒疾病、天花、亚急性硬化性全脑炎、肿瘤病毒感染、疣、西尼罗热、病毒病、黄热病、阿米巴病、异尖线虫病、蛔虫病、巴贝虫病、人囊囊虫感染、臭虫叮咬、绦虫感染、锥虫病、隐孢子虫病、环孢子虫病、囊尾幼虫病、隐孢子虫病、二叶槽绦虫病、麦地那龙线虫病、棘球绦虫病、外寄生虫感染、丝虫病、贾第虫病、蠕虫病、钩虫感染、游走性幼虫病、利什曼病、虱虫侵袭、罗阿丝虫病、疟疾、螨虫感染、蝇蛆病、盘尾丝虫病、原生虫感染、疥疮、血吸虫病、皮肤病、寄生、类园线虫病、绦虫病、弓蛔虫病、弓形体病、旋毛虫病、毛滴虫感染、椎体虫病、椎体虫病、非洲或或鞭虫感染。

[0242] 在另一方面,与本发明的方法有关的病症或病况的治疗包括治疗和/或预防个体的消化系统疾病,包括降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状,所述消化系统疾病包括但不限于胃肠疾病。在一些实施方案中,胃肠疾病包括大肠杆菌腺瘤性息肉病、阿拉吉综合征、肛门疾病、阑尾炎、巴雷特食管、胆道闭锁、胆道疾病、卡罗病、乳糜泻、胆管炎、胆囊炎、胆石症、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、吞咽障碍、十二指肠溃疡、痢疾、小肠结肠炎、假膜性、食管贲门失弛缓症、食管闭锁、食管炎、外分泌腺功能不全、脂肪肝、大便失禁、胃炎、肥厚性胃炎、胃肠炎、胃食管反流、胃轻瘫、痔疮、肝静脉血栓形成、肝炎、慢性肝炎、膈疝气、食管裂孔疝、希尔施普龙病、高血压、门静脉血压

过高、炎性肠疾病、肠疾病、肠肿瘤、肠神经元发育不良、肠梗阻、肠易激综合征、乳糖不耐症、肝硬化、肝病、梅克尔室息、胰腺疾病、胰腺肿瘤、胰腺炎、消化性溃疡、Peutz-Jeghers综合征、直肠炎、直肠疾病、直肠脱垂、短肠综合征、气管食管瘘、惠普尔病或Zollinger-Ellison综合征。

[0243] 在一些实施方案中，口腔疾病包括舌系带短缩、磨牙症、灼口综合征、唇炎、颌骨增大症、唇裂、含牙囊肿、牙龈炎、良性移行性舌炎、唇疱疹、路德维希氏咽峡炎、巨舌、Melkersson-Rosenthal综合征、牙周病、皮埃尔罗宾综合征、下颌前突、唾液腺疾病、多涎、口腔炎、口疮、颞下颌关节疾病、颞下颌关节功能障碍综合征或口干症。

[0244] 在又一方面，与本发明的方法有关的病症或病况的治疗包括治疗和/或预防个体的泌尿道和/或男性生殖疾病，包括降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。在一些实施方案中，泌尿道和/或男性生殖疾病包括抗肾小球基底膜疾病、龟头炎、膀胱外翻、膀胱肿瘤、隐睾病、膀胱炎、间质性、糖尿病尿崩症、肾源性附睾炎(nephrogenic epididymitis)、富尼埃坏疽、肾小球性肾炎、肺出血肾综合征、血精、血尿、溶血性尿毒症综合征、肾盂积水、尿道下裂、阳痿、不孕、肾结石、急性肾衰竭、慢性肾衰竭、急性肾小管坏死、髓质海绵肾、多发性肾发育不良、遗传性肾炎、肾病、肾病综合征、夜尿症、少尿、阴茎疾病、阴茎硬结、阴茎肿瘤、包茎、阴茎异常勃起、前列腺疾病、良性前列腺增生、前列腺肿瘤、蛋白尿、肾盂肾炎、莱特尔病、肾动脉阻塞、精索扭转、睾丸疾病、尿道狭窄、尿道炎、尿潴留、尿道感染、排尿障碍、泌尿科和男性生殖器疾病、泌尿科疾病、精索静脉曲张、膀胱炎或尿道反流。

[0245] 在另一方面，与本发明的方法有关的病症或病况的治疗包括治疗和/或预防个体的皮肤病，包括降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。在一些实施方案中，皮肤病包括痤疮、光化性角化病、脱发、雄激素性脱发、斑秃、化疗继发性秃头症、放射疗法继发性秃头症、由瘢痕诱导的秃头症、由压力诱发的秃头症、血管瘤、足癣、水生性瘙痒症、特应性皮炎、秃头、基底细胞癌、褥疮、贝切特病、睑炎、疖子、博文氏病、大疱性类天疱疮、口腔溃疡、痛、蜂窝组织炎、氯痤疮、手足的慢性皮炎、出汗障碍、感冒疮、接触性皮炎、匍行疹、头皮屑、皮炎、疱疹样皮炎、皮肤纤维瘤、尿布疹、湿疹、大疱性表皮松解症、丹毒、红皮病、摩擦水疱、生殖器疣、汗腺炎、脓毒症、荨麻疹、多汗症、鱼鳞病、脓疱病、股癣、卡波西氏肉瘤、瘢痕疙瘩、角化棘皮瘤、毛发性角化病、虱子感染、扁平苔藓、慢性单纯性苔藓、脂肪瘤、淋巴腺炎、恶性黑素瘤、黄褐斑、疖子、接触传染性软疣、钱币状皮炎、乳头佩吉特氏病、虱病、天疱疮、口周皮炎、光过敏、光敏性、玫瑰糠疹、毛发性糠疹、牛皮癣、雷诺氏病、环蠕虫、红斑痤疮、疥疮、硬皮病、皮脂腺囊肿、脂溢性角化病、脂溢性皮炎、带状疱疹、皮肤癌、皮垂、蜘蛛状血管病、鳞状细胞癌、瘀气性皮炎、蜱叮咬、颜面癣、头癣、体癣、股癣、脚癣、甲癣、花斑癣、癣、潜骚病、白癜风或疣。

[0246] 在一实施方案中，本发明提供了对皮肤病如伤口或烧伤的治疗和/或预防。在一些实施方案中，发现伤口和/或溃疡从皮肤突出，或在粘膜表面上，或作为器官中梗塞的结果。伤口可以是软组织缺陷或病变的结果，或者是潜伏的病况的结果。在一实施方案中，术语“伤口”表示组织结构的正常整体性破裂的身体损伤。该术语还旨在包括术语“疮(sore)”、“病变”、“坏死”和“溃疡(ulcer)”。在一实施方案中，术语“疮”是指皮肤或粘膜的任何病变，并且术语“溃疡”是指器官或组织的表面的局部缺陷或陷凹，其通过坏死组织的蜕皮而产

生。病变通常涉及任何组织缺陷。坏死涉及由感染、损伤、炎症或梗塞造成的死亡组织。这些均由术语“伤口”涵盖，其表示在治愈过程中的任何特定阶段的任何伤口，包括在启动任何治愈之前的结果，或甚至在产生特定伤口如手术切口（预防性治疗）之前的阶段。

[0247] 可以根据本发明预防和/或治疗的伤口的实例是例如无菌伤口、挫伤伤口、切开伤口、裂伤伤口、非穿透性伤口（即，其中皮肤没有破裂但对下面的结构有损伤的伤口）、开放伤口、穿透伤口、穿孔伤口、穿刺伤口、脓毒性伤口、皮下伤口等。疮的实例是褥疮、溃疡疮、铬疮、冷疮、压疮等。溃疡的实例是例如消化性溃疡、十二指肠溃疡、胃溃疡、痛性溃疡、糖尿病性溃疡、高血压缺血性溃疡、淤滞性溃疡、小腿溃疡（静脉性溃疡）、舌下溃疡、粘膜下溃疡、症状性溃疡、营养性溃疡、热带溃疡、软下疳（venereal ulcer），例如由淋病（包括尿道炎、子宫颈内膜炎和直肠炎）引起的软下疳。与可以根据本发明成功地治疗的伤口或疮相关的病况是烧伤、炭疽、破伤风、气性坏疽、头皮炎、丹毒、粘液性囊炎、毛囊炎、传染性脓疱病或大疱性脓疱等。在术语“伤口”和“溃疡”的使用与术语“伤口”和“疮”的使用之间常存在一定重叠，此外，术语通常随机使用。因此如上所述，在本上下文中，术语“伤口”涵盖术语“溃疡”、“病变”、“疮”和“梗塞”，并且术语是任意使用的，除非另外指明。

[0248] 根据本发明治疗的伤口的类型还包括但不限于i) 一般伤口，例如手术伤口、创伤伤口、感染伤口、缺血性伤口、热伤口、化学伤口和大疱性伤口；ii) 对于口腔特定的伤口，例如拔牙后伤口，尤其与囊肿和脓肿、溃疡及细菌、病毒或自免疫器官的病变的治疗有关的牙髓伤口，机械性伤口，化学伤口，热伤口，感染伤口和苔藓样伤口；疱疹溃疡、口腔溃疡、急性坏死性溃疡性牙龈炎和灼口综合征是具体实例；以及iii) 在皮肤上的伤口，例如瘤、烧伤（例如，化学烧伤、热烧伤）、病变（细菌病变、病毒性病变、自免疫性病变）、叮咬和手术切口。分类伤口的另一种方式是如i) 由于手术切口、轻微摩擦和轻微叮咬造成的小的组织缺失，或如ii) 显著的组织缺失。后一组包括缺血性溃疡、压疮、瘰、撕裂、严重叮咬、热烧伤和给位伤口（在软组织和硬组织中）以及梗塞。在本发明的其他方面，待预防和/或治疗的伤口选自无菌伤口、梗塞、挫伤伤口、切开伤口、撕裂伤口、非穿透伤口、开放伤口、穿透伤口、穿孔伤口、穿刺伤口、脓毒伤口和皮下伤口。对于本发明有重要性的其他伤口是诸如缺血性溃疡、压疮、瘰、严重叮咬、热烧伤和给位伤口的伤口。

[0249] 在另一方面，本发明提供了如本文所述的SARM化合物和/或组合物作为合成代谢剂在用于作为物理疗法/康复的附属物的伤口治愈中的用途。在另一实施方案中，本文所述的方法和组合物可用于促进前交叉韧带（ACL）或内十字韧带（MCL）损伤的治愈，或加速在ACL或MCL手术之后的恢复。在另一实施方案中，本文所述的方法和组合物可用于增强竞技表现。在另一实施方案中，本文所述的方法和组合物可用于治疗烧伤。在另一实施方案中，本文所述的方法和组合物可用于刺激软骨再生长。在另一实施方案中，本文所述的方法和组合物可用于预防、治疗或逆转与长期严重病患、肺功能障碍、呼吸机依赖、老化、AIDS、创伤、手术、充血性心力衰竭、心肌病、烧伤、癌症、COPD有关的分解代谢。在另一实施方案，本文所述的方法和组合物可用于预防或逆转由于创伤造成的蛋白分解代谢。在另一实施方案中，本文所述的方法和组合物可用作a) 烧灼疗法（激光或辐射）的附属物，如用于手术中以促进伤口治愈，b) 冷冻疗法的附属物以促进伤口治愈，c) 化学疗法的附属物以预防诸如秃头症、性腺机能减退、肌肉消耗、骨质缺乏、骨质疏松症、少肌症、增加的LDL、TG或总甾醇、降低的HDL的副作用。在另一实施方案中，本文所述的组合物可用于慢性分解代谢状态（昏迷、

消耗病况、饥饿、进食障碍)；伴随性骨折和肌肉损伤；其中肌肉或骨消耗是明显的危重病患；和/或结缔组织疾病和病症。缺血性溃疡和压疮是通常仅非常缓慢地治愈的伤口，尤其在此类情况下，改善且更快速的愈合对于患者而言当然具有显著的重要性。此外，当治愈得以改善且更快速地发生时，显著降低在罹患此类伤口的患者的治疗中涉及的费用。

[0250] 给位伤口是例如关于将硬组织从身体的一部分移动至身体的另一部分而发生，例如关于移植而发生的伤口。由此类操作造成的伤口是非常痛苦的，因此改善的治愈是最有价值的。术语“皮肤”以非常广泛的涵盖皮肤表皮层的含义使用，并且用于其中皮肤表面还是或多或少地受损的皮肤表皮层的那些情况中。与角质层不同，皮肤的表皮层是外(上皮)层，并且皮肤的更深的结缔组织层被称为真皮。

[0251] 在一些实施方案中，本发明提供了用于促进前交叉韧带(ACL)或内十字韧带(MCL)损伤的治愈或加速在ACL或MCL手术之后的恢复的方法。在一些实施方案中，烧伤与降低的睾酮水平有关，并且性腺机能减退与延迟的伤口愈合有关。在一实施方案中，提供本发明的方法用于治疗罹患伤口或烧伤的个体。

[0252] 在另一方面，与本发明的方法有关的病症或病况的治疗包括治疗和/或预防个体的内分泌失调，包括降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。

[0253] 在一些实施方案中，内分泌失调包括肢端肥大症、阿狄森病、肾上腺疾病、先天性肾上腺增生、雄激素迟钝综合征、先天性甲状腺功能减退、库兴综合征、糖尿病性尿崩症、糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿病性酮酸中毒、空鞍综合征、内分泌腺瘤、内分泌系统疾病、巨人症、性腺障碍、格雷夫斯病、雌雄同体症、醛固酮增多症、高血糖高渗性非酮症性昏迷、垂体机能亢进、高泌乳素血症、甲状腺机能亢进、性腺机能减退、垂体机能减退、甲状腺机能减退、卡尔曼综合征、纳尔逊综合征、甲状旁腺疾病、垂体疾病、多内分泌腺病(自身免疫性、青春期、延迟、青春期、早熟的)、肾性骨营养不良、甲状腺疾病、甲状腺激素抵抗综合征、甲状腺肿瘤、甲状腺结节、甲状腺炎、自身免疫性甲状腺炎、亚急性甲状腺炎或Wolfram综合征。

[0254] “性腺机能减退”是由异常降低的生殖腺功能活性造成或以其为特征，并且延迟生长或性发育的病况。在一实施方案中，本发明提供对个体的泌尿生殖器疾病和/或生育力疾病的治疗、降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。在一些实施方案中，泌尿生殖器疾病和/或生育力疾病包括堕胎、自发性骨盆粘连、念珠菌病、外阴阴道、产后抑郁症、糖尿病、妊娠、性交疼痛、难产、子痫、子宫内膜异位症、胎儿死亡、胎儿生长迟缓、胎儿膜、早泄、女性生殖器疾病、生殖器肿瘤、女性葡萄胎、妊娠剧吐、不孕症、卵巢囊肿、卵巢扭转、盆腔炎、胎盘疾病、胎盘功能不全、多囊卵巢综合征、羊水过多、产后出血、妊娠并发症、妊娠、异位、外阴瘙痒、产后失调、产后感染、输卵管炎、滋养层肿瘤、子宫颈不全、子宫倒置、子宫脱垂、阴道疾病、外阴疾病、外阴性硬化。

[0255] 因此，在一实施方案中，本发明涉及降低和/或消除与个体的性腺机能减退状态有关的症状。在一些实施方案中，性腺机能减退由改变激素从女性和男性的性腺的分泌的治疗导致。在一些实施方案中，性腺机能减退可以是“原发的”或“中枢的”。在原发性性能机能减退中，卵巢或睾丸自身未适当地发挥作用。在一些实施方案中，性腺机能减退可能由手术、辐射、遗传性和发育性病症、肝病和肾病、感染或某些自身免疫病症诱导。在一些实施方

案中,更年期是性腺机能减退的形式。更年期在一些实施方案中可能导致闭经、热潮红、阴道干燥或由于女性的雌激素水平下降而导致的应激性。因此,本发明的另一方面是更年期症状的治疗或降低。

[0256] 在另一实施方案中,本发明涉及以下的治疗:囊肿性纤维化及作为囊肿性纤维化的结果的诱导性性腺机能减退状态;癫痫及作为癫痫的结果的诱导性性腺机能减退和/或代谢亢进状态;遗传性血管性水肿、红斑狼疮及作为红斑狼疮的结果的降低的BMD;以及其他性腺机能减退状态。

[0257] 在又一方面,与本发明的方法有关的病症或病况的治疗包括治疗和/或预防个体的贫血性疾病和/或淋巴疾病,包括降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。在一些实施方案中,贫血性疾病和/或淋巴疾病包括无纤维蛋白原血症、贫血、再生障碍性贫血、溶血性贫血、先天性非球形红细胞贫血、巨红细胞贫血、恶性贫血、镰状细胞性贫血、具有嗜酸粒细胞增多的血管淋巴结样增生症、抗凝血酶III缺乏、巨血小板综合征、血液凝固障碍、血小板疾病、蓝色橡胶泡痣综合征、Chediak-Higashi综合征、冷球蛋白血症、弥漫性血管内凝血、嗜酸粒细胞增多、Erdheim-Chester病、胎儿幼红细胞增多症、伊文斯综合征、因子V缺乏、因子VII缺乏、因子XI缺乏、因子XI缺乏、因子XII缺陷、范可尼贫血、巨淋巴结增生、血液病、血红蛋白病、阵发性血红蛋白尿、甲型血友病、乙型血友病、新生儿出血性疾病、组织细胞增多症、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、非朗格汉斯细胞组织细胞增多症、Job综合征、白细胞减少症、淋巴腺炎、淋巴管平滑肌瘤病、淋巴水肿、高铁血红蛋白血症、骨髓增生异常综合征、骨髓纤维化、骨髓样化生、骨髓增生性疾病、中性粒细胞减少症、副蛋白血症、血小板储存池缺乏、真性红细胞增多症、蛋白质c缺乏、蛋白质s缺乏、血小板减少性紫癜、血栓性血小板减少性紫癜、RH-同等免疫、类肉装瘤病、类肉状瘤病、球状红细胞增多症、脾破裂、地中海贫血、血小板增多症、血小板减少症、华氏巨球蛋白血症或Von Willebrand病。

[0258] 在另一方面,与本发明的方法有关的病症或病况的治疗包括治疗和/或预防个体的先天性、遗传性、或新生儿疾病,包括降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。在一些实施方案中,先天性、遗传性、或新生儿疾病包括艾氏综合征、羊膜带综合征、无脑畸形、天使人综合征、共济失调毛细血管扩张症、错构瘤综合征、Barth综合征、基底细胞痣综合征、Beckwith-Wiedemann综合征、布卢姆综合征、腮耳肾综合征、猫眼综合征、大脑性巨人综合征(cerebral gigantism-charge syndrome)、16号染色体异常、18号染色体异常、20号染色体异常、22号染色体异常、Costello综合征、猫叫综合征、Currarino综合征、囊肿性纤维化、德朗热综合征、10q远侧部分三体性综合征、唐氏综合征、外胚层发育不良症、胎儿酒精综合征、胎儿疾病、双胎输血综合征、脆性x综合征、弗里曼-谢尔顿综合征、腹裂、先天性遗传性疾病、脐带疝气、前脑无裂畸形、色素失调、伊维马克综合征、雅克布森综合征、黄疸、克兰费尔特综合征、拉尔森综合征、Laurence-moon综合征、无脑回畸形、小头畸形、9p单体性综合征(monosomy 9p)、指甲髌骨综合征、神经纤维瘤病、神经元蜡样脂褐质沉积症、努南综合征、奥霍统综合征(urofacial综合征、具有古怪面部表情的肾积水)、眼-脑-肾上腺综合征、帕-克综合征、Prader-Willi综合征、普罗特斯综合征、皱梅腹综合征、Rett综合征、Robinow综合征、Rubinstein-Taybi综合征、脑裂畸形、内脏反转、Smith-Lemli-Opitz综合征、史密斯-马戈

尼斯综合征、Sturge-Weber综合征、先天性梅毒、毛细血管萎缩、三倍体女性、13三体综合症(Patau综合症)、9三体综合症、特纳综合征、联体双生、乌谢尔综合征、Waardenburg综合征、沃纳综合征或Wolf-Hirschhorn综合征。

[0259] 在另一方面,与本发明的方法有关的病症或病况的治疗包括治疗和/或预防个体的结缔组织疾病,包括降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。在一些实施方案中,结缔组织疾病包括强直性脊柱炎、Ehlers-Danlos综合征、过敏性紫癜、川崎病、马凡综合征、结节性多动脉炎、多发性肌炎、银屑病关节炎、反应性关节炎、类风湿关节炎、硬皮病、干燥综合征、Still病、系统性红斑狼疮、高安氏病或韦格纳肉芽肿病。

[0260] 在另一方面,与本发明的方法有关的病症或病况的治疗包括治疗和/或预防个体的代谢性疾病,包括降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。在一些实施方案中,代谢性疾病包括酸-碱失衡、酸中毒、碱中毒、黑尿症、 $\alpha$ -甘露糖苷贮积症、氨基酸代谢先天性错误、淀粉样变性、铁缺乏性贫血、抗坏血酸缺乏症、维生素缺乏症、脚气病、生物素缺乏症、糖缺乏糖蛋白综合征、肉碱病、胱氨酸症、胱氨酸尿症、脱水、法布里病、脂肪酸氧化障碍、岩藻糖苷贮积病、半乳糖血症、戈谢病、吉尔伯特病、葡萄糖磷酸脱氢酶缺乏症、戊二酸血症、糖原贮积症、哈特纳普病、血色素沉着症、含铁血黄素沉积症、肝豆状核变性、组氨酸血症、高胱氨酸尿症、高胆红素血症、高钙血症、高胰岛素血症、高钾血症、高脂血症、高草酸尿症、维生素A过多症、低钙血症、低血糖症、低钾血症、低钠血症、低磷酸血症、胰岛素抗性、碘缺乏症、铁过载、慢性特发性黄疸、利氏病、lesch-nyhan综合征、亮氨酸代谢障碍、溶酶体贮积疾病、镁缺乏症、枫糖尿病、Melas综合征、Menkes卷发综合征、代谢性疾病、代谢综合征x、先天性代谢缺陷、线粒体疾病、粘脂贮积症、粘多糖贮积症、尼曼-皮克病、肥胖、鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏病、骨软化症、糙皮病、过氧化物酶体疾病、苯丙酮尿症、卟啉症、红细胞生成性卟啉症、伪性早衰症(progeria, pseudo)、戈谢病、雷夫叙姆病、Reye综合征、佝偻病、Sandhoff疾病、饥饿、唐吉尔病、Tay-Sachs病、四氢生物蝶呤缺乏症、三甲基胺尿症、酪氨酸血症、尿素循环障碍、水-电解质失衡、韦尼克脑病、维生素A缺乏、维生素B12缺乏、维生素B缺乏、沃尔曼病或Zellweger综合征。

[0261] 在另一方面,与本发明的方法有关的病症或病况的治疗包括治疗和/或预防个体的环境来源的病症,包括降低与其有关的发病率、延迟预期有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。在一些实施方案中,环境来源的病症包括气胸、叮咬和蛰伤、脑震荡、烧伤、中枢综合征、颅脑创伤、电伤、骨折、冻伤、热应激障碍、运动病、职业病、中毒、摇晃婴儿综合征、肩部损伤、空间运动病、脊髓损伤、癫痫或伤口(穿透性和非穿透性)。

[0262] 在另一方面,与本发明的方法有关的病症或病况的治疗包括治疗和/或预防个体的行为机制,包括降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。在一些实施方案中,行为机制包括侵略、对死亡的态度、拖累症、自我伤害行为、性行为或社会行为。

[0263] 在另一方面,与本发明的方法有关的病症或病况的治疗包括治疗和/或预防个体的精神病,包括降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。在一些实施方案中,精神病包括阿斯伯格综合征、伴有多动症的注意力缺

陷障碍、自闭症、双相障碍、边缘型人格障碍、帽型综合征、儿童行为障碍、战斗障碍、循环性情感障碍、依赖性人格障碍、抑郁障碍、分离性障碍、精神抑郁症、进食障碍、纵火行为、疑病症、冲动控制障碍、克莱恩-莱文综合症、精神病、儿童期诊断的精神障碍、多发性人格障碍、米肖森综合征、芒氏综合征、自恋型人格障碍、发作性睡病、发作性嗜睡病、强迫症、性欲倒错、恐怖症、精神障碍、不宁腿综合征、精神分裂症、季节性情感障碍、性欲和性表现障碍、心理性性功能障碍、睡眠障碍、躯体型障碍、创伤后应激障碍、物质相关障碍、自杀行为或拔毛发癖。

[0264] “抑郁”是指涉及到影响人进食、睡眠的方式及人感觉自身和思考事物的方式的身体、情绪和思想的病患。抑郁的信号和症状包括对活动的兴趣的丧失、食欲或过食的丧失、情绪表达的丧失、空虚感、绝望感、悲观、内疚或绝望、社会退缩、疲劳、睡眠紊乱、难以专注、回忆或做决定、不安、应激、头痛、消化障碍或慢性疼痛。“认知”是指认识的过程，尤其是意识、认识、思考、学习和判断的过程。认知涉及心理学、语言学、计算机科学、神经科学、数学、行为学和哲学的领域。在一实施方案中，“情绪”是指心智的性情或状态。如本文所预期的，改变意指认知和/或心智的积极或消极的任何改变。

[0265] 在一实施方案中，精神病是抑郁。

[0266] 在一实施方案中，精神病是认知的改变或认知障碍。

[0267] 在另一方面，与本发明的方法有关的病症或病况的治疗包括治疗和/或预防个体的肝病，包括降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。在一些实施方案中，肝病包括肝癌、原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝病、慢性肝病、肝硬化、肝炎、病毒性肝炎（甲型肝炎、乙型肝炎、慢性乙型肝炎、丙型肝炎、慢性丙型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎、x型肝炎）、肝衰竭、黄疸、新生儿黄疸、肝细胞癌、肝癌、肝脓肿、酒精性肝病、血色沉着病、威尔逊氏病、门静脉高压、原发性硬化性胆管炎、类肉状瘤病、绦虫、肺泡包虫病、肝片吸虫病、血吸虫病、戈谢病、Zellweger综合征、酒精中毒、食物中毒、肺炎球菌肺炎或创伤弧菌 (*vibrio vulnificus*)。

[0268] 在另一方面，与本发明的方法有关的病症或病况的治疗包括治疗和/或预防个体的肾病，包括降低与其有关的发病率、延迟与其有关的发作或进展、或者降低和/或消除与其有关的症状。在一些实施方案中，肾病包括肢端肥大症、急性肾衰竭 (ARF) 淀粉样变性、常染色体显性多囊性肾病、肾结石、肾囊肿、常染色体隐性多囊肾病、慢性肾衰竭 (CRF)、慢性肾疾病、慢性肾病 (CKD)、coffin-Lowry综合征、肺源性心脏病、冷球蛋白血症、糖尿病性肾病、血脂异常、戈谢病、肾小球肾炎、古德帕斯丘综合征、溶血性尿毒症综合征、肝炎、肾癌、肾结石、白血病、脂蛋白血症、狼疮、多发性骨髓瘤、肾炎、多发性骨髓瘤囊肿、链球菌后肾小球肾炎、肾小球肾炎、肾痛、子痫前期、肾结核、肾盂肾炎、肾小管性酸中毒肾病、链球菌中毒性休克综合征、血栓栓塞、弓形体病、尿路感染、尿毒症、膀胱输尿管反流或威廉斯综合征。在一些实施方案中，经治疗的肾病包括肾代谢综合征。在一实施方案中，肾病或肾病变是急性的，或在另一实施方案中，肾病或肾病变是慢性的。在一实施方案中，其中治疗方法可以是可用的肾病或肾病变的临床适应症包括管型、测量的GFR或肾功能的其他标志物。在一实施方案中，肾病或肾病变是慢性肾病 (CKD)。在一些实施方案中，治疗CKD患者包括治疗患有晚期疾病 (尿毒症) 的患者，并且可以包括治疗肌肉消耗、重复分解代谢刺激 (慢性感染、透析)、厌食或其他相关的病况，其将包括由治疗疾病所意指的内容。

[0269] CKD使个体易患功能损害,这反而可能导致慢性炎症状态的存在、局部和全身性慢性作用、增加的肥胖(例如,内脏脂肪组织)、降低的LBM和/或脂肪组织的任何副作用。在一些实施方案中,诸如合成代谢激素的给药的常规疗法在此类个体中失效,这是由于对合成代谢激素的抗性导致降低的作用水平或对作用的抗性(例如归因于尿毒症毒素),然而,本发明的化合物/组合物在一些实施方案中可以在此类情境中是有效的。在一实施方案中,本发明可用于改善3期和4期CKD,尤其在一些实施方案中,通过瘦体重(LBM)、改善身体表现、提高生活品质、降低肥胖、改善身体表现、降低肌肉代谢、改善或治疗肾代谢综合症、降低出现胰岛素抗性的风险和/或降低心脏疾病的风险来改善3期和4期CKD。

[0270] 在另一方面,本发明用于改善末期肾病(透析)患者的肌肉消耗和身体表现。在一些实施方案中,本发明的治疗方法可用于治疗尿毒症恶病质和/或并发症、与其有关的疾病和/或病况。本发明的化合物预期可用于易患肾病或肾病变的个体。在一实施方案中,关于个体的措辞“易患肾病或肾病变”与措辞“处于风险的个体”同义,并且包括处于急性或慢性肾衰竭的风险、或处于需要肾替代疗法的风险的个体,条件是合理地预期该个体罹患与功能肾单元的进展性丧失有关的肾功能的进展性丧失。特定的个体是否处于风险是由相关的医学或兽医领域的普通技术人员可以常规做出的决定。

[0271] 特别地,在一实施方案中,所述方法提供患有肾病的患者的治疗,特别地,患有末期肾病(ESRD)的男性患者罹患性腺机能减退,并且一些患者具有伴随而来的中度至重度蛋白能量营养不良(PEM),其导致更高的EPO需求剂量、更低的QOL分数和更高的死亡率。许多患者具有与性腺机能减退有关的其他症状,包括疲劳、缺乏食欲、肌肉衰弱等。在一些实施方案中,本发明的治疗方法可用于治疗与性腺机能减退(由肾病或肾病变在个体中引起的)有关的症状。在另一实施方案中,本发明涉及患有雄激素缺乏(ADIF);老年男性雄激素缺乏(ADAM)的男性患者,包括疲劳、抑郁、降低的性欲、勃起功能障碍、下降的认知、下降的情绪;雄激素不足(男性或女性)、雄激素缺乏(男性或女性)。

[0272] 糖尿病性肾病是早期形成(通常在进行糖尿病的临床诊断之前)的糖尿病并发症。肾病的最早的临床证据是尿液中低的、但异常水平(>30mg/天或20. $\mu$ g/min)的白蛋白的出现,然后在10至15年的时段内发展的蛋白尿(>300mg/24小时或200. $\mu$ g/min)。在患有1型糖尿病的患者中,糖尿病性高血压在患者出现微量蛋白尿的早期或之时变得明显。一旦出现明显的肾病,肾小球滤过率(GFR)随时间进程而下降,这可以为数年,导致糖尿病个体的末期肾病(ESRD)。因此,在一实施方案中,本发明提供了肾病的治疗。肌肉消耗可能由于病理学、疾病、病况或病症而发生,包括用于经由本发明的方法治疗的病症,例如末期肾衰竭。

[0273] 术语“糖尿病”在一实施方案中是指导致不受控碳水化合物代谢的胰岛素的相对或绝对缺乏。大部分患者可以在临床上分类为具有胰岛素依赖型糖尿病(IDDM或1型糖尿病)或非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM或2型糖尿病)。术语“增加的血压”或“高血压”在其他实施方案中是指相对于90mmHg高于140的重复性高血压。慢性升高的血压可以导致眼背部的血管变化、心脏肌肉的变厚、肾衰竭和脑损伤。术语“卒中”在其他实施方案中是指对脑中的神经细胞的损伤,归因于通常由爆裂的血管或血凝块而导致的不足的血供给。术语“心脏病”在其他实施方案中是指心脏正常功能和活动的故障,包括心衰竭。

[0274] 在另一方面,与本文所述的方法有关的病症或病况是压力性尿失禁。尿失禁通常

定义为尿的无意识通过。尿失禁通常分为两个子分类,即,应激性失禁和急迫性失禁。通常,应激性失禁与当增加腹内压力时或当使膀胱处于增加的压力时(例如但不限于当患者咳嗽、打喷嚏、运动、笑或举起重物时),尿液的无意识通过(即使是少量的尿)的症状有关。在一方面,与本文所述的方法有关的病症或病况包括女性患者的压力性尿失禁。在一实施方案中,本发明提供用于治疗压力性尿失禁的方法。在一实施方案中,本发明提供用于治疗女性患者的压力性尿失禁的方法。

[0275] 在一些实施方案中,本发明提供用于预防他汀类诱导的横纹肌溶解症的方法。在一些实施方案中,本发明提供用于预防他汀类诱导的横纹肌溶解症、器官衰竭或机能不全的方法。在一些实施方案中,本发明提供用于预防他汀类诱导的肾脏或肝脏的衰竭或机能不全的方法。

[0276] 在另一方面,与本发明的方法有关的病症或病况包括在有需要的个体中治疗和/或预防、促进或增速手术操作后的恢复,降低个体的脂肪质量以用于治疗腹脂肪积累;改善身体组成;降低体脂含量;降低脂肪质量;改善血脂谱、增加肌肉质量/强度/功能;增加骨量/BMD/强度/功能;先天性高胰岛素血症;库兴病(肾上腺皮质醇增多症);肥胖、糖尿病或与代谢综合症有关的其他疾病或病况。

[0277] 术语“肥胖”在一实施方案中定义为由于身体中脂肪的过量积累造成的超过骨骼和身体需求的限度的体重增加。术语“肥胖相关性代谢病症”在一实施方案中是指由肥胖造成的、作为肥胖的结果、由肥胖恶化的或继发于肥胖的病症。此类病症的非限制性实例是骨关节炎、2型糖尿病、增加的血压、卒中和心脏病。

[0278] 措辞“治疗动脉粥样硬化及其相关疾病”意指个体的诸如心血管病症、脑血管病症、周围血管病症或肠血管病症的疾病,例如通过治疗个体的关节炎来改善个体的灵活度和活动性。术语“关节炎”在另一实施方案中是指主要发生在老年人中的非炎性退行性关节疾病,以关节软骨的退化、骨和边缘的肥大、滑液膜的变化等为特征。在其他实施方案中,其伴随有在疼痛和僵硬,尤其在长期活动之后。

[0279] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的贫血的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0280] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的厌食的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0281] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的关节炎的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0282] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的骨疾病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0283] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的良性前列腺增生的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0284] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的肌肉骨骼损伤的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0285] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的恶病质的方法,所述方法包括

向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0286] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的与癌症相关的恶病质的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0287] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的癌症的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0288] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的虚弱的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0289] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的老年人年龄相关性功能下降的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0290] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的生长激素缺乏的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0291] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的造血功能障碍的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0292] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的激素替代的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0293] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的性腺机能亢进的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0294] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的肌肉强度和/或功能损失的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0295] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的肌营养不良的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0296] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的术后肌肉损失的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0297] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的肌萎缩的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0298] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的神经变性疾病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0299] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的神经肌肉疾病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0300] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的肥胖的方法,所述方法包括向

所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0301] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的骨质疏松症的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0302] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的少肌症(包括慢性阻塞性肺病中的少肌症在内)的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0303] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的改善个体的灵敏度和活动性的方法的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0304] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的动脉粥样硬化及其相关疾病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0305] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的痛经的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0306] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的精子生成障碍性不育的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0307] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的肌肉消耗的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0308] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的呼吸道疾病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0309] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的耳鼻咽喉疾病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0310] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的激素失调/紊乱或失衡的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0311] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的雄激素剥夺疗法的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0312] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的中枢神经系统损伤的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0313] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的脱发的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0314] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的感染的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0315] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的消化系统疾病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的

盐。

[0316] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的泌尿或雄性生殖疾病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0317] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的皮肤病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0318] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的内分泌失调的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0319] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的血液性或淋巴性病征的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0320] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的先天性/遗传性或新生儿疾病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0321] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的结缔组织疾病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0322] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的代谢性疾病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0323] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的环境来源的病征的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0324] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的行为机制的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0325] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的精神病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0326] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的认知障碍的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0327] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的肝病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0328] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的肾病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0329] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的糖尿病性肾病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0330] 在一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防个体的压力性尿失禁的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐。

[0331] 本发明还涉及本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐,其用于

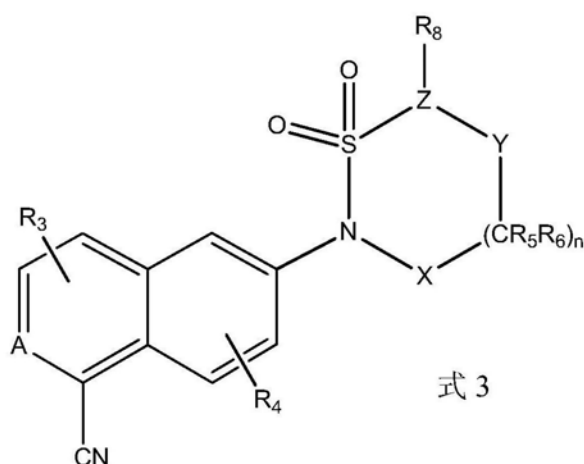
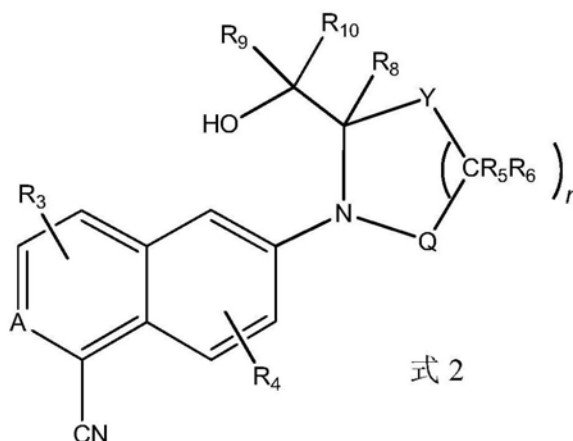
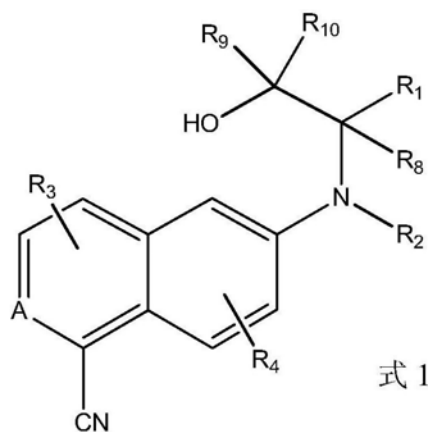
治疗选自以下的病症或病况：贫血；厌食；关节炎；骨疾病；良性前列腺增生；肌肉骨骼损伤；恶病质；与癌症相关的恶病质；癌症；虚弱；老年人中的年龄相关性功能下降；生长激素缺乏；造血功能障碍；激素替代；性腺机能亢进；肌肉强度和/或功能损失；肌营养不良；术后肌肉损失；肌萎缩；神经变性疾病；神经肌肉疾病；肥胖；骨质疏松症；少肌症，包括慢性阻塞性肺病中的少肌症；改善个体的灵敏度和活动性的方法；动脉粥样硬化及其相关疾病；痛经；精子生成障碍性不育；肌肉消耗；呼吸道疾病；耳鼻咽喉疾病；激素失调/紊乱或失衡；雄激素剥夺疗法；中枢神经系统损伤；脱发；感染；消化系统疾病；泌尿或雄性生殖疾病；皮肤病；内分泌失调；血液性或淋巴性病征；先天性/遗传性或新生儿疾病；结缔组织疾病；代谢性疾病；环境来源的病征；行为机制；精神病；认知障碍；肝病；肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

[0332] 本发明还涉及本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐在制备用于治疗病症或病况的药物中的用途，所述病症或病况选自贫血；厌食；关节炎；骨疾病；良性前列腺增生；肌肉骨骼损伤；恶病质；与癌症相关的恶病质；癌症；虚弱；老年人中的年龄相关性功能下降；生长激素缺乏；造血功能障碍；激素替代；性腺机能亢进；肌肉强度和/或功能损失；肌营养不良；术后肌肉损失；肌萎缩；神经变性疾病；神经肌肉疾病；肥胖；骨质疏松症；少肌症，包括慢性阻塞性肺病中的少肌症；改善个体的灵敏度和活动性的方法；动脉粥样硬化及其相关疾病；痛经；精子生成障碍性不育；肌肉消耗；呼吸道疾病；耳鼻咽喉疾病；激素失调/紊乱或失衡；雄激素剥夺疗法；中枢神经系统损伤；脱发；感染；消化系统疾病；泌尿或雄性生殖疾病；皮肤病；内分泌失调；血液性或淋巴性病征；先天性/遗传性或新生儿疾病；结缔组织疾病；代谢性疾病；环境来源的病征；行为机制；精神病；认知障碍；肝病；肾病和糖尿病性肾病；以及压力性尿失禁。

[0333] 本发明还涉及包含本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐的药物组合物，其用于治疗选自以下的病症或病况：贫血；厌食；关节炎；骨疾病；良性前列腺增生；肌肉骨骼损伤；恶病质；与癌症相关的恶病质；癌症；虚弱；老年人中的年龄相关性功能下降；生长激素缺乏；造血功能障碍；激素替代；性腺机能亢进；肌肉强度和/或功能损失；肌营养不良；术后肌肉损失；肌萎缩；神经变性疾病；神经肌肉疾病；肥胖；骨质疏松症；少肌症，包括慢性阻塞性肺病中的少肌症；改善个体的灵敏度和活动性的方法；动脉粥样硬化及其相关疾病；痛经；精子生成障碍性不育；肌肉消耗；呼吸道疾病；耳鼻咽喉疾病；激素失调/紊乱或失衡；雄激素剥夺疗法；中枢神经系统损伤；脱发；感染；消化系统疾病；泌尿或雄性生殖疾病；皮肤病；内分泌失调；血液性或淋巴性病征；先天性/遗传性或新生儿疾病；结缔组织疾病；代谢性疾病；环境来源的病征；行为机制；精神病；认知障碍；肝病；肾病和糖尿病性肾病；以及压力性尿失禁。

[0334] 本发明还涉及式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐与第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组合：

[0335]

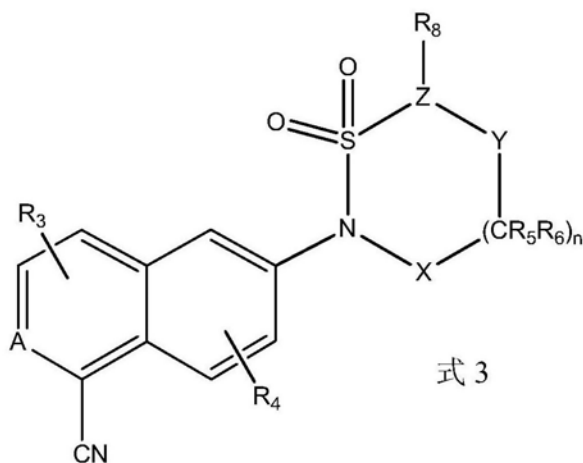
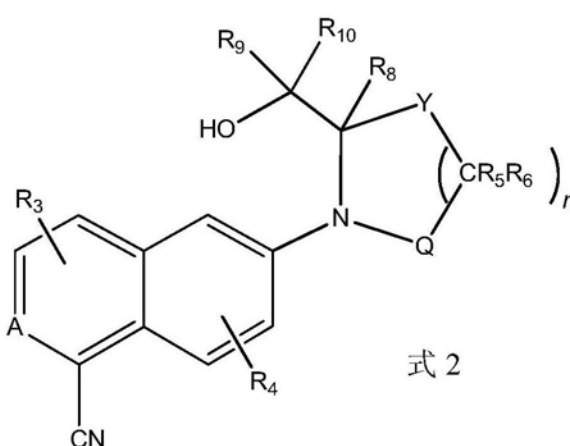
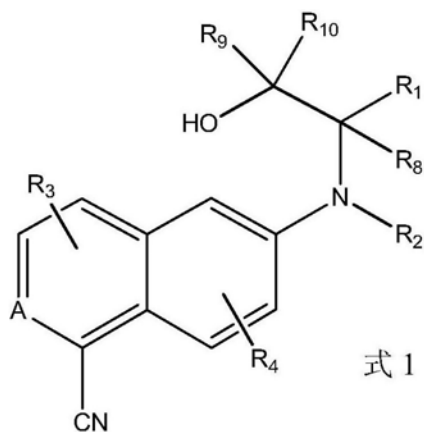


[0336] 其中A为N或- $CR_0$ -，其中 $R_0$ 为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、全氟芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；X和Y独立地为- $CH_2$ -、- $CHR_a$ -或- $CR_aR_b$ -，其中 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；或者， $R_a$ 和 $R_b$ 一起形成包含- $(CH_2)_j$ -、- $(CHR_c)_j$ -或- $(CR_cR_d)_j$ -的链，其中 $R_c$ 和 $R_d$ 独立地为 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；其中j为2、3、4或5；Z为- $CR_e$ -或-N-，其中 $R_e$ 为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基； $R_1$ 为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、芳基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷氧羰基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基氨基-羰基氨基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷氧羰基氨基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基羰基氨基、或者 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基氨基羰基； $R_2$ 独立地为氢或者 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基； $R_3$ 和 $R_4$ 独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、羧基、芳基、杂芳基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷氧羰基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基氨基-羰基氨基、或者 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基氨基羰基； $R_5$ 和 $R_6$ 独立地为氢或者 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羧基、芳基、杂芳基，或者 $R_5$ 和 $R_6$ 一起形成包含- $(CH_2)_k$ -、- $(CHR_7)_k$ -或- $(CR_7aR_7b)_k$ -的链，其中 $R_7$ 、 $R_7a$ 和 $R_7b$ 独立地为 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；其中k为2、3、4或5； $R_8$ 为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基，芳基，被一个、两个或三个氟

原子取代的芳基,全氟芳基,烷基芳基,杂芳基,或烷基杂芳基;或者, $R_1$ 和 $R_8$ 一起形成包含 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CHR_f)_m-$ 或 $-(CR_fR_g)_m-$ 的链,其中 $R_f$ 和 $R_g$ 独立地为 $C_1-C_6$ 直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;其中 $m$ 为2、3、4或5; $R_9$ 和 $R_{10}$ 独立地为氢或者 $C_1-C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1-C_6$ 直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基,或者, $R_9$ 和 $R_{10}$ 一起形成包含 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CHR_h)_p-$ 或 $-(CR_hR_i)_p-$ 的链,其中 $R_h$ 和 $R_i$ 独立地为 $C_1-C_6$ 直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;其中 $p$ 为2、3、4或5; $Q$ 为 $-CO-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CHR_s)_q-$ 或 $-(CR_sR_t)_q-$ ,其中 $R_s$ 和 $R_t$ 独立地为 $C_1-C_6$ 直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;其中 $q$ 为0、1、2或3;并且其中 $n$ 为0、1、2、3、4或5。

[0337] 在一实施方案中,本发明涉及式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐与第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组合

[0338]



[0339] 其中A为N或 $-CR_0-$ ,其中 $R_0$ 为氢、 $C_1-C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1-C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、全氟芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;X和Y独立地为 $-CH_2-$ 、 $-CHR_a-$ 或 $-CR_aR_b-$ ,其中 $R_a$ 和 $R_b$ 独立地为 $C_1-C_6$ 直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;或者, $R_a$ 和 $R_b$ 一起形成包含 $-(CH_2)_j-$ 、 $-(CHR_c)_j-$ 或 $-(CR_cR_d)_j-$ 的链,其中 $R_c$ 和 $R_d$ 独立地为 $C_1-C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1-C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基;其中 $j$ 为2、3、4或5;Z为 $-CR_e-$ 或 $-N-$ ,其中 $R_e$ 为氢、 $C_1-C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1-C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基; $R_1$ 为氢、 $C_1-C_6$ 直链或支链烷基、芳基、 $C_1-C_6$ 直链或支链全

氟烷基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷氧羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基-羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷氧羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基羰基氨基、或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基羰基；R<sub>2</sub>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基；R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷氧羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基-羰基氨基、或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基氨基羰基；R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基，或者R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-、-(CHR<sub>7</sub>)<sub>k</sub>-或-(CR<sub>7a</sub>R<sub>7b</sub>)<sub>k</sub>-的链，其中R<sub>7</sub>、R<sub>7a</sub>和R<sub>7b</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；其中k为2、3、4或5；R<sub>8</sub>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基，芳基，被一个、两个或三个氟原子取代的芳基，全氟芳基，烷基芳基，杂芳基，或烷基杂芳基；或者，R<sub>1</sub>和R<sub>8</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CHR<sub>f</sub>)<sub>m</sub>-或-(CR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>)<sub>m</sub>-的链，其中R<sub>f</sub>和R<sub>g</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；其中m为2、3、4或5；R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>独立地为氢或者C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羟基、芳基、杂芳基，或者，R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-(CHR<sub>h</sub>)<sub>p</sub>-或-(CR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>)<sub>p</sub>-的链，其中R<sub>h</sub>和R<sub>i</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、或烷基杂芳基；其中p为2、3、4或5；Q为-CO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-、-(CHR<sub>s</sub>)<sub>q</sub>-或-(CR<sub>s</sub>R<sub>t</sub>)<sub>q</sub>-，其中R<sub>s</sub>和R<sub>t</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基，杂芳基、或烷基杂芳基；其中q为0、1、2或3；以及其中n为0、1、2、3、4或5，条件是式1、式2或式3的化合物不是结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈。

[0340] 如本文所用，术语“本发明的组合”是指一种或多种本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐与一种或多种额外的药学活性成分或其药学可接受的盐的组合。

[0341] 如本文所用，术语“组合”、“共同给药”和“与……组合”是指式1、2或3的化合物与一种或多种其他治疗剂或药学活性成分的组合，包括以下：

[0342] a. 当式1、2或3的化合物和其他治疗剂一起配制成基本同时向需要治疗的患者释放所述组分的单一剂型时，式1、2或3的化合物和其他治疗剂的此类组合向所述患者同时给药，

[0343] b. 当式1、2或3的化合物和其他治疗剂彼此分开地配制成由需要治疗的患者基本同时服用的单独的剂型，由此向所述患者基本同时释放所述组分时，式1、2或3的化合物和其他治疗剂的此类组合向所述患者基本同时给药，

[0344] c. 当式1、2或3的化合物和其他治疗剂彼此分开地配制成由需要治疗的患者以每次给药之间的显著时间间隔连续服用的单独的剂型，由此向所述患者基本不同时释放所述组分时，式1、2或3的化合物和其他治疗剂的此类组合向所述患者按序给药，以及

[0345] d. 当式1、2或3的化合物和其他治疗剂一起配制成以受控方式释放所述组分的单一剂型时，式1、2或3的化合物和其他治疗剂的此类组合向需要治疗的患者按序给药。

[0346] 第二药物活性成分(其中一种或多种可以与式1、式2或式3的化合物联合给药)或其药学可接受的盐的实例包括但不限于：

[0347] (i) 雌激素和雌激素衍生物(例如缀合的雌激素及合成的雌激素)，包括但不限于具有雌激素活性的甾体化合物，例如，17β-雌二醇、雌激素酮、缀合的雌激素

(PREMARIN.RTM.)、马雌激素、17 $\beta$ -乙炔基雌二醇等。雌激素或雌激素衍生物可以单独地与孕酮或孕酮衍生物组合地使用。孕酮衍生物的非限制性实例是炔诺酮和甲氧基-甲羟孕酮乙酸酯；

[0348] (ii) 双膦酸盐化合物,包括但不限于:

[0349] (a) 阿仑膦酸(还称为阿仑膦酸,4-氨基-1-羟基亚丁基-1,1-双膦酸),阿仑膦酸钠、阿仑膦酸一钠三水合物或4-氨基-1-羟基亚丁基-1,1-双膦酸一钠三水合物。阿仑膦酸盐描述于Kieczykowski等人的于1990年5月1日公开的美国专利号4,922,007;Kieczykowski的于1991年5月28日公开的美国专利号5,019,651;Dauer等人的于1996年4月23日公开的美国专利号5,510,517;Dauer等人的于1997年7月15日公开的美国专利号5,648,491;

[0350] (b) [(环庚基氨基)-亚甲基]-双膦酸盐(因卡膦酸盐),其描述于Isomura等人的于1990年11月13日公开的美国专利号4,970,335;

[0351] (c) (二氯亚甲基)-双膦酸(氯屈膦酸)和二钠盐(氯屈膦酸盐),其描述于Belgium Patent 672,205(1966)和J.Org.Chem 32,4111(1967);

[0352] (d) [1-羟基-3-(1-吡咯烷基)-亚丙基]-双膦酸盐(EB-1053);

[0353] (e) (1-羟基亚乙基)-双膦酸盐(依替膦酸盐);

[0354] (f) [1-羟基-3-(甲基戊基氨基)亚丙基]-双膦酸盐(伊班膦酸盐),其描述于1990年5月22日公开的美国专利号4,927,814;

[0355] (g) (6-氨基-1-羟基亚己基)-双膦酸盐(奈立膦酸盐);

[0356] (h) [3-(二甲基氨基)-1-羟基亚丙基]-双-膦酸盐(奥帕膦酸盐);

[0357] (i) (3-氨基-1-羟基亚丙基)-双-膦酸盐(帕米膦酸盐);

[0358] (j) [2-(2-吡啶基)亚乙基]-双-膦酸盐(匹瑞膦酸盐),其描述于美国专利号4,761,406;

[0359] (k) [1-羟基-2-(3-吡啶基)-亚乙基]-双-膦酸盐(利塞膦酸盐);

[0360] (l) {[4-氯苯基]巯基}亚甲基]-双-膦酸盐(替鲁膦酸盐),其描述于Brelriere等人的美国专利号4,876,248,1989年10月24日;

[0361] (m) [1-羟基-2-(1H-咪唑-1-基)亚乙基]-双-膦酸盐(唑来膦酸盐);以及

[0362] (n) [1-羟基-2-咪唑并吡啶-(1,2-a)-3-基亚乙基]-双-膦酸盐(米诺膦酸盐)。

[0363] (iii) 选择性雌激素受体调节剂(SERM),包括但不限于:他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬、雷洛昔芬(参见例如美国专利号5,393,763)、拉索昔芬、奥培米芬、替米利芬、托瑞米芬、azorxifene、EM-800、EM-652、TSE 424、哌洛昔芬、克罗米酚、氯米芬、克罗米芬、屈洛昔芬、艾多昔芬、左美洛昔芬、亚诺洛芬、秦噪昔芬、RU 58,688、EM 139、ICI-164,384、ICI-182,780、CI-680、CI-628、CN-55,945-27、Mer-25、U-11,555A、U-100A、巴多昔芬、磷酸米普昔芬、PPT(1,3,5-三(4-羟基苯基)-4-丙基-1H-吡唑)、二芳基丙腈(DPN)、乙烯雌酚、拟雌内酯、染料木黄酮、GW5638、LY353581、乙酸地马孕酮、替勃龙、DPPE、(N,N-二乙基-2-{4-(苯基甲基)-苯氧基}乙胺)、TSE-424、WAY-070、WAY-292、WAY-818、cyclocommunol、普林贝瑞、ERB-041、WAY-397、WAY-244、ERB-196、WAY-169122、MF-101、ERb-002、ERB-037、ERB-017、BE-1060、BE-380、BE-381、WAY-358、[18F]FEDNP、LSN-500307、AA-102、CT-101、CT-102或VG-101及其盐等(参见例如美国专利号4,729,999和4,894,373)[Goldstein等人,"A

pharmacological review of selective estrogen receptor modulators,"Human Reproduction Update,6:212-224(2000);Lufkin等人,Rheumatic Disease Clinics of North America,27:163-185(2001)以及"Targeting the Estrogen Receptor with SERMs,"Ann.Rep.Med.Chem.36:149-158(2001)].PSK-3471;

[0364] (iv)降钙素及其类似物,包括但不限于:salmon、依降钙素、SUN-8577或TJN-135,其中如果降钙素类似物是salmon,其任选地以鼻喷雾剂形式给药(例如,Azra等人,Calcitonin.1996.In:J.P.Bilezikian等人,Ed.,Principles of Bone Biology,San Diego:Academic Press;以及Silverman,"Calcitonin,"Rheumatic Disease Clinics of North America.27:187-196,2001所公开的);

[0365] (v)半胱氨酸蛋白酶组织蛋白酶K,先前称为组织蛋白酶O.sub.2,例如,在PCT国际申请公开号W0 96/13523;美国专利号5,501,969和5,736,357中描述的,并且其包括在酸性pH下降解I型胶原的那些。组织蛋白酶K的实例包括但不限于在W0 01/49288和W0 01/77073中公开的那些。组织蛋白酶K抑制剂的实例包括但不限于AAE581和奥当卡替;

[0366] (vi) $\alpha_v\beta_3$ 整合素受体拮抗剂肽基以及 $\alpha_v\beta_3$ 整合素受体的模拟肽拮抗剂,其包括但不限于在以下出版物中公开的那些:W.J.Hoekstra和B.L.Poulter,Curr.Med.Chem.5:195-204(1998)及其中引用的文献;W0 95/32710;W0 95/37655;W0 97/01540;W0 97/37655;W0 98/08840;W0 98/18460;W0 98/18461;W0 98/25892;W0 98/31359;W0 98/30542;W0 99/15506;W0 99/15507;W0 00/03973;EP 853084;EP 854140;EP 854145;美国专利号5,204,350;5,217,994;5,639,754;5,741,796;5,780,426;5,929,120;5,952,341;6,017,925;和6,048,861。其他 $\alpha_v\beta_3$ 整合素拮抗剂描述于R.M.Keenan等人,J.Med.Chem.40:2289-2292(1997);R.M.Keenan等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.8:3165-3170(1998);以及R.M.Keenan等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.8:3171-3176(1998)。描述各种 $\alpha_v\beta_3$ 整合素受体拮抗剂的公开的专利和专利申请的其他非限制性代表实例包括:包含苯并氮杂卓和苯并环庚烯的那些——PCT专利申请号W0 96/00574、W0 96/00730、W0 96/06087、W0 96/26190、W0 97/24119、W0 97/24122、W0 97/24124、W0 98/14192、W0 98/15278、W0 99/05107、W0 99/06049、W0 99/15170、W0 99/15178、W0 97/34865、W0 99/15506,以及美国专利号6,159,964;包含二苯并环庚烯和二苯并氧杂卓的那些——PCT专利申请号W0 97/01540、W0 98/30542、W0 99/11626、W0 99/15508,以及美国专利号6,008,213和6,069,158;具有苯酚约束的那些的那些——PCT专利申请号W0 98/00395、W0 99/32457、W0 99/37621、W0 99/44994、W0 99/45927、W0 99/52872、W0 99/52879、W0 99/52896、W0 00/06169,欧洲专利号EP 0 820,988、EP 0 820,991,以及美国专利号5,741,796、5,773,644、5,773,646、5,843,906、5,852,210、5,929,120、5,952,281、6,028,223和6,040,311;具有单环约束的那些——PCT专利申请号W0 99/26945、W0 99/30709、W0 99/30713、W0 99/31099、W0 99/59992、W0 00/00486、W0 00/09503,欧洲专利号EP 0 796,855、EP 0 928,790、EP 0 928,793,以及美国专利号5,710,159、5,723,480、5,981,546、6,017,926和6,066,648;以及具有双环约束的那些——PCT专利申请号W0 98/23608、W0 98/35949和W0 99/33798,欧洲专利号EP 0 853,084,以及美国专利号5,760,028、5,919,792和5,925,655。

[0367] (vii)破骨细胞液泡ATP酶抑制剂,还称为质子泵抑制剂,这归因于它们在骨恢复过程中的作用[参见C.Farina等人,DDT,4:163-172(1999)],包括但不限于奥美拉唑、兰索

拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑或埃索美拉唑；

[0368] (viii) 血管生成因子VEGF,这归因于它们在经由与破骨细胞上的其受体的结合而刺激分离的成熟兔破骨细胞的骨再吸收活性中的作用[参见M.Nakagawa等人,FEBS Letters,473:161-164(2000)],包括但不限于KDR/Flk-1和Flt-1;

[0369] (ix) HMG-CoA还原酶抑制剂,还称为“他汀类”,包括但不限于以其内酯化或二羟基开环酸(open acid)形式的他汀类及其药学可接受的盐和酯,包括但不限于洛伐他汀(参见美国专利号4,342,767);辛伐他汀(参见美国专利号4,444,784);二羟基开环酸辛伐他汀,特别是其铵盐或钙盐;普伐他汀,特别是其钠盐(参见美国专利号4,346,227);氟伐他汀,特别是其钠盐(参见美国专利号5,354,772);阿托伐他汀,特别是其钙盐(参见美国专利号5,273,995);西立伐他汀,特别是其钠盐(参见美国专利号5,177,080),瑞舒伐他汀,还称为ZD4522(参见美国专利号5,260,440),以及匹伐他汀,也称为NK-104,伊伐他汀,洛伐他汀,普伐他汀钠或尼伐他汀(参见PCT国际申请公开号WO 97/23200);

[0370] (x) 促骨合成代谢剂(osteoblastic agent),包括但不限于甲状旁腺激素(PTH)及其片段如天然存在的PTH(1-84)、PTH(1-34),其天然或具有取代基的类似物,以及特别是甲状旁腺激素皮下注射剂,例如Forteo(特立帕肽);

[0371] (xi) 蛋白激酶抑制剂,包括但不限于WO 01/17562中公开的那些,并且其在一实施方案中选自p38的抑制剂,其非限制性实例包括SB 203580[Badger等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.,279:1453-1461(1996)];

[0372] (xii) 过氧化物酶体增生物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )的活化剂,包括但不限于在已知为噻唑烷二酮的结构类别内包含的那些化合物,在噻唑烷二酮结构类别之外的那些化合物,以及格列酮类,例如达格列酮、isaglitazone、来格列酮、萘格列酮、曲格列酮、吡格列酮、罗格列酮和BRL 49653;

[0373] (xiii) 过氧化物酶体增生物激活受体 $\alpha$ 的活化剂(PPAR $\alpha$ 激动剂),包括但不限于苯扎贝特、安妥明、非诺贝特(包括微粒化非诺贝特)和gemfibrozil;

[0374] (xiv) 双重作用的过氧化物酶体增生物激活的 $\alpha/\gamma$ 激动剂,包括但不限于莫格他唑、那格列扎、发格列酮、替格列扎、罗格里扎、奥格列扎、PN-2034、PPAR $\delta$ 如GW-501516;

[0375] (xv) 多肽骨保护素及其衍生物或类似物,包括但不限于哺乳动物骨保护素和人骨保护素;

[0376] (xvi) 钙受体拮抗剂,其诱导由Gowen等人,J.Clin.Invest.105:1595-604(2000)所描述的PTH的分泌;

[0377] (xvii) 生长激素及其类似物,包括但不限于人生长激素,例如垂体生长激素(somatotropin)或类似物、生长激素A;促生长剂,例如TRH,己烯雌酚,茶碱,脑啡肽,E系列前列腺素如Ep1、EP2、EP4、FP、IP及其衍生物,前列环素,在美国专利号3,239,345中公开的化合物如折仑诺,以及在美国专利号4,036,979中公开的化合物如舒贝诺司,或在美国专利号4,411,890中公开的肽;生长激素促分泌素,例如阿拉莫林、普拉莫瑞林、艾沙瑞林、他莫瑞林、capimorelin、卡莫瑞林、伊帕瑞林、EP-01572、EP-1572或JMV-1843、GHRP-6、GHRP-1(如在美国专利号4,411,890以及公开案WO 89/07110和WO 89/07111中所公开的)、GHRP-2(如在WO 93/04081中所公开的)、NN.sub.70.sub.3(Novo Nordisk)、LY444711(Lilly)、MK-677(Merck)、CP424391(Pfizer)和B-HT920以及在美国专利号3,239,345、4,036,979、4,

411,890、5,206,235、5,283,241、5,284,841、5,310,737、5,317,017、5,374,721、5,430,144、5,434,261、5,438,136、5,494,919、5,494,920、5,492,916和5,536,716;欧洲专利公开号0,144,230和0,513,974;PCT专利公开号WO 94/07486、WO 94/08583、WO 94/11012、WO 94/13696、WO 94/19367、WO 95/03289、WO 95/03290、WO 95/09633、WO 95/11029、WO 95/12598、WO 95/13069、WO 95/14666、WO 95/16675、WO 95/16692、WO 95/17422、WO 95/17423、WO 95/34311和WO 96/02530;文献Science,260 1640-1643 (Jun.11,1993); Ann.Rep.Med.Chem.,28:177-186 (1993);Bioorg.Med.Chem.Lett.,4:2709-2714 (1994);和 Proc.Natl.Acad.Sci.USA,92:7001-7005 (1995) 中公开的其他典型实例;以及生长激素释放因子及其类似物,例如

[0378] (a) 表皮生长因子(EGF);

[0379] (b) 转化生长因子- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ );

[0380] (c) 血小板源性生长因子(PDGF);

[0381] (d) 包括酸性成纤维细胞生长因子( $\alpha$ -FGF)和碱性成纤维细胞生长因子( $\beta$ -FGF)的成纤维细胞生长因子(FGF),包括但不限于aFGF、bFGF和具有FGF活性的相关肽 [Hurley Florkiewicz, "Fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor families,"1996. In: J.P. Bilezikian等人, Ed. Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press];

[0382] (e) 转化生长因子 $\beta$  (TGF- $\beta$ )

[0383] (f) 单独或与IGF结合蛋白3和IGF II组合的胰岛素样生长因子,其选自但不限于胰岛素样生长因子I (IGF-1和IGF-2) [参见Johannson和Rosen, "The IGFs as potential therapy for metabolic bone diseases,"1996, In: Bilezikian等人, Ed., Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press; 以及Ghiron等人, J. Bone Miner. Res. 10: 1844-1852 (1995)], IGF-1、IGF-1类似物及促分泌素IGF-1

[0384] (xviii) 骨形态生成蛋白(BMP),包括但不限于腱蛋白,胎球蛋白,BMP2、3、5、6、7,以及相关分子TGF $\beta$ 和GDF 5 [Rosen等人, "Bone morphogenetic proteins,"1996. In: J.P. Bilezikian等人, Ed., Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press; and Wang E A, Trends Biotechnol., 11: 379-383 (1993)];

[0385] (xix) BMP拮抗的抑制剂,包括但不限于硬骨素、SOST、头蛋白、脊索蛋白、格里莫林和dan [参见Massague和Chen, "Controlling TGF-beta signaling," Genes Dev., 14: 627-644, 2000; Aspenberg等人, J. Bone Miner. Res. 16: 497-500, 2001; 以及Brunkow等人, Am. J. Hum. Genet. 68: 577-89 (2001)];

[0386] (xx) 维生素D、维生素D衍生物、维生素D类似物,包括但不限于D. sub. 3 (cholecalciferol)、D. sub. 2 (钙化醇)、25-OH-维生素D. sub. 3, 1 $\alpha$ , 25 (OH) . sub. 2 维生素D. sub. 3, 1 $\alpha$ -OH-维生素D. sub. 3, 1 $\alpha$ -OH-维生素D. sub. 2、二氢速甾醇、26, 27-F6-1 $\alpha$ , 25 (OH) . sub. 2 维生素D. sub. 3, 19-去甲-1 $\alpha$ , 25 (OH) . sub. 2 维生素D. sub. 3, 22-氧杂骨化三醇、钙泊三醇、1 $\alpha$ , 25 (OH) . sub. 2-16-烯-23-炔-维生素D. sub. 3 (Ro 23-7553)、EB1089、20-epi-1 $\alpha$ , 25 (OH) . sub. 2 维生素D. sub. 3、KH1060、ED71、1 $\alpha$ , 24 (S) - (OH) . sub. 2 维生素D. sub. 3, 1 $\alpha$ , 24 (R) - (OH) . sub. 2 维生素D. sub. 3 [参见Jones G., "Pharmacological mechanisms of therapeutics: vitamin D and analogs," 1996. In: J.P. Bilezikian等人, Ed. Principles

of Bone Biology, San Diego: Academic Press], 以及维生素D受体配体和类似物如骨化三醇、topitriol、ZK-150123、TEI-9647、BXL-628、Ro-26-9228、BAL-2299、Ro-65-2299或DP-035;

[0387] (xxi) 维生素K和维生素K衍生物, 包括但不限于四烯甲萘醌(维生素K2) [see Shiraki等人, J. Bone Miner. Res., 15:515-521 (2000)];

[0388] (xxii) 大豆异黄酮, 包括依普黄酮;

[0389] (xxiii) 膳食钙补充剂, 包括但不限于碳酸钙、柠檬酸钙和天然钙盐(Heaney. Calcium. 1996. In: J. P. Bilezikian等人, Ed., Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press);

[0390] (xxiv) 氟盐, 包括但不限于氟化钠(NaF)和氟磷酸一钠(MFP);

[0391] (xxv) 雄激素受体调节剂, 例如在Edwards, J. P. 等人, Bio. Med. Chem. Let., 9, 1003-1008 (1999) 和Hamann, L. G. 等人, J. Med. Chem., 42, 210-212 (1999) 中公开的那些; 甾体或非甾体雄激素受体拮抗剂, 包括但不限于恩杂鲁胺、ARN-509、氟他胺, 羟基氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特或羟基甾体脱氢酶抑制剂或阿比特龙; 可逆抗雄激素; 或另一种SARM试剂, 包括但不限于本文公开的那些, RU-58642、RU-56279、WS9761A和B、RU-59063、RU-58841、贝氯特来、LG-2293、L-245976、LG-121071、LG-121091、LG-121104、LGD-2226、LGD-2941、LGD-3303、LGD-4033、YM-92088、YM-175735、LGD-1331、BMS-357597、BMS-391197、S-40542、S-40503、BMS-482404、EM-4283、EM-4977、BMS-564929、BMS-391197、BMS-434588、BMS-487745、BMS-501949、SA-766、YM-92088、YM-580、LG-123303、LG-123129、PMC01、YM-175735、BMS-591305、BMS-591309、BMS-665139、BMS-665539、CE-590、116BG33、154BG31、arcarine或ACP-105;

[0392] (xxvi) 止吐药, 包括但不限于多巴胺拮抗剂, 例如多潘立酮、氟哌利多、氯丙嗪、异丙嗪或甲氧氯普胺; 或抗组胺剂, 例如赛克利嗪、苯海拉明、茶苯海明或氯苯甲嗪; 或托烷司琼;

[0393] (xxvii) 促红细胞生成素, 包括由天然来源获得的(例如尿促红细胞生成素; 参见美国专利号3,865,801)或其重组产生的蛋白质和类似物, 例如美国专利号5,441,868、5,547,933、5,618,698和5,621,080中描述的, 以及具有增加的糖基化和/或氨基酸序列变化(如欧洲专利公开号EP 668351中描述的那些)的人促红细胞生成素类似物, 以及具有1-14个唾液酸基团和PCT公开号W0 91/05867中描述的氨基酸序列变化的高糖基化类似物(包括促红细胞生成素样多肽), 包括达贝汀(来自Amgen; 还称为Aranesp以及新的红细胞生成刺激蛋白(NESP));

[0394] (xxviii) 免疫调节剂, 包括但不限于免疫抑制性细胞毒性药物, 例如, 氮芥、苯丁酸氮芥; 免疫抑制剂, 例如, 霉酚酸酯或6-硫鸟嘌呤, 包括可以任选地局部给药的那些, 例如他克莫司、吡美莫司、咪喹莫特、5-氟尿嘧啶或美曲霉素; 免疫刺激剂, 例如, 非特异性免疫刺激剂, 如弗氏完全佐剂、弗氏不完全佐剂、montanide ISA佐剂、Ribi佐剂、Hunter TiterMax, 铝盐佐剂、硝化纤维素吸附蛋白、Gerbu佐剂;

[0395] (xxix) 视黄酸, 包括但不限于异维甲酸、阿维甲酸、维甲酸、阿达帕林、他扎罗汀、贝沙罗汀、阿利维甲酸或 $\beta$ -胡萝卜素;

[0396] (xxx) 抗酸剂;

- [0397] (xxxi) 17-β羟基甾体脱氢酶抑制剂;
- [0398] (xxxii) 抗风湿药,包括但不限于氯喹、羟氯喹、柳氮磺吡啶、环孢菌素、柳氮磺吡啶、金硫葡萄糖、硫代苹果酸金钠或金诺芬;
- [0399] (xxxiii) 基因疗法药剂,包括但不限于反义药剂,例如反义寡核苷酸;或置换基因;
- [0400] (xxxiv) PDE5抑制剂,例如西地那非、他达拉非或伐地那非;
- [0401] (xxxv) 雷尼酸锶;
- [0402] (xxxvi) 化疗剂和/或疗法,包括但不限于异环磷酰胺、多柔比星、阿霉素、环孢霉素;
- [0403] (xxxvii) MMP抑制剂;
- [0404] (xxxviii) 抗甲状腺药剂,包括但不限于甲状腺激素补充甲状腺素、L-甲状腺素;
- [0405] (xxxix) 血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂,包括但不限于贝那普利、卡托普利、西拉普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哌普利、喹那普利、雷米普利、群多普利或依那普利;或血管紧张素II拮抗剂,例如氯沙坦;
- [0406] (x1) 神经退行性病症药物,包括但不限于乙酰胆碱酯酶抑制剂,例如他克林、多奈哌齐、加兰他敏或利伐斯的明;N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 拮抗剂,例如美金刚;多巴胺能激动剂;AMPA调节剂;胆碱酯酶抑制剂;多巴胺能药物,例如金刚烷胺、百比停、溴隐亭、恩他卡朋、司来吉兰/盐酸司来吉兰 (deprenyl)、苯海拉明、培高利特、普环啶、司来吉兰或苯海索;γ分泌酶抑制剂;或降AB药;利鲁唑;使导致疾病进展的基因沉默的药剂;或胆碱酯酶抑制剂,包括但不限于季铵药剂,例如,腾喜龙或安贝氯铵;
- [0407] (x1i) 抗血胆固醇过多药剂,包括但不限于胆固醇吸收抑制剂,例如SCH-58235,也称为依泽替米贝;1-(4-氟苯基)-3(R)-[3(S)-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4(S)-(4-羟基苯基)-2-氮杂环丁酮,描述于美国专利号5,767,115和5,846,966;烟酸-洛伐他汀;盐酸考来替泊;钠、吉非贝齐;考来烯胺;cholestyramine light;盐酸考来维仑;
- [0408] (x1ii) 拟肾上腺素药,例如β-肾上腺素受体激动剂、α-肾上腺素受体激动剂。在一实施方案中,拟肾上腺素药是儿茶酚胺。在一实施方案中,拟肾上腺素药包括但不限于异丙肾上腺素、去甲肾上腺素、肾上腺素、麻黄碱或多巴胺。在一实施方案中,拟肾上腺素药是直接作用的拟肾上腺素药。在一些实施方案中,直接作用的拟肾上腺素药包括但不限于苯肾上腺素、间羟胺或甲氧胺;
- [0409] (x1iii) 食欲刺激剂,例如乙酸甲地孕酮、赛庚啶;
- [0410] (x1iv) 促黄体激素释放激素 (LHRH)、LHRH类似物或衍生物、促黄体激素激动剂或拮抗剂,包括但不限于来曲唑、阿那曲唑、阿他美坦、法倔唑、米西美坦、依西美坦、普洛美司、利罗唑、NKS-01、伏罗唑、YM-511、芬氟拉唑、4-羟基雄烯二酮、氨鲁米特或罗格列酮;
- [0411] (x1v) 玻连蛋白受体拮抗剂;
- [0412] (x1vi) Src SH2拮抗剂或Src激酶抑制剂;
- [0413] (x1vii) 蛋白合成抑制剂,包括但不限于相思豆毒素、金精三羧酸、大麻素E3、放线菌酮、白喉毒素、依达因A、依米丁、红霉素、乙硫氨酸、5-氟色氨酸、夫西地酸、鸟苷酸亚甲基二磷酸盐和鸟苷酰亚酰氨基二磷酸盐、卡那霉素、春雷霉素、黄色霉素和O-甲基苏氨酸、蒴莲素、新霉素、正缬氨酸、肌钙蛋白、巴龙霉素、嘌呤霉素、蓖麻毒蛋白、α-次黄嘌呤、志贺毒

素、焦土霉素、稀疏霉素、壮观霉素、链霉素、硫链丝菌肽；

[0414] (xlvi) 雄激素生物合成途径中涉及的酶的抑制剂,包括但不限于17-酮还原酶抑制剂、17-醛糖还原酶抑制剂、 $\alpha$ 3- $\delta$ H4,6-异构酶抑制剂、3- $\delta$ H4,5-异构酶抑制剂、17,20碳链酶抑制剂、p450c17抑制剂、p450ssc抑制剂、17 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶抑制剂或17,20-裂解酶抑制剂如阿比特龙；

[0415] (xlix) 抗炎剂,包括但不限于非甾体抗炎剂,例如水杨酰水杨酸、双氟尼酸、布洛芬、非诺洛芬、氟比洛芬、芬那酯、酮洛芬、萘丁美酮、吡罗昔康、萘普生、双氯芬酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、依托度酸、酮咯酸、奥沙普秦或塞来考昔；环氧酶-2抑制剂,例如罗非昔布和塞来昔布；5-氨基水杨酸盐、皮质类固醇、甲硝唑、环丙沙星、英夫利昔单抗、布地奈德或抗TNF $\alpha$ 抗体；

[0416] (1) 抗糖尿病药剂,包括但不限于磺酰脲,例如甲苯磺丁脲、醋磺己脲、妥拉磺脲、氯磺丙脲、格列吡嗪、格列本脲、格列美脲或格列齐特；美格列奈,例如普兰丁或那格列奈；双胍,例如二甲双胍；噻唑烷二酮,例如罗格列酮、吡格列酮或曲格列酮；

[0417] (lii) 止痛剂,包括但不限于扑热息痛；

[0418] (liii) 祛痰药,包括但不限于黏液溶解药剂；

[0419] (liv) 抗雌激素；

[0420] (lv) 抗病毒剂,包括但不限于阿巴卡韦、阿昔洛韦、金刚烷胺、地达诺新、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、拉米夫定、奈韦拉平、奥司他韦、利巴韦林、金刚乙胺、司他夫定、伐昔洛韦、阿糖腺苷、扎西他滨或齐多夫定；核苷酸类似物逆转录酶抑制剂,例如奥替诺芬或阿德福韦；或干扰素 $\alpha$ ；蛋白酶抑制剂,包括但不限于沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安普那韦、洛匹那韦、福沙那韦或替拉那韦；

[0421] (lvi) 可的松、皮质醇、二氢可的松、皮质酮、皮质类固醇、糖皮质激素,包括但不限于糖皮质激素及其类似物,促皮质素、环孢霉素、环磷酰胺、他克莫司-FK-506、抗胸腺细胞球蛋白、霉酚酸酯泼尼松(mycophenylate prednisone)或地塞米松moeftil、二丙酸倍他米松、氯倍他索、双氟拉松、安西奈德、去羟米松、醋酸氟轻松、aclometasone、地奈德去炎松、氟替卡松、乌倍他索、莫米松或氢化可的松、强的松；或甾类或非甾体糖皮质激素受体配体,例如ZK-216348、ZK-243149、ZK-243185、LGD-5552、米非司酮、RPR-106541、ORG-34517、GW-215864.times.、Sesquicillin、CP-472555、CP-394531、A-222977、AL-438、A-216054、A-276575、CP-394531、CP-409069、UGR-07；

[0422] (lvii) 促生长素抑制素类似物或者抑制促生长素抑制素或其释放的药剂,包括但不限于毒扁豆碱和吡啶斯的明；

[0423] (lviii) Bax活性调节剂,例如乙酸泽泻醇B；

[0424] (lix) 细胞因子,包括但不限于IL-3、IL-7、GM-CSF、抗细胞因子抗体、细胞因子抑制剂；

[0425] (lx) 胰岛素,包括但不限于短效的、中效的和长效的制剂；

[0426] (lxi) 胰岛素敏化剂,包括但不限于双胍,例如二甲双胍；

[0427] (lxii) 促性腺素；促性腺素释放激素或其类似物或衍生物；促性腺素释放激素激动剂或拮抗剂,包括但不限于亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、阿法前列醇、组氨瑞林、地肤瑞克、加尼瑞克,安替肽伊妥瑞克、西曲瑞克、雷莫瑞克、加尼瑞克、安雷利克斯、替维瑞克、

阿巴瑞克、奥扎瑞克、舒夫戈利、普拉瑞克、地加瑞克、NBI-56418、TAK-810、acyline;

[0428] (lxiii) 胃促生长素、胃促生长素受体配体或其类似物,包括但不限于人胃促生长素、CYT-009-GhrQb、L-692429、GHRP-6、SK&F-110679或U-75799E、瘦蛋白、美曲普汀、聚乙二醇化瘦蛋白;瘦蛋白受体激动剂,例如LEP (116-130)、OB3、[D-Leu4]-OB3、rAAV-瘦蛋白、AAV-hOB、rAAVhOB;或者甾体或非甾体GR配体;

[0429] (lxiv) 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂,包括但不限于非那雄胺、度他雄胺、艾宗特来;

[0430] (lxv) 芳香酶抑制剂,包括但不限于来曲唑、阿那曲唑、阿他美坦、法倔唑、米娜美坦、依西美坦、普洛美坦、利罗唑、NKS-01、伏罗唑、YM-511、芬氟拉唑、4-羟基雄烯二酮,氨鲁米特、吡鲁米特;

[0431] (lxvi) 用于治疗眼疾病的药剂,包括但不限于贝他根、betimol、噻吗心安、贝特舒、贝特舒、ocupress、optipranolol、舒利达、阿法根、派立明、舒净露、噻吗洛尔、盐酸毛果芸香碱眼液、硝酸毛果芸香碱眼液、普罗品、色甘酸钠、安贺拉、立复汀、阿乐迈、依美斯汀、奥洛他定、alrex、帕利百、普雷得-G眼膏、dexacidin、红霉素(erythromycin)、maxitrol、FML、欧可芬、扶他林、profenal、百力特、碘伏、短杆菌肽、泼尼松龙、倍他洛尔、癸二胺苯酯、丙酸卡那霉素、贝特舒、哈罗丁、氟比洛芬、甲溴咪胺、噻吗洛尔、土霉素、环丙沙星、咪康唑、曲安西龙、咪康唑、妥布霉素、physostimine、庆大霉素、毛果芸香碱、羟丙甲纤维素眼液、氧四环素、曲氟尿苷、舒洛芬、潇莱威、盐酸环丙沙星溶液、氧氟沙星、布林佐胺、头孢唑啉、托百士、拉坦前列素、indocyanine、曲氟尿苷、苯肾上腺素、地美溴铵、新霉素、托吡卡胺、地塞米松、甲氮酰胺、地匹福林、阿糖腺苷、多拉唑胺、氧氟沙星、肾上腺素、阿昔洛韦、碳酸酐酶抑制剂、维生素A、锌、铜、阿托品、弗雷、eflone、红霉素(illotycin)或庆大霉素;

[0432] (lxvii) 肾上腺受体拮抗剂,包括但不限于卤代烷基胺,例如苯氧基苄胺;咪唑啉,例如酚妥拉明或者托拉唑;喹唑啉,例如哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪或三甲氧唑嗪;或具有组合的 $\alpha$ 和阻断活性的药剂,例如拉贝洛尔、布新洛尔、卡维地洛或美沙洛尔;

[0433] (lxviii) 孕酮、孕酮衍生物或类似物、合成孕酮、黄体酮、黄体酮受体激动剂(“PRA”)如左炔诺孕酮、醋酸甲羟孕酮(MPA)前列腺素(用于骨的)或甾体或非甾体黄体酮受体配体;

[0434] (lxix)  $\alpha$ 葡糖苷酶抑制剂,例如阿卡波糖、米格列醇;

[0435] (lxx) 抗心律不齐剂,包括但不限于钠通道阻滞剂,例如奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺、利多卡因、tocamide、美西律、encamide或氟卡胺; $\beta$ -肾上腺素能阻滞剂,例如醋丁洛尔、艾司洛尔或索他洛尔;或延长复极的药剂,例如胺碘酮;腺苷或地高辛;

[0436] (lxxi) 干扰肿瘤坏死因子的药剂,包括但不限于依那西普;

[0437] (lxxii)  $\beta$ -阻断剂,包括但不限于醋丁洛尔、阿替洛尔、盐酸倍他洛尔、富马酸比索洛尔、盐酸卡替洛尔、卡维地洛、盐酸塞利洛尔、盐酸艾司洛尔、盐酸拉贝洛尔、左布诺洛尔、酒石酸美托洛尔、美替洛尔、纳多洛尔、奈必洛尔、盐酸氧烯洛尔、吡啶洛尔、盐酸索他洛尔或马来酸噻吗洛尔;

[0438] (lxxiii) 光化学疗法药剂,包括但不限于PUVA或补骨脂素如甲氧沙林;

[0439] (lxxiv) 光动力学药剂,包括但不限于卟啉;

[0440] (lxxv) 抗利尿激素或抗利尿激素类似物;

[0441] (lxxxvi) 甾体或非甾体AR拮抗剂,例如氟他胺、羟基氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、

恩杂鲁胺、ARN-509;

[0442] (lxxxvii) 肌生成抑制素抗体或肌生成抑制素类似物;

[0443] (lxxxviii) RANK配体单克隆抗体 (mAb), 包括但不限于迪诺单抗 (Prolia.TM.), 以前为AMG162 (Amgen);

[0444] (lxxxix) 利尿剂, 包括但不限于噻嗪类利尿剂, 例如曲安非他嗪、苯曲脲、苄噻嗪、氯噻嗪、氯噻酮、环戊噻嗪、Diucardin.RTM、Diuril.RTM、Enduron.RTM、Esidrix.RTM.、Exna.RTM.、HCTZ、氢氯噻嗪、HydroDIURIL.RTM.、氢氟噻嗪、Hydromox.RTM.、Hygroton.RTM.、呋达帕胺、Lozol.RTM.、甲氯噻嗪、美托拉宗、Mykrox.RTM.、Naqua.RTM.、Naturetin.RTM.、Oretic.RTM.、泊利噻嗪、喹乙唑酮、Renese.RTM.、三氯噻嗪、希伯胺或 Zaroxolyn.RTM; 环利尿剂, 例如呋塞米、布美他尼或托拉塞米; 保钾利尿剂, 例如阿米洛利、氨苯蝶啶、醛固酮拮抗剂或螺内酯; 有机汞、乙胺酸、呋塞米、布美他尼、吡咯他尼、莫佐林、氯噻嗪和噻嗪、苄甲内酰胺、氯噻酮、氯索隆、喹唑啉酮、喹乙酮、美托拉宗苯磺酰胺、美夫西特、氯苯甲酰胺、环丙酰胺水杨酰胺、希伯胺、黄嘌呤、氨茶碱、碳酸酐酶抑制剂、乙酰唑胺甘露醇、保钾化合物、醛固酮拮抗剂、螺内酯;

[0445] (xc) 甾体, 包括但不限于雄激素/合成代谢甾体, 例如睾酮/氧雄龙;

[0446] (xci) 蛋白酶体抑制剂;

[0447] (xcii) 黑皮质素4受体激动剂, 包括但不限于布美诺肽;

[0448] (xciii) 角鲨烯环氧酶抑制剂或角鲨烯合成酶抑制剂 (也称为角鲨烯合酶抑制剂);

[0449] (xciv) 钙通道阻断剂, 包括但不限于维拉帕米、地尔硫或美芬太地;

[0450] (xcv) 矿物质, 包括但不限于硒、镁、锌、铬、钙、钾、铂或其衍生物或盐;

[0451] (xcvi) 钙受体拮抗剂;

[0452] (xcvii)  $\beta$ -2激动剂;

[0453] (xcviii) 抗胆碱能支气管扩张剂, 包括但不限于茶碱、氨茶碱;

[0454] (xcix) 血管活性剂或强心剂, 包括但不限于地高辛、多巴胺、多巴酚丁胺、胍屈嗪、哌唑嗪、卡维地洛、硝普钠、硝酸甘油、赖诺普利、地尔硫卓、氢氯噻嗪、呋塞米、螺内酯、AT-1受体拮抗剂 (例如, 氯沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦)、ET受体拮抗剂 (例如, 塞塔生坦、atrsentan 及美国专利号5,612,359和6,043,265中公开的化合物)、双重ET/AII拮抗剂 (例如, W000/01389中公开的化合物)、中性肽链内切酶 (NEP) 抑制剂、血管肽酶抑制剂 (双重NEP-ACE抑制剂) (例如, 奥帕曲拉和吉莫曲拉) 或硝酸盐;

[0455] (c) 抗癌剂, 包括但不限于:

[0456] (a) 单克隆抗体, 该抗体可以任选地用于诊断、监测或治疗癌症, 包括对癌细胞上特异性抗原反应的单克隆抗体 (例如用作癌症细胞受体拮抗剂的单克隆抗体), 增强患者免疫应答的那些单克隆抗体, 针对细胞生长因子而发挥作用、由此阻断癌细胞生长的那些单克隆抗体, 与抗癌药物、放射性同位素、其他生物应答调节剂、其他毒素及其组合缀合或连接的那些单克隆抗体;

[0457] (b) 选择性酪氨酸激酶抑制剂, 包括: 其中选择性酪氨酸激酶抑制剂抑制促进癌症的受体的催化位点、由此抑制肿瘤生长; 其中选择性酪氨酸激酶抑制剂调节生长因子信号转导; 其中选择性酪氨酸激酶抑制剂靶向EGFR (ERB B/HER) 家族成员; 其中选择性酪氨酸激

酶抑制剂是BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂;其中选择性酪氨酸激酶抑制剂是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;其中选择性酪氨酸激酶抑制剂是血管内皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂;其中选择性酪氨酸激酶抑制剂是血小板源性生长因子抑制剂(PDGF)的那些实施方案;

[0458] (c) 烷基化剂;

[0459] (d) 长春花生物碱,包括但不限于长春地辛;

[0460] (e) 铂化合物,包括但不限于卡铂;

[0461] (f) 紫杉烷,包括但不限于多西他赛;

[0462] (g) 抗肿瘤药,包括但不限于烷基化剂,例如烷基磺酸盐,例如白消安、英丙舒凡和派泊舒凡;氮丙啶、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌;乙烯亚胺和甲基三聚氰胺,例如六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基三聚氰胺;氮芥,例如苯丁酸氮芥、氯氮平、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、盐酸氧化氮芥、美法仑、诺维本、苯芥胆固醇、泼尼莫司汀、曲洛磷胺和尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,例如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、达卡巴嗪、甘露醇氮芥、二溴甘露醇、二溴卫矛醇和派泊溴烷、激素抗肿瘤药和抗代谢药;

[0463] (h) DNA合成抑制剂,包括烷基化剂,例如硫酸二甲酯、丝裂霉素C、氮芥和硫芥、MNNG和NMS;插入剂,例如吡啶染料、放线菌素、阿霉素、葱、苯并芘、溴化乙锭、二碘化丙啶-缠结物,以及诸如偏端霉素和纺锤霉素的药剂;

[0464] (i) DNA碱基类似物,例如阿昔洛韦、腺嘌呤、 $\beta$ -1-D-阿拉伯糖苷、氨甲喋呤、氨基喋呤、2-氨基喋呤、阿非迪霉素、8-氮鸟嘌呤、重氮丝氨酸、6-氮尿嘧啶、2'-叠氮基-2'-脱氧核苷、5-溴脱氧胞苷、胞嘧啶、 $\beta$ -1-D-阿拉伯糖苷、重氮氧正亮氨酸、双脱氧核苷、5-氟脱氧胞苷、5-氟脱氧尿苷、5-氟尿嘧啶、羟基脲和6-巯基嘌呤;

[0465] (j) 拓扑异构酶抑制剂,例如香豆霉素、茶啶酸、新生霉素和噁啉酸,细胞分裂抑制剂,包括秋水仙胺、长春碱和长春新碱;和RNA合成抑制剂,包括放线菌素D、 $\alpha$ -蝇蕈素和其他真菌毒素、虫草素(3'-脱氧腺苷)、二氯呋喃糖基苯并咪唑、利福平、曲张链丝菌素和链霉溶菌素;

[0466] (k) ER拮抗剂,包括但不限于氟维司群;

[0467] (l) 癌症疫苗,包括治疗性疫苗,由此治疗现有的癌症;预防性疫苗,由此预防癌症的发展,所述疫苗可以是抗原/佐剂疫苗或全细胞肿瘤疫苗或树突细胞疫苗。在一实施方案中,癌症疫苗包括病毒载体和/或DNA疫苗,包括其中癌症疫苗是个体基因型疫苗的那些实施方案;

[0468] (ci) 胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂,包括ACAT-1或ACAT-2的选择性抑制剂以及ACAT-1和-2的双重抑制剂;

[0469] (cii) 糊精类似物,例如普兰林肽;

[0470] (ciii) 胆固醇酯转移蛋白或CETP抑制剂,包括但不限于JTT-705、CETi-1;

[0471] (civ) 血管舒张药;

[0472] (cv) 抗心绞痛药,包括但不限于硝苯地平;

[0473] (cvi) 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和类似物,包括但不限于艾塞那肽或利拉鲁肽;

[0474] (cvii)  $H_2$ 受体拮抗剂,包括但不限于西咪替丁和雷尼替丁、法莫替丁或尼扎替丁;

[0475] (cviii) 降胆固醇剂;

- [0476] (cix) 抗高血压药,包括但不限于甲基多巴、利血平、可乐定和维拉帕米;
- [0477] (cx) AR部分拮抗剂,包括但不限于螺内酯、依普利酮;
- [0478] (cxi) 内皮素拮抗剂;
- [0479] (cxii) 液泡-H<sup>+</sup>-ATP酶抑制剂;
- [0480] (cxiii)  $\alpha$ 1v $\beta$ 3整联蛋白受体拮抗剂;
- [0481] (cxiv) 减少前列腺肥大(良性或恶性)的药剂;
- [0482] (cxv) 微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制剂;
- [0483] (cxvi) FSH激动剂/拮抗剂;
- [0484] (cxvii) 秋水仙碱;
- [0485] (cxviii) LDL(低密度脂蛋白)受体诱导剂;
- [0486] (cxix) 增强ABC1基因表达的药剂,诸如LXR配体;
- [0487] (cxx) 甾体或非甾体PR配体;
- [0488] (cxxi) 细胞毒性抗生素;
- [0489] (cxxii) 抗代谢物;
- [0490] (cxxiii) 止痛剂;
- [0491] (cxxiv) 胆碱模拟药剂,包括但不限于直接作用拟副交感药物,例如乙酰甲胆碱、匹鲁卡品、卡巴胆碱或氨甲酰甲胆碱;
- [0492] (cxxv) 选择性血清素受体抑制剂;
- [0493] (cxxvi) 血清素去甲肾上腺素受体抑制剂;
- [0494] (cxxvii) 抗感染药;
- [0495] (cxxviii) AT-II受体拮抗剂,包括但不限于缬沙坦或替米沙坦;
- [0496] (cxxix) 治疗神经肌肉传递的药剂、神经系统兴奋剂;
- [0497] (cxxx) 雄激素剥夺治疗;
- [0498] (cxxxix) 毒蕈碱阻断剂,包括但不限于颠茄生物碱,例如阿托品或东莨菪碱;
- [0499] (cxxxii) 5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂,包括但不限于多拉司琼、格拉司琼、昂丹司琼;
- [0500] (cxxxiii)  $\beta$ -3肾上腺素能激动剂;
- [0501] (cxxxiv) DPP-IV抑制剂,包括但不限于维格列汀或西他列汀;
- [0502] (cxxxv) 胰脂肪酶抑制剂,包括但不限于奥利司他、西替利司他;
- [0503] (cxxxvi) 肌肉松弛剂,包括但不限于美索巴莫、巴氯芬、卡立普多、氯唑沙宗、环苯扎林、丹曲林、美他沙酮、奥芬那君、亚硝酸戊酯、潘库溴铵、替扎尼定、可乐定或加巴喷丁;
- [0504] (cxxxvii) 血管收缩剂,包括但不限于肾上腺素二甲基精氨酸、咖啡因、大麻、儿茶酚胺、减充血剂、伪麻黄碱、去甲肾上腺素、四氢唑啉或血栓噁烷;
- [0505] (cxxxviii) 融合抑制剂,例如恩夫韦地;
- [0506] (cxxxix) SGLT(钠依赖性葡萄糖转运蛋白1)抑制剂;
- [0507] (cxli) FBP酶(果糖-1,6-二磷酸酶)抑制剂;
- [0508] (cxli) 二肽基肽酶IV(DPP4)抑制剂,例如在WO 01/68603中公开的那些;
- [0509] (cxlii) 纤维蛋白原受体拮抗剂;
- [0510] (cxliii) 辅酶Q10;
- [0511] (cxliv) 叶酸抗氧化剂;

- [0512] (cxlv) 一种或多种编码骨刺激化合物的核酸;
- [0513] (cxlvi) 酰基辅酶A;或
- [0514] (cxlvii) HDL升高剂,包括但不限于1-羟基烷基-3-苯基硫脲及其类似物;
- [0515] (cxlviii) 抗毒蕈碱剂,包括但不限于托特罗定或非索罗定;或
- [0516] (cxlix)  $\alpha 2\delta$ 药剂,包括但不限于加巴喷丁或普瑞巴林;
- [0517] 或其药学可接受的盐或衍生物。
- [0518] 本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐还可以与以下药物活性剂中的一种或多种组合:骨钙蛋白、骨粘连蛋白;骨保护素;镓麦芽酚 (gallium maltolate);美替拉酮;米托坦;米非司酮;噻唑烷二酮;叶酸;肉毒碱;inflammase forte;inflammase mild;褪黑素;克仑特罗;甲氨蝶呤;普罗布考;HCT-1026;氨基乙酰丙酸;坎利酸盐;蝶啶;吡嗪;甲酰胺-氨苯蝶啶;或阿米洛利;普萘洛尔;卵泡抑素;肌酸酐;绿茶儿茶素 (green tea catechins);锯叶棕;番茄红素;染料木素;己酮可可碱;硫酸胍;尼卡地平;econpred plus;露达舒;vexol;磺胺醋酰钠和醋酸泼尼松龙眼液 (blephamide);点必舒;硫酸多粘菌素B和甲氧苄啶滴眼液 (polytrim) 或其药学可接受的盐或衍生物。
- [0519] 在一优选的实施方案中,第二药学活性成分选自所有如本文所述的雌激素和雌激素衍生物、二膦酸盐、SERM、降钙素、组织蛋白酶K抑制剂、 $\alpha v\beta 3$ 整合素受体拮抗剂、液泡ATP酶抑制剂、VEGF拮抗剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、促骨合成代谢剂、蛋白激酶抑制剂、过氧化物酶体增植物活化受体- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )的活化剂、多肽骨保护素、钙受体拮抗剂、生长激素促分泌素、生长激素释放激素、胰岛素样生长因子、骨形态生成蛋白 (BMP)、BMP拮抗的抑制剂、成纤维细胞生长因子、维生素D及其衍生物、维生素K及其衍生物、大豆异黄酮、钙盐、氟化盐或其药学可接受的盐。
- [0520] 在一优选的实施方案中,第二药学活性成分是雌激素或雌激素衍生物或其药学可接受的盐。
- [0521] 在另一优选的实施方案中,第二药学活性成分是二膦酸盐或其药学可接受的盐。在进一步优选的实施方案中,二膦酸盐选自阿仑膦酸盐、氯屈膦酸盐、依替膦酸盐、伊班膦酸盐、因卡膦酸盐、米诺膦酸盐、奈立膦酸盐、奥帕膦酸盐、帕米膦酸盐、匹瑞膦酸盐、利塞膦酸盐、替鲁膦酸盐、唑来膦酸盐、这些二膦酸盐的药学可接受的盐,以及它们的药学可接受的盐。
- [0522] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是SERM或其药学可接受的盐。
- [0523] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是降钙素或其药学可接受的盐。
- [0524] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是组织蛋白酶K抑制剂或其药学可接受的盐。
- [0525] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是 $\alpha v\beta 3$ 整合素受体拮抗剂或其药学可接受的盐。
- [0526] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是液泡ATP酶抑制剂或其药学可接受的盐。
- [0527] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是VEGF拮抗剂或其药学可接受的盐。
- [0528] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是HMG-CoA还原酶抑制剂或其药学

可接受的盐。

[0529] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是促骨合成代谢剂或其药学可接受的盐。

[0530] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是蛋白激酶抑制剂或其药学可接受的盐。

[0531] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是过氧化物酶体增殖物活化受体- $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) 的活化剂或其药学可接受的盐。

[0532] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是多肽骨保护素或其药学可接受的盐。

[0533] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是钙受体拮抗剂或其药学可接受的盐。

[0534] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是生长激素促分泌素或其药学可接受的盐。

[0535] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是生长激素释放激素或其药学可接受的盐。

[0536] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是胰岛素样生长因子或其药学可接受的盐。

[0537] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是骨形态生成蛋白或其药学可接受的盐。

[0538] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是BMP拮抗的抑制剂或其药学可接受的盐。

[0539] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是成纤维细胞生长因子或其药学可接受的盐。

[0540] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是抗毒蕈碱剂或其药学可接受的盐。

[0541] 在又一优选的实施方案中,第二药学活性成分是 $\alpha 2\delta$ 药剂或其药学可接受的盐。

[0542] 在一实施方案中,本发明提供组合制剂。在一实施方案中,术语“组合制剂”特别指“成套药盒(kit of parts)”,其表示上文所定义的组合配对可以独立地给药,或者通过使用具有不同量的组合配对的不同固定组合(即,同时、并行、单独或按序)而给药。在一些实施方案中,成套药盒的组分可以随后例如同时地或按时间顺序交错(即,在不同时间点,并且对于成套药盒的任何组分,使用相同或不同的时间间隔)地给药。在一些实施方案中,可以在组合制剂中给药组合配对的总量比。在一实施方案中,组合制剂可以变化,例如为了应对待治疗的患者亚群的需求,或单个患者的需求(可能由于特定的疾病、疾病严重性、年龄、性别或体重造成的不同需求),如可以由本领域技术人员容易地做出的变化。因此,本发明的药盒包含:两种或更多种单独的药物组合物,其中至少一种包含式1、2或3的化合物或其药学可接受的盐,其中至少第二种包含第二药学活性成分或其药学可接受的盐;以及用于单独地容纳所述组合物的装置,例如容器、分开的瓶子或分开的箔片包装。此类药盒的实例是用于包装片剂、胶囊剂等的常见罩板包装。此类药盒特别适于给药不同剂型(例如口服和胃肠外),以在不同剂量间隔下给药单独的组合物,或以将单独的组合物由另一个来滴定。

为有助于依从性,药盒通常包含给药说明,并且可以配有所谓的记忆辅助工具。

[0543] 在一实施方案中,本发明涉及药盒,其包含:

[0544] (i) 包含如本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及药学可接受的赋形剂的药物剂型;和

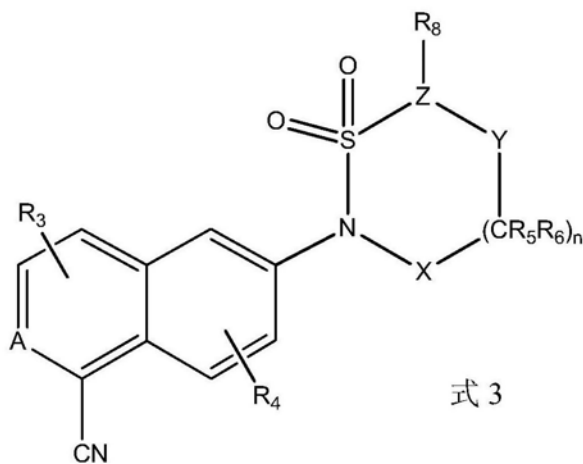
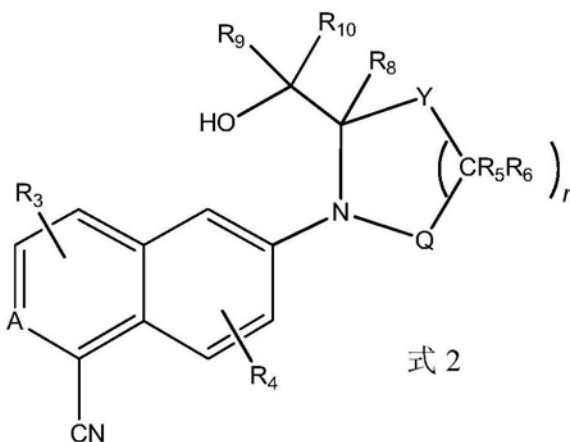
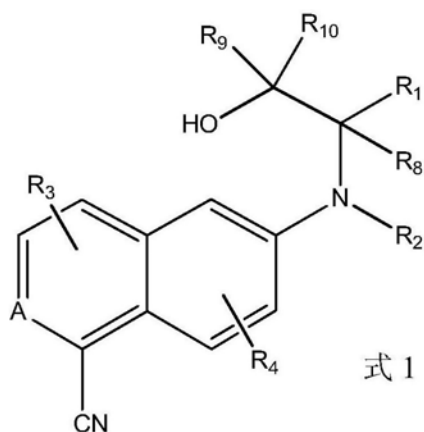
[0545] (ii) 包含第二药学活性成分和药学可接受的赋形剂的药物剂型。

[0546] 可用于本发明的药盒的第二药学活性成分包括本文公开的第二药学活性成分的那些实施方案和优选实施方案。

[0547] 在一实施方案中,本发明是药盒,其包含:

[0548] (i) 包含式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及药学可接受的赋形剂的药物剂型,

[0549]



[0550] 其中A为N或-CR<sub>0</sub>-,其中R<sub>0</sub>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、芳基、全氟芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基;

[0551] X和Y独立地为-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sub>a</sub>-或-CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-,其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基;或者,R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>一起形成包含-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-、-(CHR<sub>c</sub>)<sub>j</sub>-或-(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>j</sub>-的链,其中R<sub>c</sub>和R<sub>d</sub>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基;其中j为2、3、4或5;

[0552] Z为-CR<sub>e</sub>-或-N-,其中R<sub>e</sub>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链全氟烷基、芳

基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；

[0553]  $R_1$ 为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、芳基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷氧羰基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基氨基-羰基氨基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷氧羰基氨基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基羰基氨基或者 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基氨基羰基；

[0554]  $R_2$ 独立地为氢或 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基；

[0555]  $R_3$ 和 $R_4$ 独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、羧基、芳基、杂芳基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷氧羰基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基氨基-羰基氨基或者 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基氨基羰基；

[0556]  $R_5$ 和 $R_6$ 独立地为氢或者 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羧基、芳基、杂芳基，或者 $R_5$ 和 $R_6$ 一起形成包含 $-(CH_2)_k-$ 、 $-(CHR_7)_k-$ 或 $-(CR_{7a}R_{7b})_k-$ 的链，其中 $R_7$ 、 $R_{7a}$ 和 $R_{7b}$ 独立地为 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；其中 $k$ 为2、3、4或5；

[0557]  $R_8$ 为氢、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、芳基、被一个、两个或三个氟原子取代的芳基、全氟芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；或者， $R_1$ 和 $R_8$ 一起形成包含 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CHR_f)_m-$ 或 $-(CR_fR_g)_m-$ 的链，其中 $R_f$ 和 $R_g$ 独立地为 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；其中 $m$ 为2、3、4或5；

[0558]  $R_9$ 和 $R_{10}$ 独立地为氢或 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链全氟烷基、氰基、羟基、氨基、羧基、羧基、芳基、杂芳基，或者， $R_9$ 和 $R_{10}$ 一起形成包含 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CHR_h)_p-$ 或 $-(CR_hR_i)_p-$ 的链，其中 $R_h$ 和 $R_i$ 独立地为 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；其中 $p$ 为2、3、4或5；

[0559]  $Q$ 为 $-CO-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CHR_s)_q-$ 或 $-(CR_sR_t)_q-$ ，其中 $R_s$ 和 $R_t$ 独立地为 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基或烷基杂芳基；其中 $q$ 为0、1、2或3；以及，其中 $n$ 为0、1、2、3、4或5；和

[0560] (ii) 包含第二药学活性成分和药学可接受的赋形剂的药物剂型。

[0561] 在一实施方案中，所述药盒用于治疗病症或病况，所述病症或病况选自贫血；厌食；关节炎；骨疾病；良性前列腺增生；肌肉骨骼损伤；恶病质；与癌症相关的恶病质；癌症；虚弱；老年人中的年龄相关性功能下降；生长激素缺乏；造血功能障碍；激素替代；性腺机能亢进；肌肉强度和/或功能损失；肌营养不良；术后肌肉损失；肌萎缩；神经变性疾病；神经肌肉疾病；肥胖；骨质疏松症；少肌症，包括慢性阻塞性肺病中的少肌症；改善个体的灵敏度和活动性的方法；动脉粥样硬化及其相关疾病；痛经；精子生成障碍性不育；肌肉消耗；呼吸道疾病；耳鼻咽喉疾病；激素失调/紊乱或失衡；雄激素剥夺疗法；中枢神经系统损伤；脱发；感染；消化系统疾病；泌尿或雄性生殖疾病；皮肤病；内分泌失调；血液性或淋巴性病；先天性/遗传性或新生儿疾病；结缔组织疾病；代谢性疾病；环境来源的病；行为机制；精神病；认知障碍；肝病；肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

[0562] 本发明还涉及包含如本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其如上文所定义的药学可接受的盐；第二药学活性成分或其药学可接受的盐；以及药学可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0563] 可用于本发明的组合物的第二药学活性成分包括本文公开的第二药学活性成分

的那些实施方案和优选实施方案。

[0564] 如本文所用,术语“赋形剂”用来指在药物组合物中除上文定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐;第二药学活性成分或其药学可接受的盐之外的任何成分。赋形剂的选择将很大程度上取决于诸如特定的给药方式、赋形剂对溶解度和稳定性的影响以及剂型的性质的因素的影响,所述影响对于本领域技术人员是公知的。术语“赋形剂”包括稀释剂、载体或辅剂。

[0565] 适于递送如本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其如上文所定义的药学可接受的盐、第二药学活性成分或其药学可接受的盐的药物组合物以及它们的制备方法可以由本领域技术人员容易地确定。此类组合物和制备方法可以例如在Remington's Pharmaceutical Sciences,第19版(Mack Publishing Company,1995)中找到。

[0566] 本发明的优选的药物组合物是适于口服给药的那些。口服给药可以包括吞咽,以使药学活性成分进入胃肠道,或者,口服给药可以包括含服或舌下给药,由此使药学活性成分从口腔直接进入血液。适于口服给药的制剂包括固体制剂,例如片剂,包含微粒、液体或粉末的胶囊剂,锭剂(包括液体填充的),咀嚼片剂,多微粒剂和纳米微粒剂,凝胶剂,固溶液剂,脂质体,膜剂,胚珠制剂,喷雾剂和液体制剂。

[0567] 适于口服给药的片剂制剂通常包含约0.1重量%至约80重量%的活性药学成分(取决于剂量),更通常为剂型的5重量%至约60重量%。普通技术人员会认识到,当确定适于包含在用于口服给药的片剂中的活性药学成分的水平时所要考虑的因素之一是需要确保充足的患者剂量。例如,当应对有效或高效的活性成分时,适于口服给药的片剂制剂可以包含较低量的活性药学成分,例如,约0.1重量%至约20%的活性药学成分。

[0568] 除了活性药学成分之外,适于口服给药的片剂还包含以下赋形剂中的一种或多种。片剂通常包含崩解剂。崩解剂的实例包括羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、低级烷基取代的羟丙基纤维素、淀粉、预凝胶淀粉和藻酸钠。通常,崩解剂占约1重量%至约25重量%。在本发明的一个实施方案中,崩解剂占剂型的约5重量%至约20重量%。粘合剂通常用于向片剂制剂赋予粘聚性。合适的粘合剂包括微晶纤维素、明胶、糖、聚乙二醇、天然和合成树胶、聚乙烯吡咯烷酮、预凝胶淀粉、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。片剂还可以包含稀释剂,例如乳糖(单水合物、喷射干燥的单水合物、无水的,等)、甘露醇、木糖醇、葡聚糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纤维素、淀粉和二水合磷酸氢钙。片剂还可以任选地包含表面活性剂,例如月桂基硫酸钠和聚山梨醇酯80,以及助流剂,例如二氧化硅和滑石。当存在时,表面活性剂可以占片剂的约0.2重量%至约5重量%,并且助流剂可以占片剂的约0.2重量%至约1重量%。片剂还通常包含润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酰富马酸钠,以及硬脂酸镁与月桂基硫酸钠的混合物。润滑剂通常占约0.25重量%至约10重量%。在本发明的一个实施方案中,润滑剂占片剂的约0.5重量%至约3重量%。其他可能的成分包括抗氧化剂、着色剂、调味剂、防腐剂和掩味剂。

[0569] 例如,示例性片剂制剂包含约80重量%的活性药学成分,约0重量%至约90重量%的粘合剂,约0重量%至约95重量%的稀释剂,约1重量%至约25重量%的崩解剂,以及约0.25重量%至约10重量%的润滑剂。

[0570] 片剂掺合物可以被直接压制或通过滚轮压制以形成片剂。或者,可以在制片之前

进行湿法造粒、干法造粒或熔融造粒、熔融凝结或挤出片剂掺合物或一部分掺合物。最终制剂可以包含一个或多个层,并且可以是包被或未包被的,其甚至可以是封装的。片剂制剂在H.Lieberman和L.Lachman的“Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets”,Vol.1 (Marcel Dekker,New York,1980)中讨论。

[0571] 当制备本发明的药物组合物时,可能必须调节结晶活性药学成分的颗粒体积平均直径和/或粒径分布以进一步优化其物理化学性质或其他性质如稳定性、工艺性和/或生物性能。例如,在一些情况下,可以期望降低粒径以增加溶出率。粒径降低还有时用于确保具有非常低载量的活性药学成分的制剂的含量均匀性。对于本发明,优选的是,如通过激光衍射、经干法分散、使用标准技术所测量的,活性药学成分的晶型的体积平均直径不大于50 $\mu$ m,并且粒径分布使得95%的样品体积颗粒具有不大于130 $\mu$ m的直径。

[0572] 适于口服给药的制剂还包括快速溶解或快速崩解剂型,例如Lang和Chen的Expert Opinion in Therapeutic Patents,11 (6),981-986 (2001)中描述的那些。

[0573] 用于口服给药的固体制剂可以配制成即释和/或缓释的。缓释包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控释、靶向释放和程控释放。适于本发明目的的缓释制剂描述于美国专利号6,106,864。其他合适的释放技术(例如高能分散剂以及渗透和包被颗粒)的详情在Verma等人,“Pharmaceutical Technology On-line”,25 (2),1-14 (2001)中找到。咀嚼胶用于实现控释的用途描述于W0-A-00/35298。

[0574] 适于口服给药的发明的其他药学组合物包含可消耗的口腔膜剂。这些通常是柔软的水溶性或水溶胀性薄膜剂型,其可以是快速溶解或粘膜粘着的,并且通常包含成膜聚合物、粘合剂、溶剂、保湿剂、塑化剂、稳定剂或乳化剂、粘度调节剂和溶剂。制剂的一些组分可以执行多于一种的功能。成膜聚合物可以选自天然多糖、蛋白质或合成水状胶体,并且当包含在组合物中时,成膜聚合物通常以约0.01重量%至约99重量%、更通常以约30重量%至约80重量%的范围存在。其他可能的成分包括抗氧化剂、着色剂、调味剂和增味剂、防腐剂、唾液刺激剂、冷却剂、助溶剂(包括油)、软化剂、疏松剂、消泡剂、表面活性剂和掩味剂。通常通过涂覆在可剥离的衬背支持物或纸上的薄水性膜的蒸发干燥来制备本发明的膜。这可以在干燥烘箱或干燥烘道(通常组合的涂布干燥器)或者通过冻干或真空处理来完成。

[0575] 本发明的其他合适的药物组合物还包括液体制剂。液体制剂包括混悬剂、溶液剂、糖浆剂和酏剂。此类制剂可以在软质或硬质胶囊中的填充剂形式使用,且通常包含载体(例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纤维素或合适的油)以及一种或多种乳化剂和/或助悬剂。液体制剂还可以通过复原例如来自药囊的固体来制备。

[0576] 本发明的药物组合物还可以适于将活性剂直接给药到血液中、肌肉中或内脏器官中。此类胃肠外给药包括静脉内给药、动脉内给药、腹膜内给药、鞘内给药、心室内给药、尿道内给药、胸骨内给药、颅内给药、肌内给药和皮下给药。适于胃肠外给药的装置包括针头(包括微针头)、注射器、无针头注射器和输注技术。合适的药物组合物还包括用于向皮肤或粘膜局部给药(即,经皮给药或透皮给药)的那些。

[0577] 本发明的另一合适的药物组合物是适于鼻内给药或适于吸入的那些,通常为来自干粉吸入器的干燥粉末形式(单独的,以混合物形式,例如与乳糖的干燥掺合物;或者以混合组分颗粒形式,例如与磷脂如磷脂酰胆碱混合),来自使用或不使用适当的推进剂如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷的加压容器、泵、喷雾器(spray)、雾化器(优选使

用电水动力学产生精细薄雾的雾化器)或喷洒器的气溶胶喷雾形式,或鼻内滴剂形式。对于鼻内使用,粉末可以包含生物粘合剂,例如壳聚糖或环糊精。加压容器、泵、喷雾器、雾化器或喷洒器包含药学活性成分的溶液或悬浮液,所述溶液或悬浮液还包含例如乙醇,乙醇水溶液,或者用于分散、溶解或延迟释放化合物的适当的供替代的试剂,作为溶剂的推进剂,以及任选存在的表面活性剂,例如三油酸山梨聚糖酯、油酸或低聚乳酸。在用于干燥粉末或悬浮液制剂之前,将药物产品微粒化成适于通过吸入来递送尺寸(通常小于5 $\mu\text{m}$ )。这可以通过任何合适的粉碎方法来实现,例如旋喷研磨、流化床喷射研磨、形成纳米颗粒的超临界流体加工、高压均化或喷射干燥。用于吸入器或吹入器的胶囊(例如由明胶或羟丙基甲基纤维素制成)、泡罩和药盒可以配制成包含本发明化合物、适当粉末基体如乳糖或淀粉以及性能改性剂如L-亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁的粉末混合物。乳糖可以是无水的,或一水合物形式,优选为后者。其他适当的赋形剂包括葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。用于鼻内给药的制剂可以使用例如PGLA而配制成即释和/或缓释的。缓释包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控释、靶向释放和程控释放。

[0578] 本发明的药物组合物还包括经配制而直接向眼部或耳部给药,通常为于等渗的、经pH调节的、无菌盐水中的微粒化悬浮液或溶液的滴剂形式。

[0579] 本发明的药物组合物任选地包含调味剂。可以添加合适的调味剂如甲醇和左薄荷脑,或甜味剂如糖精或糖精钠。

[0580] 本发明的药物组合物还任选地包含可溶性大分子体,例如环糊精及其适当的衍生物,或者含聚乙二醇的聚合物,从而当使用任意前述给药方式时改善活性成分的溶解度、溶出率、味道、生物利用度和/或稳定性。例如,发现药物-环糊精复合物通常可用于大部分剂型和给药途径。可以使用包合和非包合复合物。作为与药物直接复合的替代物,环糊精可用作辅助添加剂,即,用作载体、稀释剂或增溶剂。最常用于这些目的是 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -环糊精,其实例可以在国际专利公开WO-A-91/11172、WO-A-94/02518和WO-A-98/55148中找到。

[0581] 本发明的优选的药物组合物是适于口服给药的那些。更优选地,本发明的药物组合物适于口服给药并且是片剂或胶囊剂形式。

[0582] 应理解,本发明涉及如本文所述的联合疗法及其组合物,以视情况用于治疗和/或预防任何疾病、病症或病况,如本领域技术人员所认识到的,并且特别包含本文公开的病症和病况的那些实施方案和优选实施方案。

[0583] 在另一方面,本发明涉及用于调节有需要的个体的雄激素受体的活性的方法,其包括使所述雄激素受体与有效量的如本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及如本文所定义的第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组合接触,由此调节所述雄激素受体的活性。

[0584] 本发明还涉及治疗与个体的雄激素受体的调节异常有关的病症或病况的方法,其包括向所述个体给药治疗有效量的如本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及如本文所定义的第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组合。

[0585] 在又一方面,本发明涉及治疗个体的病症或病况的方法,其包括向所述个体给药有效量的如本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及如本文所定义的第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组合,由此治疗所述疾病或病况,其中所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌

症相关的恶病质；癌症；虚弱；老年人中的年龄相关性功能下降；生长激素缺乏；造血功能障碍；激素替代；性腺机能亢进；肌肉强度和/或功能损失；肌营养不良；术后肌肉损失；肌萎缩；神经变性疾病；神经肌肉疾病；肥胖；骨质疏松症；少肌症，包括慢性阻塞性肺病中的少肌症；改善个体的灵敏度和活动性的方法；动脉粥样硬化及其相关疾病；痛经；精子生成障碍性不育；肌肉消耗；呼吸道疾病；耳鼻咽喉疾病；激素失调/紊乱或失衡；雄激素剥夺疗法；中枢神经系统损伤；脱发；感染；消化系统疾病；泌尿或雄性生殖疾病；皮肤病；内分泌失调；血液性或淋巴性病征；先天性/遗传性或新生儿疾病；结缔组织疾病；代谢性疾病；环境来源的病征；行为机制；精神病；认知障碍；肝病；肾病和糖尿病性肾病；以及压力性尿失禁。

[0586] 本发明还涉及如本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及如本文所定义的第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组合，其用作药物。

[0587] 本发明还涉及如本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及如本文所定义的第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组合，其用于治疗与雄激素受体的调节异常有关的病症或病况。

[0588] 本发明还涉及如本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及如本文所定义的第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组合，其用于治疗病症或病况，其中所述病症或病况选自贫血；厌食；关节炎；骨疾病；良性前列腺增生；肌肉骨骼损伤；恶病质；与癌症相关的恶病质；癌症；虚弱；老年人中的年龄相关性功能下降；生长激素缺乏；造血功能障碍；激素替代；性腺机能亢进；肌肉强度和/或功能损失；肌营养不良；术后肌肉损失；肌萎缩；神经变性疾病；神经肌肉疾病；肥胖；骨质疏松症；少肌症，包括慢性阻塞性肺病中的少肌症；改善个体的灵敏度和活动性的方法；动脉粥样硬化及其相关疾病；痛经；精子生成障碍性不育；肌肉消耗；呼吸道疾病；耳鼻咽喉疾病；激素失调/紊乱或失衡；雄激素剥夺疗法；中枢神经系统损伤；脱发；感染；消化系统疾病；泌尿或雄性生殖疾病；皮肤病；内分泌失调；血液性或淋巴性病征；先天性/遗传性或新生儿疾病；结缔组织疾病；代谢性疾病；环境来源的病征；行为机制；精神病；认知障碍；肝病；肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

[0589] 本发明还涉及如本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及如本文所定义的第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组合在制备用于治疗与雄激素受体的调节异常有关的病症或病况的药物中的用途。

[0590] 本发明还涉及如本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及如本文所定义的第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组合在制备用于治疗病症或疾病的药物中的用途，其中所述病症或病况选自贫血；厌食；关节炎；骨疾病；良性前列腺增生；肌肉骨骼损伤；恶病质；与癌症相关的恶病质；癌症；虚弱；老年人中的年龄相关性功能下降；生长激素缺乏；造血功能障碍；激素替代；性腺机能亢进；肌肉强度和/或功能损失；肌营养不良；术后肌肉损失；肌萎缩；神经变性疾病；神经肌肉疾病；肥胖；骨质疏松症；少肌症，包括慢性阻塞性肺病中的少肌症；改善个体的灵敏度和活动性的方法；动脉粥样硬化及其相关疾病；痛经；精子生成障碍性不育；肌肉消耗；呼吸道疾病；耳鼻咽喉疾病；激素失调/紊乱或失衡；雄激素剥夺疗法；中枢神经系统损伤；脱发；感染；消化系统疾病；泌尿或雄性生殖疾病；皮肤病；内分泌失调；血液性或淋巴性病征；先天性/遗传性或新生儿疾病；结缔组织疾病；代谢性疾病；环境来源的病征；行为机制；精神病；认知障碍；肝病；肾病和糖尿病

性肾病以及压力性尿失禁。

[0591] 本发明还涉及包含如本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及如本文所定义的第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组的药物组合物,其用于治疗与雄激素受体的调节异常有关的病症或病况。

[0592] 本发明还涉及包含式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及如本文所定义的第二药学活性成分或其药学可接受的盐的组的药物组合物,其用于治疗病症或病况,其中所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌症相关的恶病质;癌症;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能亢进;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育;肌肉消耗;呼吸道疾病;耳鼻咽喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病症;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病症;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

[0593] 本发明还涉及用于治疗病症或病况的药盒,其包含:

[0594] (i) 包含如本文所定义的式1、式2或式3的化合物或其药学可接受的盐以及药学可接受的赋形剂的药物剂型;和

[0595] (ii) 包含如本文所定的第二药学活性成分和药学可接受的赋形剂的药物剂型,

[0596] 所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌症相关的恶病质;癌症;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能亢进;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育;肌肉消耗;呼吸道疾病;耳鼻咽喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病症;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病症;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

[0597] 对于向人类患者给药,式1、2或3的化合物或其药学可接受的盐的总日剂量通常为约0.01mg至约500mg,当然取决于给药方式。在本发明的另一实施方案中,式1、2或3的化合物或其药学可接受的盐的总日剂量通常为约0.1mg至约300mg。在本发明的又一实施方案中,式1、2或3的化合物或其药学可接受的盐的总日剂量通常为约1mg至约30mg。类似地,对于向人类患者给药,第二药学活性成分或其药学可接受的盐的总日剂量通常为约0.01mg至约500mg,当然取决于给药方式。在本发明的另一实施方案中,第二药学活性成分或其药学可接受的盐的总日剂量通常为约0.1mg至约300mg。在本发明的又一实施方案中,第二药学活性成分或其药学可接受的盐的总日剂量通常为约1mg至约30mg。所述药物活性成分中的一者或二者的总日剂量可以以单次剂量或分开的剂量来给药,并且在医师的判断下,可以

落在本文给出的通常范围之外,例如为了应对待治疗的患者亚群的需求,或单个患者的需求(可能由于特定的疾病、疾病严重性、年龄、性别或体重造成的不同需求),如可以由本领域技术人员容易地确定的。指定的剂量基于体重约65kg至70kg的平均人类个体。医师会容易地能够确定体重落在该范围之外的个体如婴儿和老年人的剂量。

[0598] 本发明的新组合还可用于兽医领域。除了为了上文对人类个体所述的用途而用于非人类动物之外,本发明的化合物还特别地可用于治疗为了人类食物消耗而饲养的非人类动物。上文对人类个体所述的剂量和剂型可以经调节以适应不同大小的动物,如兽医领域的普通技术人员所公知的。

[0599] 本发明还涉及6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型。

[0600] 本发明还涉及6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型。

[0601] 根据本发明,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈以其游离碱形式存在。

[0602] 存在有许多的本领域普通技术人员可以用于分析固体形式、特别是结晶固体形式的分析方法。本文所用的术语“分析”应用来意指获得与固体形式的固态结构相关的信息。例如,X-射线粉末衍射是一种此类适于将无定形固体形式与结晶固体形式区分开以及适于表征和检定结晶固体形式的技术,因为不同的晶型呈现出不同的X-射线粉末图谱。对X-射线粉末衍射图谱的理论的讨论可以在Clearfield,Reibenspies和Bhuvanesh(编辑),Principles and Applications of Powder Diffraction:第1版,Wiley,John&Sons, Incorporated(2008)中找到,其全部援引加入。

[0603] 由于仪器、样品和样品制备的差异,可能出现光谱技术中的峰值的微小变化。在X-射线粉末衍射图谱中,X射线粉末图谱的x-轴值 $2\theta$ 的典型精度为大约 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 。如此,当在大多数X-射线衍射仪上于大多数条件下测量时,报告为 $9.2^\circ$ 的 $2\theta$ 的峰值可能出现在 $9.0^\circ$ 的 $2\theta$ 与 $9.4^\circ$ 的 $2\theta$ 之间的任何位置。在FT-拉曼光谱中,拉曼位移的典型精度为大约 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 。在固态NMR中, $^{13}\text{C}$ 峰位移的典型精度为大约 $\pm 0.2\text{ppm}$ 。

[0604] 在进一步优选的实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9和15.2处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0605] 在进一步优选的实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9和15.2处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)并且在选自17.1、17.3和18.5处具有一个或多个额外的特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0606] 在另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9、15.2和17.1处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0607] 在另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9、15.2和17.3处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0608] 在另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9、15.2和18.5处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0609] 在另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9、15.2、17.1和17.3处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0610] 在另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9、15.2、17.1和18.5处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0611] 在另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9、15.2、17.3和18.5处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0612] 在进一步优选的实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9、15.2、17.1、17.3和18.5处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0613] 在进一步优选的实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出具有如表1所示的特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱。

[0614] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在708、1555和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱。

[0615] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出具有如表2所示的特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱。

[0616] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在15.3和136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2\text{ppm}$ )表示)的固态NMR波谱。

[0617] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在15.3、136.6和143.2处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2\text{ppm}$ )表示)的固态NMR波谱。

[0618] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出具有的如表3所示的特征峰(以ppm( $\pm 0.2\text{ppm}$ )表示)的固态NMR波谱。

[0619] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8和10.9处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱并且呈现出在选自708、1555和2230处具有一个或多个特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱。

[0620] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8和10.9处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表

示)的X-射线粉末衍射图谱并且呈现出在708处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱。

[0621] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9和15.2处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱并且呈现出在708、1555和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱。

[0622] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8和10.9处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱并且呈现出在136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2\text{ppm}$ )表示)的固态NMR波谱。

[0623] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9和15.2处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱并且呈现出在136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2\text{ppm}$ )表示)的固态NMR波谱。

[0624] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8、10.9和15.2处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱并且呈现出在15.3和136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2\text{ppm}$ )表示)的固态NMR波谱。

[0625] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在708和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱并且呈现出在136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2\text{ppm}$ )表示)的固态NMR波谱。

[0626] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在708和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱并且呈现出在15.3和136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2\text{ppm}$ )表示)的固态NMR波谱。

[0627] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在708、1555和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱并且呈现出在15.3和136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2\text{ppm}$ )表示)的固态NMR波谱。

[0628] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8和10.9处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱、在708和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的FT-拉曼光谱,并且呈现出在136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2\text{ppm}$ )表示)的固态NMR波谱。

[0629] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的晶型呈现出在7.8和10.9处具有特征峰(以 $2\theta$ 度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )表示)的X-射线粉末衍射图谱、在708和2230处具有特征峰(以 $\text{cm}^{-1}$ ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ )表示)的特征峰的FT-拉曼光谱,并且呈现出在15.3和136.6处具有特征峰(以ppm( $\pm 0.2\text{ppm}$ )表示)的固态NMR波谱。

[0630] 在本发明的另一实施方案中,6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-

基] 异喹啉-1-腈形式 (1) 的晶型呈现出在 7.8、10.9 和 15.2 处具有特征峰 (以  $2\theta$  度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) 表示) 的 X-射线粉末衍射图谱、在 708、1555 和 2230 处具有特征峰 (以  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ ) 表示) 的 FT-拉曼光谱, 并且呈现出在 15.3 和 136.6 处具有特征峰 (以 ppm ( $\pm 0.2\text{ppm}$ ) 表示) 的固态 NMR 波谱。

[0631] 在本发明的另一实施方案中, 6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基] 异喹啉-1-腈形式 (1) 的晶型呈现出在 7.8 和 10.9 处具有特征峰 (以  $2\theta$  度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) 表示) 的 X-射线粉末衍射图谱, 并且呈现出在选自 708、1555 和 2230 处具有一个或多个特征峰 (以  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ ) 表示) 的 FT-拉曼光谱; 和/或在 136.6 处具有特征峰 (以 ppm ( $\pm 0.2\text{ppm}$ ) 表示) 的固态 NMR 波谱。

[0632] 在本发明的另一实施方案中, 6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基] 异喹啉-1-腈形式 (1) 的晶型呈现出在 708 和 2230 处具有特征峰 (以  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ ) 表示) 的 FT-拉曼光谱, 并且呈现出在选自 7.8、10.9、15.2、17.1、17.3 和 18.5 处具有一个或多个特征峰 (以  $2\theta$  度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) 表示) 的 X-射线粉末衍射图谱; 和/或在 136.6 处具有特征峰 (以 ppm ( $\pm 0.2\text{ppm}$ ) 表示) 的固态 NMR 波谱。

[0633] 在本发明的另一实施方案中, 6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基] 异喹啉-1-腈形式 (1) 的晶型呈现出在 136.6 处具有特征峰 (以 ppm ( $\pm 0.2\text{ppm}$ ) 表示) 的固态 NMR 波谱, 并且呈现出在选自 7.8、10.9、15.2、17.1、17.3 和 18.5 处具有一个或多个特征峰 (以  $2\theta$  度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) 表示) 的 X-射线粉末衍射图谱; 和/或呈现出在选自 708、1555 和 2230 处具有一个或多个特征峰 (以  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2\text{cm}^{-1}$ ) 表示) 的 FT-拉曼光谱。

[0634] 在一优选的实施方案中, 6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基] 异喹啉-1-腈的晶型是无水的。

[0635] 本发明还涉及制备 6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基] 异喹啉-1-腈的晶型的方法, 所述方法包括从溶剂结晶 6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基] 异喹啉-1-腈的步骤, 其中所述溶剂优选包含丙酮。在另一实施方案中, 溶剂包含丙酮和水。在一实施方案中, 溶剂是丙酮。在另一实施方案中, 溶剂是丙酮和水。

[0636] 本发明还涉及包含 6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基] 异喹啉-1-腈的晶型以及药学可接受的载体或赋形剂的药物组合物, 以及制备此类药物组合物的方法。

[0637] 在另一实施方案中, 本发明还涉及包含结晶 6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基] 异喹啉-1-腈形式 (1) 以及药学可接受的载体或赋形剂的药物组合物, 以及制备此类药物组合物的方法。

[0638] 所述晶型的本发明的优选的药物组合物是适于口服给药的那些。更优选地, 本发明的药物组合物适于口服给药并且是片剂或胶囊剂形式。

[0639] 在另一方面, 本发明涉及调节有需要的个体的雄激素受体的活性的方法, 其包括使所述雄激素受体与有效量的 6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基] 异喹啉-1-腈的晶型或其药物组合物接触, 由此调节所述雄激素受体的活性。

[0640] 在另一方面, 本发明涉及调节有需要的个体的雄激素受体的活性的方法, 其包括使所述雄激素受体与有效量的结晶 6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基] 异喹啉-1-腈形式 (1) 或其药物组合物接触, 由此调节所述雄激素受体的活性。

[0641] 本发明还涉及治疗与个体的雄激素的调节异常有关的病症或病况的方法,包括向所述个体给药治疗有效量的6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型或其药物组合物。

[0642] 本发明还涉及治疗与个体的雄激素的调节异常有关的病症或病况的方法,包括向所述个体给药治疗有效量的结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)或其药物组合物。

[0643] 在又一方面,本发明涉及治疗个体的病症或病况的方法,其包括向所述个体给药有效量的6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型或其药物组合物,由此治疗所述疾病或病况,其中所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;肌肉骨骼损伤;恶病质;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能减退;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;以及肌肉消耗。

[0644] 在又一方面,本发明涉及治疗个体的病症或病况的方法,其包括向所述个体给药有效量的结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)或其药物组合物,由此治疗所述疾病或病况,其中所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;肌肉骨骼损伤;恶病质;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能减退;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;以及肌肉消耗。

[0645] 在又一方面,本发明涉及治疗和/或预防个体的病症或病况的方法,其包括向所述个体给药有效量的6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型或其药物组合物,由此治疗所述疾病或病况,其中所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌症相关的恶病质;癌症;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能亢进;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育;肌肉消耗;呼吸道疾病;耳鼻咽喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病症;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

[0646] 在又一方面,本发明涉及治疗和/或预防个体的病症或病况的方法,其包括向所述个体给药有效量的结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)或其药物组合物,由此治疗所述疾病或病况,其中所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌症相关的恶病质;癌症;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能亢进;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活

动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育;肌肉消耗;呼吸道疾病;耳鼻咽喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病征;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病征;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

[0647] 本发明还涉及6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型或其药物组合物,其用作药物。

[0648] 本发明还涉及结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)或其药物组合物,其用作药物。

[0649] 本发明还涉及6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型或其药物组合物,其用于治疗与雄激素受体的调节异常有关的病症或病况。

[0650] 本发明还涉及结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)或其药物组合物,其用于治疗与雄激素受体的调节异常有关的病症或病况。

[0651] 本发明还涉及6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型或其药物组合物,其用于治疗选自以下的疾病或病况:贫血;厌食;关节炎;骨疾病;肌肉骨骼损伤;恶病质;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能减退;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;以及肌肉消耗。

[0652] 本发明还涉及结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)或其药物组合物,其用于治疗选自以下的疾病或病况:贫血;厌食;关节炎;骨疾病;肌肉骨骼损伤;恶病质;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能减退;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;以及肌肉消耗。

[0653] 在又一方面,本发明还涉及6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型或其药物组合物,其用于治疗选自以下的疾病或病况:贫血;厌食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌症相关的恶病质;癌症;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能亢进;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育;肌肉消耗;呼吸道疾病;耳鼻咽喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病征;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病征;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

[0654] 在又一方面,本发明还涉及结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)或其药物组合物,其用于治疗选自以下的疾病或病况:贫血;厌食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌症相关的恶病质;癌症;

虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能亢进;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育;肌肉消耗;呼吸道疾病;耳鼻咽喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病征;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病征;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

[0655] 本发明还涉及6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型或其药物组合物在制备用于治疗与雄激素受体的调节异常有关的病症或病况的药物中的用途。

[0656] 本发明还涉及结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)或其药物组合物在制备用于治疗与雄激素受体的调节异常有关的病症或病况的药物中的用途。

[0657] 本发明还涉及6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型或其药物组合物在制备用于治疗病症或病况的药物中的用途,所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;肌肉骨骼损伤;恶病质;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能减退;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;以及肌肉消耗。

[0658] 本发明还涉及结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)或其药物组合物在制备用于治疗病症或病况的药物中的用途,所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;肌肉骨骼损伤;恶病质;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能减退;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;以及肌肉消耗。

[0659] 在又一方面,本发明还涉及6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型或其药物组合物在制备用于治疗病症或病况的药物中的用途,所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌症相关的恶病质;癌症;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能亢进;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育;肌肉消耗;呼吸道疾病;耳鼻咽喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病征;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病征;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

[0660] 在又一方面,本发明还涉及结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)或其药物组合物在制备用于治疗病症或病况的药物中的用途,

所述病症或病况选自贫血;厌食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌症相关的恶病质;癌症;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能亢进;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育;肌肉消耗;呼吸道疾病;耳鼻咽喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病征;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病征;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

[0661] 本发明还涉及包含6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型的药物组合物,其用于治疗与雄激素受体的调节异常有关的病症或病况的。

[0662] 本发明还涉及包含结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的药物组合物,其用于治疗与雄激素受体的调节异常有关的病症或病况。

[0663] 本发明还涉及包含6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型的药物组合物,其用于治疗选自以下的病症或病况:贫血;厌食;关节炎;骨疾病;肌肉骨骼损伤;恶病质;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能减退;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;以及肌肉消耗。

[0664] 本发明还涉及包含结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的药物组合物,其用于治疗选自以下的病症或病况:贫血;厌食;关节炎;骨疾病;肌肉骨骼损伤;恶病质;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能减退;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;以及肌肉消耗。

[0665] 在又一方面,本发明涉及包含6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型的药物组合物,其用于治疗选自以下的病症或病况:贫血;厌食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌症相关的恶病质;癌症;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能亢进;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育;肌肉消耗;呼吸道疾病;耳鼻咽喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病征;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病征;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

[0666] 在又一方面,本发明涉及包含结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)的药物组合物,其用于治疗选自以下的病症或病况:贫血;厌

食;关节炎;骨疾病;良性前列腺增生;肌肉骨骼损伤;恶病质;与癌症相关的恶病质;癌症;虚弱;老年人中的年龄相关性功能下降;生长激素缺乏;造血功能障碍;激素替代;性腺机能亢进;肌肉强度和/或功能损失;肌营养不良;术后肌肉损失;肌萎缩;神经变性疾病;神经肌肉疾病;肥胖;骨质疏松症;少肌症,包括慢性阻塞性肺病中的少肌症;改善个体的灵敏度和活动性的方法;动脉粥样硬化及其相关疾病;痛经;精子生成障碍性不育;肌肉消耗;呼吸道疾病;耳鼻咽喉疾病;激素失调/紊乱或失衡;雄激素剥夺疗法;中枢神经系统损伤;脱发;感染;消化系统疾病;泌尿或雄性生殖疾病;皮肤病;内分泌失调;血液性或淋巴性病征;先天性/遗传性或新生儿疾病;结缔组织疾病;代谢性疾病;环境来源的病征;行为机制;精神病;认知障碍;肝病;肾病和糖尿病性肾病以及压力性尿失禁。

[0667] 本发明的6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型或其药物组合物还可以用于兽医领域。上文对人类个体所描述的剂量和剂型可以经调节以适于不同大小的动物,如兽医领域的普通技术人员公知的。在另一方面,本发明还提供了影响屠体组成、增加瘦肉质量、降低肥肉质量、降低肥肉质量百分比、增加瘦肉:肥肉、增加平均日增重(ADG)、或减少动物的饲料增重比(F:G)、或增加动物的饲料效率的方法,其中所述方法包括向动物给药有效量的6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型或其药物组合物。在一优选的实施方案中,动物是牛或猪。措辞“增加瘦肉质量”通常是指增加动物的肌肉,其在许多情况下被认为对于人类食物消耗而言是更期望的屠体。“降低肥肉质量”和“降低肥肉质量百分比”是指动物的肥肉产生的降低。措辞“瘦肉:肥肉”,例如在“增加瘦肉:肥肉”中,通常是指相对于动物的瘦肉质量相对于动物的肥肉质量之比。动物的增加的瘦肉:肥肉在许多情况下被认为产生对于人类食物消耗而言更期望的屠体。措辞“F:G”是指动物的饲料输入相对于动物的体重增加(输出)的比。F:G的降低从经济观点增加了生产率。普通技术人员已知的剂型、活性成分的有效量和合适的组合物可以用于此类兽医应用。

[0668] 本发明的6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的晶型或其药物组合物还可以与兽医领域已知的其他活性药学成分可用地组合。此类组合可以通过以一个剂型或剂量单位向本文所述的动物给药本发明的化合物,并且以分开的剂型或剂量单位分别地向该动物给药第二活性药学成分而实现。两种分开的剂型向动物的给药可以是同时的,或以任何顺序进行。在另一实施方案中,本发明的化合物和第二药学成分(或额外的药学成分)在相同的剂型中组合在一起,并且一起给药至动物。可以与本发明的结晶化合物一起适当地给药以用于兽医应用的化合物的实例包括 $\beta$ 肾上腺能激动剂或 $\beta$ 肾上腺能调节剂、抗生素或甾体。

[0669] 上文引用的所有专利和公开的专利申请的全部教导援引加入本文。

## 实施例

[0670] 式1、2或3的所有化合物或其药学可接受的盐可以通过以下描述的具体的和一般的实验操作与本领域技术人员的公知常识(参加,例如,Comprehensive Organic Chemistry,Ed.Barton和Ollis,Elsevier;Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations,Larock,John Wiley和Sons)的组合而制得。

[0671] 以下非限制性制备和实施例阐明本发明的化合物的制备。

[0672] 除非另外指出,所有原料和试剂是商购的,或基于文献来源而己知。

[0673]  $^1\text{H}$ 核磁共振(NMR)谱在所有情况中与所推荐的结构一致。以百万分率给出从四甲基硅烷向前的特征化学位移( $\delta$ ),使用常用缩写来指定主要的峰:例如,s,单峰;d,双重峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;br,宽峰。使用电喷雾离子化(ESI)或大气压化学电离(APCI)来记录质谱(m/z)。以下缩写用于常用溶剂:CDCl<sub>3</sub>,氘代氯仿;DMSO-d<sub>6</sub>,氘代二甲基亚砜;CD<sub>3</sub>OD,氘代甲醇;THF,四氢呋喃;DCM,二氯甲烷;EtOAc,乙酸乙酯;MeOH,甲醇;DMF,二甲基甲酰胺。‘氨水’是指氨在水中的浓溶液,具有0.88的比重。在使用薄层色谱法(TLC)的情况下,其是指使用硅胶60F<sub>254</sub>板的硅胶TLC,R<sub>f</sub>是将化合物行进的距离除以在TLC板上溶剂向前进行的距离。

[0674] 粉末X射线衍射

[0675] 使用装备有Cu辐射源(K- $\alpha$ 平均值)的Bruker AXS D8ADVANCE衍射仪来进行粉末X射线衍射分析。系统装备有Gobel Mirror和在主要侧面上的2.5轴向Soller狭缝。次要侧面利用2.5轴向Soller狭缝和自动狭缝。通过Lynx Eye XE检测器来检测衍射的辐射。X射线管电压和安培数分别设定为40kV和40mA。在环境温度下,使用0.03度阶跃尺寸和1.0秒阶跃时间,从3.0度至40.0度的2- $\theta$ 扫描,在具有Cu K- $\alpha$ (平均值)波长源的 $\theta$ -2- $\theta$ 配置中收集数据。样品通过将其置于硅低背景夹持器中而制备并在收集期间旋转。使用Bruker DIFFRAC Plus软件(Version 2.0)收集数据,并且通过EVA衍射加软件(Version 3.1)来进行分析。

[0676] 在峰搜索之前不处理PXRD数据文件。在EVA衍射加软件(Version 3.1)中使用峰搜索算法,通过1的阈值选择峰,并且0.3的宽度值用于进行初步峰分配。根据普通技术人员的例行实践,用眼检查自动分配的输出来确保有效性,并且若需要,手动进行调节。通常选择具有 $\geq 10\%$ 的相对强度的峰。还放弃未分辨的或与噪音一致的峰。与PXRD的峰位置有关的典型的误差是 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 。

[0677] 如本文所用,术语“PXRD”和“X射线粉末衍射图谱”认为与术语“粉末X射线衍射图谱”是可互换的并同义的。

[0678] 傅立叶转换拉曼(FT-拉曼)

[0679] 使用与FT-IR工作台连接的Nicolet NXR FT-拉曼附件进行FT-光谱分析。分光仪装备有1064nm Nd:YVO<sub>4</sub>激光器和液氮冷却的Germanium检测器。在数据获取之前,使用聚苯乙烯进行仪器性能和校准的核对。在玻璃NMR管中分析样品,所述玻璃NMR管在光谱收集期间旋转。使用0.5W激光功率和512个共同添加扫描收集光谱。收集范围是3700-50cm<sup>-1</sup>。使用2cm<sup>-1</sup>分辨率记录API光谱,并且将Happ-Genzel变迹用于所有的光谱。与FT-拉曼峰位移有关的典型的误差是 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 。期望的是,由于FT-拉曼和色散型拉曼光谱技术的类似性,所以使用FT-拉曼光谱法获得的本文报告的峰位置可能会与使用色散型拉曼光谱法(假设适当的仪器校准)观察到的那些相符合。

[0680] 固态NMR

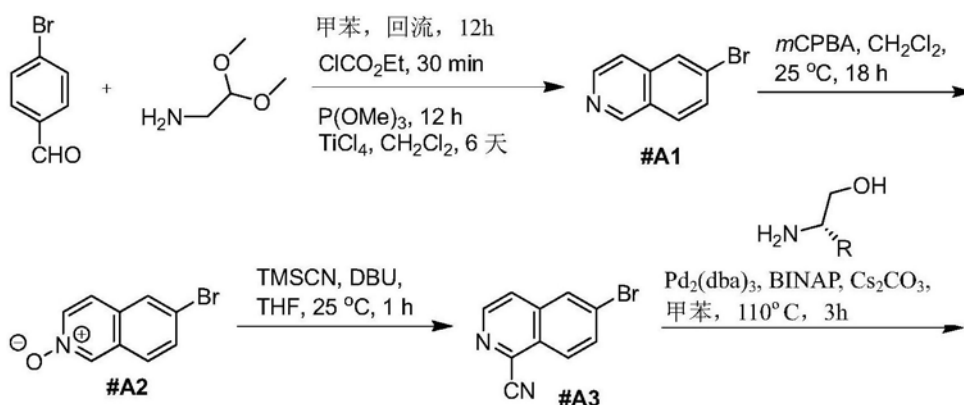
[0681] 在25℃下,在位于Varian VNMR 400MHz(1H频率)NMR波谱仪中的Varian 4mm CPMAS探针上进行固态NMR(ssNMR)光谱分析。将样品包装在转子中,并且使转子朝向魔角(magic angle)并以8.0kHz旋转。使用具有TOSS(旋转旁带的总抑制)旋转旁带抑制的质子解耦的交叉极化魔角旋转(CPMAS)实验收集碳ssNMR波谱。交叉极化接触时间设定为3ms,并且循环延迟设定为30秒。使用结晶金刚烷外标准来供碳光谱参考,将其前磁场共振设定为

38.5ppm (如从净TMS所测定的)。

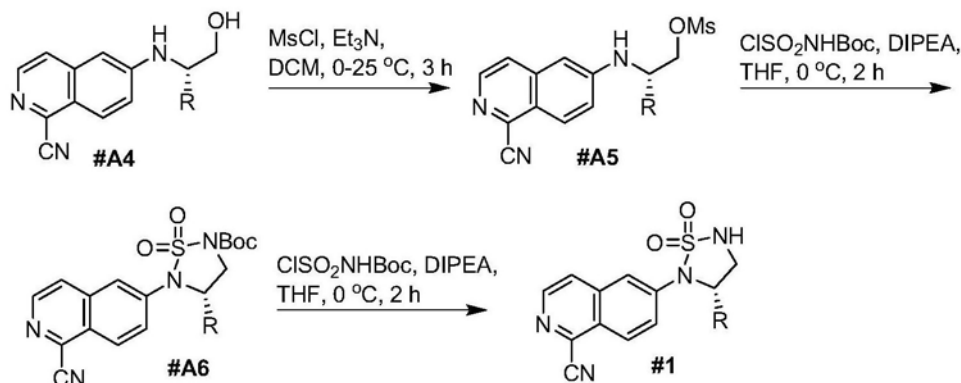
[0682] 在峰搜索之前不处理ssNMR数据文件。使用Bruker-BioSpin TopSpin软件 (Version 3.1) 进行自动峰拾取。通常,5%相对强度的阈值用于峰选择。ssNMR的与<sup>13</sup>C化学位移 (ppm) x-轴值有关的典型的误差为±0.2ppm。

[0683] DSC

[0684] 通过装备有冷冻的冷却附件的Discovery DSC (TA instruments) 进行DSC测量。称重大约2-5mg的固体样品,放入标准/Tzero铝盘,并且非不透气地密封。将样品置于具有连续干燥氮气吹扫 (50mL/min) 的小室中,并以10°C/min加速速率从25°C加热到250°C。使用铟来测定小室常数,并且使用铟和锡作为标准来进行温度校准。使用商购的软件 (TA Universal Analysis 2000/Trios软件,TA Instruments) 来分析实验数据。



[0685]



[0686] 步骤1.6-溴异喹啉 (#A1) 的合成。将4-溴苯甲醛 (300.0g, 1620.0mmol) 和氨基乙醛二甲基乙缩醛 (170.4g, 1620mmol) 在无水甲苯 (1.5L) 中的混合物在Dean-Stark冷凝器下回流12小时。将溶液在真空下浓缩。将残余物溶解在无水THF中并冷却至-10°C。添加氯甲酸乙酯 (193.3mL, 1782mmol) 并且在-10°C搅拌10分钟,然后使其升温至室温。随后,向反应混合物滴加亚磷酸三甲酯 (249.6mL, 1782.0mmol) 并在室温搅拌10小时。将溶剂在真空下蒸发,并且将残余物溶解在无水DCM (1.5L) 中并搅拌30分钟。将反应混合物冷却至0°C,并滴加四氯化钛 (1.2L, 6480mmol)。将反应混合物在40°C搅拌6天。将反应混合物倾倒在冰中,并使用6N NaOH溶液将pH调节到8-9。使用EtOAc萃取悬浮液三次。使用3M HCl萃取有机层。使用3N NaOH溶液将酸性水溶液调节到7-8的pH,并且使用EtOAc萃取两次。将有机层经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩以提供产物。将粗制化合物溶解在最少量的DCM中,并与戊烷混合以得到呈浅褐色固体的化合物#A1。产率:90g (35%)。R<sub>f</sub>:0.6 (在石油醚中的30%EtOAc)。

[0687] LCMS m/z = 209 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ7.82 (m, 2H), 8.11 (d, J = 8.8Hz,

2H), 8.30 (br s, 1H), 8.56 (d, J=6.0Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)。

[0688] 步骤2.6-溴异喹啉2-氧化物 (#A2) 的合成。在室温下, 向#A1 (90.0g, 480.0mmol) 在DCM (500mL) 中的溶液添加间氯过氧苯甲酸 (120.0g, 720.0mmol), 并且将反应混合物搅拌16小时。向搅拌的反应混合物添加1N NaOH以将pH调节到7-8。使层分离并且使用DCM萃取水层。将有机层经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩以得到粗制产物。将固体产物与正戊烷和乙醇 (8:2) 的混合物一起研磨以得到呈白色固体的#A2。产率: 65g (60%)。R<sub>f</sub>: 0.2 (EtOAc)。

[0689] LCMS m/z=225 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ7.83 (m, 2H), 7.91 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.21 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H)。

[0690] 步骤3.6-溴异喹啉-1-腈 (#A3) 的合成。在室温下, 历时15分钟, 向#A2 (65.0g, 290.0mmol) 和DBU (50.0mL, 348.0mmol) 在THF (500mL) 中的搅拌溶液滴加三甲基氰硅烷 (52.0mL, 580.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。向反应混合物添加水, 并且使用DCM萃取该溶液。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩以得到粗制产物。该产物通过使用硅胶 (100-200目) 及作为洗脱液的含0-4% EtOAc的石油醚的柱色谱法纯化以得到呈白色固体的#A3。产率: 41g (61%)。R<sub>f</sub>: 0.6 (在石油醚中的30% EtOAc)。

[0691] LCMS m/z=233 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ8.07 (dd, J=11.2, 2.0Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.55 (br s, 1H), 8.77 (d, J=7.6Hz, 1H)。

[0692] 制备#A4、#A5、#A6和#1、#2、#3、#4、#6、#7的中间体的一般操作。

[0693] 步骤4. 将#A3 (1当量) 在甲苯 (50mL) 中的溶液通过用氩气鼓泡15分钟而脱气, 然后向该溶液添加Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.03当量)、BINAP (0.06当量) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3当量), 然后添加氨基醇 (2当量)。将混合物在氩气氛下于100℃加热3小时。将反应混合物冷却至室温, 使用EtOAc稀释, 并使用水和盐水清洗。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩以得到粗制产物。将粗制化合物通过使用含0-5% MeOH的DCM的硅胶 (100-200目) 柱色谱法来纯化。产率: 25-45%。

[0694] 步骤5. 在0℃下, 向#A4 (1当量) 和Et<sub>3</sub>N (2当量) 在DCM (10mL) 中的溶液滴加MsCl (1当量), 并在室温搅拌3小时。将反应混合物用DCM稀释, 用水和盐水清洗。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步。

[0695] 步骤6. 在0℃下, 向氯磺酰基异氰酸酯 (2当量) 在甲苯 (1mL/1mmol) 中的溶液缓慢添加叔丁醇 (2当量)。将反应混合物在室温搅拌45分钟。然后向#A5 (1当量) 和DIPEA (4当量) 在THF中的溶液添加该溶液 (氯磺酰基氨甲酸叔丁酯), 并在室温搅拌12小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层用水、盐水清洗, 按后经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将粗制产物通过使用含0-40% EtOAc的石油醚的硅胶 (100-200目) 柱色谱法来纯化。

[0696] 步骤7. 在0℃下, 向#A6 (1当量) 在DCM (8mL) 中的溶液添加TFA, 并在室温搅拌2小时。将反应混合物浓缩, 用水稀释, 用NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液中和, 然后用DCM萃取。将有机层用水清洗并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后浓缩。粗制产物通过与DCM和戊烷一起研磨而纯化, 以提供化合物。对于外消旋物质, 对映异构体通过手性制备型HPLC而分离。

[0697] 柱: CHIRALPAK IA, 4.6mm × 250, 5μm; 流动相: 正己烷: EtOH (65:35) (对于X3:35:65; 对于X2:70:30); 流速: 1mL/min; 洗脱液: EtOH。

[0698] 实施例1

[0699] 6-[(3S)-3-甲基-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基] 异喹啉-1-腈 (#1; R=CH<sub>3</sub>)

[0700] LCMS m/z=289.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ1.37 (d, J=6.3Hz, 3H), 3.27

(m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 7.17 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.89 (dd, J=10.7, 2.1Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 8.62 (d, J=5.7Hz, 1H)。

[0701] 实施例2

[0702] 6-[(3S)-3-乙基-1,1-二氧化-1,2,5-噁二唑烷-2-基]异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的) (#2; R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

[0703] LCMS m/z=303.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ0.92 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.61-1.86 (m, 2H), 3.36 (dd, J=12.6, 4.0Hz, 1H), 3.67 (dd, J=12.5, 6.5Hz, 1H), 4.40-4.54 (m, 1H), 7.73 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.89 (dd, J=9.2, 2.3Hz, 1H), 8.11 (br. s., 1H), 8.17 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.27 (d, J=9.3Hz, 1H) 8.62 (d, J=5.7Hz, 1H)。

[0704] 实施例3

[0705] 6-[(3R)-1,1-二氧化-3-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,5-噁二唑烷-2-基]异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的) (#3; R=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)

[0706] LCMS m/z=357.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ2.72-3.02 (m, 2H), 3.72-3.87 (m, 1H), 4.94-5.06 (m, 1H), 7.76 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.89 (dd, J=9.2, 2.2Hz, 1H), 8.19 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.28-8.36 (m, 2H), 8.65 (d, J=5.7Hz, 1H) (在水峰下的额外的峰)。

[0707] 实施例4

[0708] 6-[(3R)-1,1-二氧化-3-(2-苯基乙基)-1,2,5-噁二唑烷-2-基]异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的) (#4; R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

[0709] LCMS m/z=379.2 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ2.01 (br. s., 2H), 2.63-2.81 (m, 2H), 3.51 (br. s., 1H), 3.71 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.52 (br. s., 1H), 7.10-7.39 (m, 5H), 7.51 (br. s., 1H), 7.85 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.05 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.17-8.33 (m, 2H), 8.62 (d, J=5.1Hz, 1H)。

[0710] 实施例5

[0711] 6-[1-甲基-(3S)-3-甲基-1,1-二氧化-1,2,5-噁二唑烷-2-基]异喹啉-1-腈 (#5, R=CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>3</sub>)

[0712] 在0℃下,向#1 (1当量)在DMF (3mL)中的溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2当量)和MeI (2当量),并在室温搅拌2小时。使用水稀释反应混合物。将所得的固体过滤,用水清洗并干燥。粗制产物通过与DCM和戊烷一起研磨而纯化,以得到纯化合物。

[0713] LCMS m/z=303.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ1.34 (d, J=6.1Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.20 (dd, J=10.1, 6.5Hz, 1H) 3.77 (dd, J=10.2, 6.44Hz, 1H) 4.68 (q, J=6.3Hz, 1H) 7.85 (d, J=2.2Hz, 1H) 7.90 (dd, J=9.2, 2.3Hz, 1H) 8.21 (d, J=5.6Hz, 1H) 8.31 (d, J=9.1Hz, 1H) 8.66 (d, J=5.7Hz, 1H)。

[0714] 实施例6

[0715] 6-[(3R)-1,1-二氧化-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,5-噁二唑烷-2-基]异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的) (#6; R=m-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

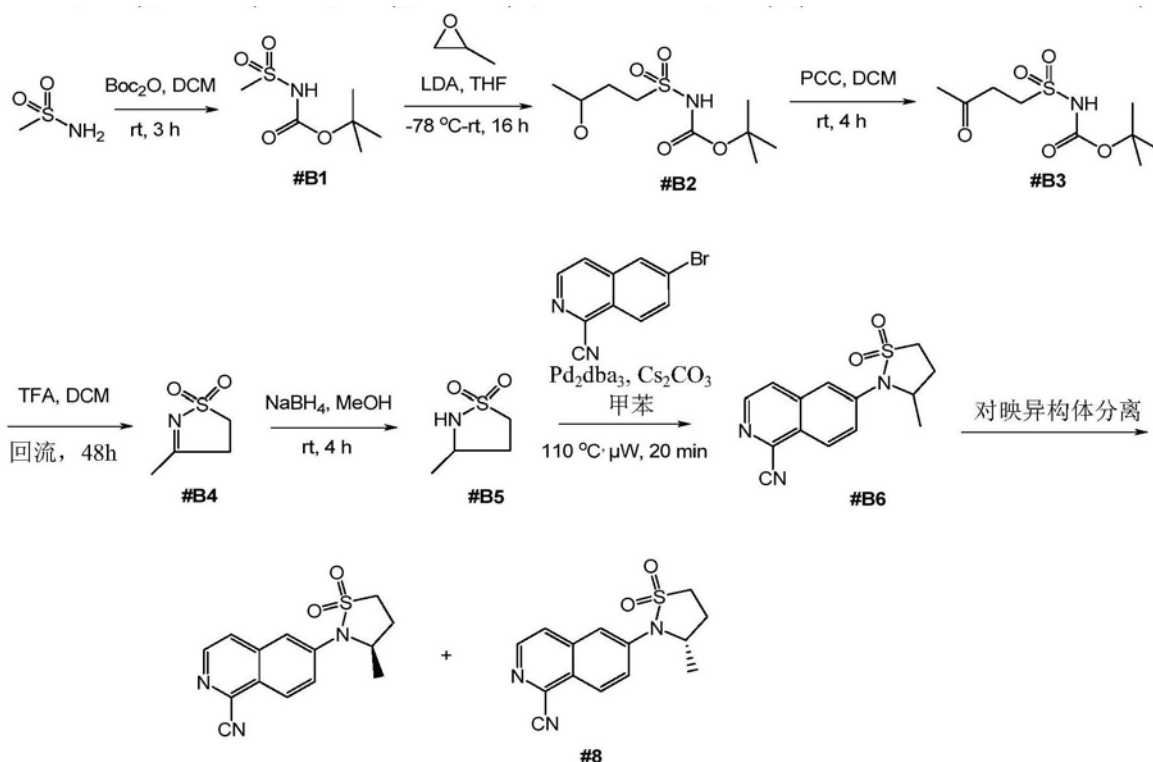
[0716] LCMS m/z=419.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ3.41 (dd, J=12.7, 4.8Hz, 1H), 4.11 (dd, J=12.7, 6.9Hz, 1H), 5.84 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.66-7.76 (m, 2H), 7.81 (dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.8Hz, 1H)。

## [0717] 实施例7

[0718] 6-[(3S)-3-(4-氯苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基]异喹啉-1-腈(立体化学随意指定的)(#7;R=p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

[0719] LCMS  $m/z=385.6$  (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$ 4.06 (dd, J=12.5, 6.9Hz, 1H), 5.70 (t, J=6.1Hz, 1H), 7.41-7.52 (m, 4H), 7.57 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.78 (dd, J=9.2, 2.3Hz, 1H), 8.06 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.20 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.43 (br. s., 1H), 8.56 (d, J=5.8Hz, 1H) (在水峰下的额外的峰)。

[0720]



[0721] 步骤1. 甲基磺酰基氨甲酸叔丁酯(#B1)的合成。向甲磺酰胺(15.0g, 157.7mmol)、Et<sub>3</sub>N(23.6mL, 173.5mmol)和DMAP(1.9g, 15.8mmol)在DCM(200mL)中的搅拌悬浮液滴加Boc<sub>2</sub>O(41.2g, 189.2mmol)在DCM(200mL)中的溶液。将所得的悬浮液在室温搅拌3小时,并在真空下浓缩。将所得的残余物用EtOAc(300mL)稀释并用1N HCl(200mL)酸化。将有机层用水清洗,然后用盐水清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下浓缩,以获得粗制混合物,将其与含10% EtOAc的石油醚一起研磨以获得呈白色固体的#B1(25.0g, 81%)。R<sub>f</sub>:0.6(在石油醚中的50%EtOAc)。

[0722] LCMS  $m/z=194.3$  (M-H). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ 1.44 (s, 9H), 3.19 (s, 3H), 7.19 (s, 1H)。

[0723] 步骤2. 3-羟基丁基磺酰基氨甲酸叔丁酯(#B2)的合成。Freitag, D., Metz, P. Tetrahedron 2006, 62 (8), 1799-1805。

[0724] 在-78 °C下,向二异丙胺(1.7mL, 10.2mmol)在THF(20mL)中的溶液添加n-BuLi(10.2mL, 在己烷中为1M, 10.2mmol),并且将所得的混合物在-78 °C搅拌10分钟,然后在-5 °C搅拌30分钟。将反应混合物再次冷却至-78 °C,然后向该反应混合物(将反应混合物温度保持为-78 °C)滴加#B1(1.0g, 5.1mmol)在THF(10mL)中的溶液,并且搅拌持续20分钟。在-78 °C

下,向该反应混合物滴加环氧乙烷(0.47mL,6.7mmol)在THF(15mL)中的溶液,并且搅拌持续30分钟。将反应混合物缓慢升温至室温,并且搅拌持续16小时。将混合物倾倒在冰冷的NH<sub>4</sub>Cl饱和水溶液上。通过添加水来溶解所得的沉淀物,并且将混合物用1N HCl酸化至pH=3。使用DCM萃取水层。将有机层用盐水清洗,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩以得到残余物,将其在使用二乙醚作为洗脱液的硅胶(230-400目)上进行色谱法,以获得呈无色油的#B2(0.3g,25%)。R<sub>f</sub>:0.3(Et<sub>2</sub>O)。

[0725] LCMS m/z=252.1(M-1)。

[0726] 步骤3. Boc-保护的磺酰胺酮(#B3)的合成。向#B2(0.30g,1.2mmol)在DCM(15mL)中的溶液添加氯铬酸吡啶(0.53g,2.5mmol),并且将所得的深褐色溶液在环境温度搅拌4小时。将反应混合物用Et<sub>2</sub>O(10mL)稀释,并且搅拌持续15分钟。其经过硅胶(230-400目)过滤,并且用Et<sub>2</sub>O清洗,并且将滤液在减压下浓缩以得到呈褐色油的#B3(0.2g,68%)。R<sub>f</sub>:0.4(Et<sub>2</sub>O)。

[0727] LCMS m/z=250.1(M-H)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ1.51(s,9H),2.23(s,3H),3.02(t,J=7.2Hz,2H),3.68(t,J=6.9Hz,2H),7.00(s,1H)。

[0728] 步骤4. 不饱和杂环(#B4)的合成。向#B3(3.5g,13.9mmol)在DCM(50mL)中的溶液添加TFA(4.2mL,55.7mmol),并且将所得的溶液加热到回流48小时。在冷却之后,向该溶液添加EtOH(40mL),并且将溶液在真空下浓缩至原始体积的三分之一,并且在-20℃完成后续的结晶,以得到呈灰色固体的#B4(1.1g,61%)。R<sub>f</sub>:0.3(1:1EtOAc/DCM)。

[0729] GCMS m/z=133.0(M)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ2.34(s,3H),3.18-3.29(m,4H)。

[0730] 步骤5. 饱和杂环(#B5)的合成。在0℃下,向#B4(1.1g,8.3mmol)在干燥MeOH(40mL)中的溶液以小份添加NaBH<sub>4</sub>(0.46g,12.4mmol),并且将反应混合物在室温搅拌4小时。将反应混合物用冰水淬灭,并且用DCM萃取。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,以提供呈无色油的纯#B5(0.85g,77%)。R<sub>f</sub>:0.4(1:1EtOAc/DCM)。

[0731] GCMS m/z=135.1(M)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ1.30(d,J=6Hz,3H),2.00-2.10(m,1H),2.40-2.56(m,1H),3.09-3.17(m,1H),3.20-3.27(m,1H),3.70-3.77(m,1H),4.12(br s,1H)。

[0732] 步骤6. 偶联产物(#B6)的合成。在氮气氛下,向6-溴异喹啉-1-腈(0.8g,3.4mmol)在甲苯(10mL)中的脱气溶液添加Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(0.094g,0.10mmol)、BINAP(0.19g,0.31mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.3g,10.3mmol),然后添加#B5(0.52g,3.8mmol)。将所得的反应混合物在微波中于110℃照射20分钟。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,过滤,并且将滤液用水清洗。使有机层分离,并使用EtOAc萃取水层。将有机层合并,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下蒸发以得到粗制混合物,将其在使用含25%EtOAc的石油醚的硅胶(100-200目)上进行色谱法,以得到呈浅褐色固体的#B6(0.25g,25%)。R<sub>f</sub>:0.4(EtOAc/石油醚)。

[0733] 外消旋:LCMS m/z=288.1(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ1.41(d,J=6.3Hz,3H),2.27-2.38(m,1H),2.71-2.79(m,1H),3.30-3.38(m,1H),3.50-3.58(m,1H),4.38-4.44(m,1H),7.67(d,J=2.1Hz,1H),7.71(dd,J=2.1,9.3Hz,1H),7.83(d,J=5.7Hz,1H),8.35(d,J=9Hz,1H),8.61(d,J=5.7Hz,1H)。

[0734] 使外消旋化合物进行色谱法以用于对映异构体分离。条件:柱:CHIRAL PAK IA, 4.6X 250mm,5μm;柱ID:ANL\_CHIR IA\_145;流动相:A=己烷,B=异丙醇;ISOCRATIC:60:40;

流量:0.8mL/min;柱温:25℃;洗脱液:EtOH。

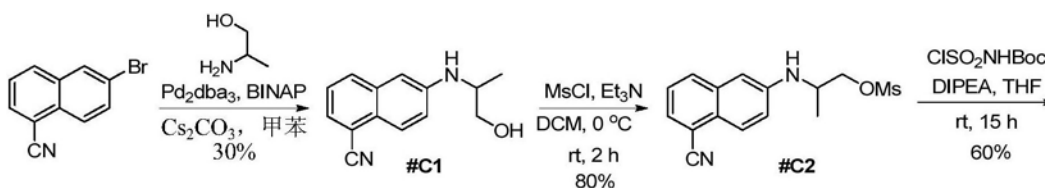
[0735] #8的对映异构体:手性HPLC纯度:99.38%(保留时间12.55分钟)。

[0736] LCMS  $m/z=287.9$  (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$ 1.30 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 3H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.65-2.76 (m, 1H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 4.50-4.57 (m, 1H), 7.81 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (dd,  $J=2.7, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 8.28 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 8.64 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H)。

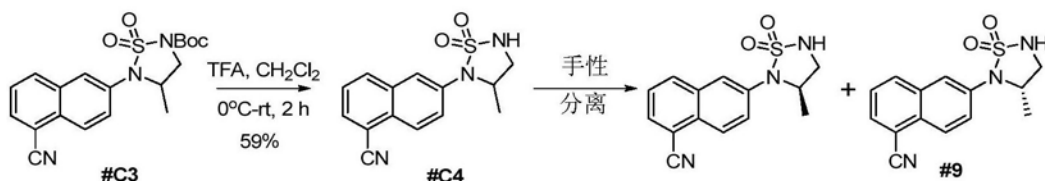
[0737] 实施例8

[0738] 6-[(3S)-3-甲基-1,1-二氧化代-1,2-噻唑烷-2-基]异喹啉-1-腈

[0739] LCMS  $m/z=287.9$  (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$ 1.31 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 3H), 2.08-2.27 (m, 1H), 2.67-2.74 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 4.50-4.57 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.87 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 8.64 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H)。手性HPLC纯度:98.9%(保留时间20.42分钟)。



[0740]



[0741] 步骤1. 偶联产物(#C1)的合成。使用氩气对#A3 (1.0g, 4.3mmol) 在甲苯(100mL)中的溶液鼓泡15分钟。向该溶液添加 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (0.12g, 0.13mmol)、BINAP (0.24g, 0.39mmol) 和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4.7g, 14.6mmol), 然后添加外消旋2-氨基丙-1-醇(0.66mL, 8.6mmol)。将混合物在氩气氛下于100℃加热3小时。将反应混合物冷却至室温, 使用EtOAc稀释, 并用水清洗。将有机层用盐水清洗, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 并在减压下浓缩。将粗制化合物通过使用含25%EtOAc的石油醚作为洗脱液的硅胶柱色谱法纯化, 以产生呈黄色固体的#C1 (0.3g, 30%)。 $R_f$ : 0.3 (在石油醚中的40%EtOAc)。

[0742] LCMS  $m/z=227.0$  (M+H)。

[0743] 步骤2. 甲磺酸盐产物(#C2)的合成。在0℃下, 向#C1 (0.60g, 2.7mmol) 和 $\text{Et}_3\text{N}$  (1.4mL, 10.6mmol) 在DCM (40mL) 中的溶液添加甲磺酰氯 (0.80mL, 10.6mmol), 并且将混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用DCM稀释, 并用水清洗。将有机层用盐水清洗, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 并在减压下浓缩。将粗制产物#C2 (0.65g的油性固体) 在不纯化的情况下用于下一步。 $R_f$ : 0.4 (在石油醚中的40%EtOAc)。

[0744] LCMS  $m/z=305.0$  (M+H)。

[0745] 步骤3. 环化Boc-保护的产物(#C3)的合成。历时5分钟, 向叔丁醇(1mL) 和甲苯(2.5mL) 的混合物滴加 $\text{ClSO}_2\text{NCO}$  (1mL, 10.6mmol), 并将反应混合物在室温搅拌45分钟。向#C2 (0.65g, 2.1mmol) 和DIPEA (1.8mL, 10.6mmol) 在THF (10mL) 中的溶液添加混合物(氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯), 并且将混合物在室温搅拌15小时。将反应混合物用DCM稀释并用水萃取。

将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。产物通过经过使用含25%EtOAc的石油醚的硅胶柱(100-200目)而纯化以产生0.5g(60%)的呈灰色固体的#C3。R<sub>f</sub>:0.5(在石油醚中的50%EtOAc)。

[0746] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ1.29(d, J=6.2Hz, 3H), 1.59(s, 9H), 3.62(m, 1H), 4.19(m, 1H), 4.26(m, 1H), 7.75(t, J=7.8Hz, 1H), 7.83(m, 1H), 8.17(d, J=6.6Hz, 1H), 8.21(d, J=6.6Hz, 1H), 8.24(d, J=8.4Hz, 1H), 8.40(d, J=8.9Hz, 1H)。

[0747] 步骤4. 外消旋混合物(#C4)和最终产物#9的合成。在0℃下,向#C3(0.50g, 0.82mmol)在DCM(10mL)中的溶液添加TFA(10mL),并且将混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物浓缩,用水稀释,用NaHCO<sub>3</sub>中和,用DCM萃取并用水清洗。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将粗制化合物通过使用DCM和正己烷处理而纯化,以产生0.22g(59%)的呈白色固体的#C4。R<sub>f</sub>:0.3(在石油醚中的60%EtOAc)。使#C4(外消旋,220mg)经历手性制备型HPLC以获得呈灰色固体的两种对映异构体(65mg的#9和35mg的另一对映异构体)。手性制备型HPLC条件:

[0748] 柱:CHIRALPAK IC, 250×30mm, 5μm; 流动相:正己烷/EtOH(60%/40%); 流速:30mL/min。

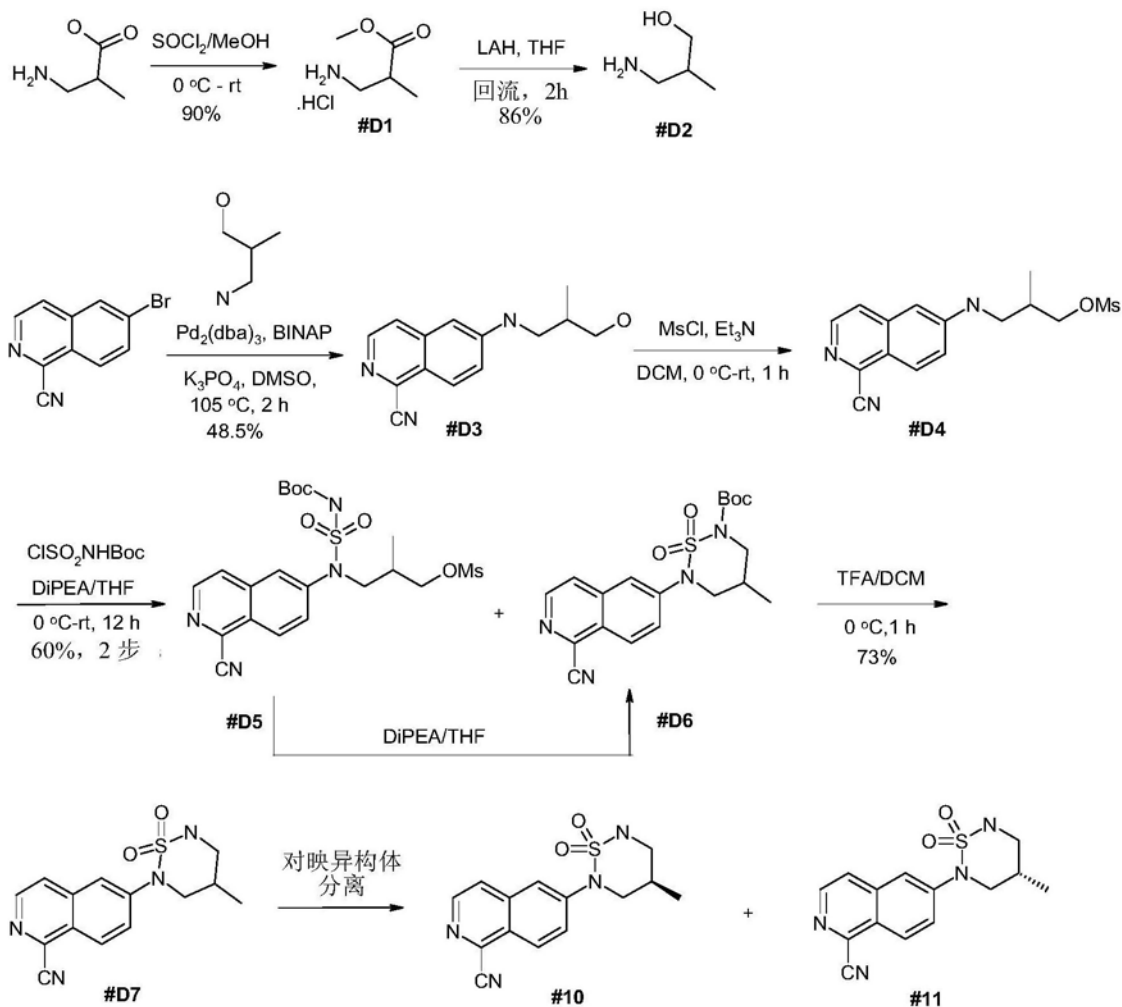
[0749] #9的对映异构体:手性HPLC纯度:98.60%(保留时间10.93分钟)。

[0750] 实施例9

[0751] 6-[(3S)-3-甲基-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基]萘-1-腈(立体化学是任意指定的)

[0752] LCMS m/z=286.0(M-H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ1.31(d, J=6.2Hz, 3H), 3.13-3.25(m, 1H), 3.71(dt, J=12.5, 6.8Hz, 1H), 4.49-4.62(m, 1H), 7.62-7.70(m, 1H), 7.75-7.83(m, 2H), 7.99(t, J=7.8Hz, 1H), 8.07(d, J=6.6Hz, 1H), 8.14(d, J=8.9Hz, 1H), 8.28(d, J=8.4Hz, 1H)。手性HPLC纯度:99.1%(保留时间17.12分钟)。

[0753]



[0754] 步骤1. 氨基酯(#D1)的合成。在 $0^\circ\text{C}$ 下,向氨基酸(4.0g, 38.8mmol)在MeOH(170mL)中的溶液添加亚硫酰氯(8.5mL, 116.5mmol),并且将反应混合物在室温搅拌6小时。由TLC监测反应,并在原料消失之后,将反应冷却至室温,并添加固体 $\text{NaHCO}_3$ 。将反应混合物过滤,真空浓缩,并将所得的残余物与二乙醚一起研磨以获得呈白色固体的粗制#D1(4g, 90%)。 $R_f$ : 0.4 (t-BuOH:AcOH:H<sub>2</sub>O (4:0.5:0.5))。

[0755] GCMS  $m/z = 117.1$  (M)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.17 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H), 2.83–2.88 (m, 2H), 3.03–3.05 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 8.02–8.30 (br s, 3H)。

[0756] 步骤2. 氨基醇(#D2)的合成。在 $0^\circ\text{C}$ 下,于氮气氛下,向 $\text{LiAlH}_4$ (1.4g, 39.2mmol)在THF(75mL)中的悬浮液分批添加#D1(2.0g, 13.0mmol)。将反应混合物搅拌30分钟,然后在室温搅拌另外30分钟。将反应混合物回流2小时,然后将其冷却至 $-10^\circ\text{C}$ ,并且小心地用冰冷的水(1.4mL)淬灭。添加10%NaOH溶液(2.8mL)和冰冷的水(4.2mL),并且将混合物搅拌15分钟。将其过滤,并且将滤液用EtOAc(3x 100mL)清洗,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并在真空下浓缩以获得呈浅黄色液体的#D2(1.2g, 86%)。  $R_f$ : 0.2 (在DCM中的20%MeOH)。

[0757]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  0.78 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.46–1.54 (m, 1H), 2.41–2.45 (m, 2H), 2.50–2.54 (m, 1H), 3.22–3.34 (m, 4H)。

[0758] 步骤3. 偶联产物(#D3)的合成。在室温下,向6-溴-1-氰基异喹啉#A3(1.7g, 7.2mmol)、#D2(1.2g, 14.5mmol)在DMSO中的脱气悬浮液添加 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (6.1g, 28.8mmol)、BINAP

(0.44g, 0.72mmol) 和  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.32.0g, 0.36mmol)。将反应混合物在 105°C 加热 2 小时。将反应冷却至室温, 按序添加水 (500mL) 和 EtOAc (100mL), 并且将混合物搅拌 10 分钟。将双相混合物经过 Celite™ 垫过滤并用 EtOAc (100mL) 清洗。将有机层分离, 并用 EtOAc (3x 100mL) 萃取水层。将合并的有机层经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在减压下浓缩以得到粗制材料。其通过使用含 50-70% EtOAc 的石油醚作为洗脱液的 100-200 目硅胶上的柱色谱法纯化, 以获得呈黄色固体的 #D3 (0.5g, 48.5%)。 $R_f$ : 0.4 (在石油醚中的 60% EtOAc)。

[0759] LCMS  $m/z = 242.0$  (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  0.97 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 2H), 4.59 (t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 7.01 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (dd,  $J = 9.2\text{Hz}$ ,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.312 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H)。

[0760] 步骤 4. 甲磺酰化偶联产物 (#D4)。在 0°C 下, 向 #D3 (0.50g, 2.0mmol) 在 DCM 中的溶液添加三乙胺 (0.44mL, 3.1mmol)。历时 10 分钟添加甲磺酰氯 (0.25mL, 3.1mmol), 并且将反应混合物在室温搅拌 1 小时。在通过 TLC 确认原料消失之后, 将其用 DCM 稀释并且用水清洗。使有机层分离, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在减压下浓缩以获得呈黄色固体的粗制 #D4 (0.6g, 粗制)。其在没有任何纯化的情况下用于下一步。 $R_f$ : 0.6 (在石油醚中的 50% EtOAc)。

[0761] LCMS  $m/z = 320.0$  (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.17 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H), 2.32-2.37 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.26-3.41 (m, 2H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 6.70 (d,  $J = 2.4$ , 1H), 7.09 (dd,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2.4Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.39 (d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H)。

[0762] 步骤 5. 环化和未环化的中间体 (#D5, #D6)。在 -5°C 下, 向 t-BuOH (1.4mL, 13.1mmol) 在甲苯 (4.0mL) 中的溶液滴加氯磺酰基异氰酸酯 (1.2mL, 13.1mmol)。将反应混合物在室温搅拌 20 分钟, 然后向所得的悬浮液添加 THF (1mL) 以获得澄清的溶液。在另一烧瓶中, 向 #D4 (0.6g, 粗制 2.6mmol) 在干燥 THF (3mL) 中的溶液添加 DIPEA (2.3mL, 13.1mmol)。在室温下, 向该反应混合物滴加以上制备的试剂 ( $\text{ClSO}_2\text{NH-Boc}$ ), 历时 20 分钟。然后将所得的反应混合物在室温搅拌 16 小时。将混合物用 EtOAc (100mL) 稀释, 并且用水 (100mL) 清洗。将水层用 EtOAc (2x 100mL) 清洗, 合并所有的有机层, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在减压下浓缩以获得粗制产物 (LCMS 显示期望的 #D6 和未环化的 #D5)。此粗制物通过使用含 10-30% EtOAc 的石油醚作为洗脱液的 100-200 目硅胶上的柱色谱法纯化, 以获得期望的 #D6 (0.35g, 47.8%) 和未环化的 #D5 (0.22g, 粗制的)。

[0763] 将未环化的 #D5 (0.22g, 粗制的) 溶解在 THF (1mL) 中, 并向该溶液添加 DIPEA (0.6mL)。将反应混合物在室温下搅拌另外 12 小时。此后, 将其用 EtOAc (100mL) 稀释, 并且用水 (100mL) 清洗。将水层用 EtOAc (2x 100mL) 清洗, 合并所有的有机层, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在减压下浓缩以获得粗制产物。此粗制物通过使用含 10-30% EtOAc 的石油醚作为洗脱液的 100-200 目硅胶上的柱色谱法纯化, 以获得期望的 #D6 (1.1g, 13.2%)。#D6 的总量为 (0.5g, 对于两步为 60%, 82% LCMS 纯度)。 $R_f$ : 0.8 (在石油醚中的 60% EtOAc)。

[0764] LCMS  $m/z = 403.1$  (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.04 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.50 (s, 9H), 2.38-2.48 (m, 1H), 3.65-3.82 (m, 2H), 3.92-4.02 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H), 8.34-8.37 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.67 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H)。

[0765] 步骤 6. 外消旋体 #D7 和最终产物 (#10, #11)。在 0°C 下, 向 #D6 (0.15g, 0.37mmol) 在

DCM (100mL) 中的溶液添加TFA (5mL)。将反应混合物在0℃搅拌1小时。在0℃下,将溶液用NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液中和。将混合物用水稀释,用DCM (3x 100mL) 萃取。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且在减压下浓缩以获得外消旋#D7 (0.10mg, 73%)。

[0766] LCMS  $m/z=303.0$  (M+H)。R<sub>f</sub>:0.3 (在石油醚中的60%EtOAc)。

[0767] 对映异构体分离:使#D7经历手性分离以获得最终化合物#10 (0.015mg) 和#11 (0.016mg)。

[0768] 柱:CHIRALPAK IA, 4.6×250mm, 5μm; 流动相:正己烷/*i*-PrOH/DCM (60%/15%/15%); 流速:0.8mL/min。

[0769] 实施例10

[0770] 6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈 (#10; R = (R)-CH<sub>3</sub>)

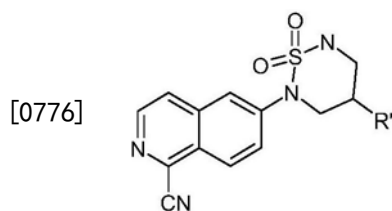
[0771] LCMS  $m/z=303.0$  (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ0.98 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.22-2.26 (m, 1H), 3.16-3.22 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H, 在D<sub>2</sub>O交换时消失), 7.95 (dd, J=8.8Hz, J=2.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.23-8.27 (m, 2H), 8.703 (d, J=5.2Hz, 1H)。R<sub>f</sub>:0.3 (在石油醚中的60%EtOAc)。手性HPLC纯度:98.2% (保留时间11.43分钟)。

[0772] 实施例11

[0773] 6-[(4S)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈 (#11; R = (S)-CH<sub>3</sub>)

[0774] LCMS  $m/z=301.0$  (M-1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ0.98 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.22-2.27 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H, 在D<sub>2</sub>O交换时消失), 7.96 (dd, J=9.2Hz, J=2.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.23-8.27 (m, 2H), 8.70 (d, J=5.2Hz, 1H)。R<sub>f</sub>:0.3 (在石油醚中的60%EtOAc)。手性HPLC纯度:97.5% (保留时间12.81分钟)。

[0775] 根据对目标#10、#11所概述的相似操作来制备以下通式的目标#12、#13、#14、#15、#17、#18、#19、#20、#21、#22



[0777] 实施例12

[0778] 6-[(3R)-1,1-二氧化-3-(3-苯基)-1,2,5-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的) (#12; R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

[0779] LCMS  $m/z=365.1$  (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ3.39-3.57 (m, 2H), 3.67-3.81 (m, 1H), 3.87 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.14 (t, J=11.9Hz, 1H), 7.26-7.48 (m, 5H), 8.02 (d, J=9.37Hz, 2H), 8.13 (br. s., 1H), 8.25 (d, J=7.0Hz, 2H), 8.69 (d, J=5.4Hz, 1H)。

[0780] 实施例13

[0781] 6-(4,4-二甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)异喹啉-1-腈 (#13; R' = (偕-

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

[0782] LCMS  $m/z=317.0$  (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$ 1.10 (s, 6H), 3.16 (d, J=7.3Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 7.92 (dd, J=9.1, 2.1Hz, 1H), 7.97-8.04 (m, 2H), 8.21-8.28 (m, 2H), 8.69 (d, J=5.6Hz, 1H)。

[0783] 实施例14

[0784] 6-(6,6-二氧化-6-硫代-5,7-二氮杂螺[2.5]辛-5-基)异喹啉-1-腈 (#14; R' = 环丙基)

[0785] LCMS  $m/z=315.2$  (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$ 0.66 (d, J=6.2Hz, 4H), 3.24 (d, J=7.1Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 7.89-8.00 (m, 2H), 8.03 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.21-8.27 (m, 2H), 8.69 (d, J=5.6Hz, 1H)。

[0786] 实施例15

[0787] 6-[(4R)-4-(3-甲基苄基)-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的) (#15; R' = CH<sub>2</sub>-[m-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>])

[0788] LCMS  $m/z=393.0$  (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$ 2.26 (s, 3H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.69-2.78 (m, 1H), 3.63-3.81 (m, 2H), 6.98-7.11 (m, 3H), 7.18 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.69-7.78 (m, 1H), 7.93 (dd, J=9.1, 2.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.21-8.28 (m, 2H), 8.70 (d, J=5.6Hz, 1H) (在水峰下的额外的质子不能被积分)。

[0789] 根据以上对目标#5所概述的相似操作来制备目标#16。

[0790] 实施例16

[0791] 6-[(4R)-6-乙基-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的) (#16; R' = CH<sub>3</sub>, N-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

[0792] LCMS  $m/z=303.0$  (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$ 0.95 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.15 (t, 3H), 一个质子在DMSO峰下, 3.09-3.14 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 3H), 3.64-3.69 (m, 2H), 7.96 (dd, J=8.8Hz, J=2.1Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.21-8.25 (m, 2H), 8.703 (m, 1H)。

[0793] 实施例17

[0794] 6-(5-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)异喹啉-1-腈 (外消旋混合物)

[0795] LCMS  $m/z=303.1$  (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.39 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.79-1.94 (m, 1H), 2.05 (dd, J=14.1, 2.5Hz, 1H), 3.66-3.77 (m, 1H), 4.03-4.18 (m, 2H), 7.78-7.91 (m, 3H), 8.34 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.66 (d, J=5.7Hz, 1H) (NH质子交换)。

[0796] 实施例18

[0797] 6-[(4S)-4-(4-甲基苯基)-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的) (#18; R' = (S) -p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

[0798] LCMS  $m/z=379.1$  (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$ 2.29 (s, 3H), 3.36-3.52 (m, 2H), 3.71 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.83 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.05-4.16 (m, 1H), 7.19 (m, J=7.9Hz, 2H), 7.30 (m, J=7.9Hz, 2H), 7.95-8.05 (m, 2H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.21-8.28 (m, 2H), 8.69 (d, J=5.6Hz, 1H)。

[0799] 实施例19

[0800] 6-[(4R)-4-(4-甲基苯基)-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的) (#19; R' = (R) -p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

[0801] LCMS  $m/z=379.1$  (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$ 2.29 (s, 3H), 3.36-3.53 (m, 2H), 3.63-3.77 (m, 1H), 3.83 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.03-4.16 (m, 1H), 7.19 (m,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.30 (m,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.94-8.05 (m, 2H), 8.12 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.69 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H)。

[0802] 实施例20

[0803] 6-[(4S)-4-(3-甲基苯基)-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈(立体化学随意指定的) (#20;  $R' = (\text{S})-\text{C}_2\text{H}_5$ )

[0804] LCMS  $m/z=317.1$  (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$ 0.94 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.31-1.44 (m, 2H), 1.91-2.07 (m, 1H), 3.19 (dd,  $J=14.0, 10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.37-3.48 (m, 1H), 3.63 (dd,  $J=12.4, 10.3\text{Hz}$ , 1H), 3.74-3.84 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (dd,  $J=9.1, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.20-8.30 (m, 2H), 8.70 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)。

[0805] 实施例21

[0806] 6-[(4S)-4-乙基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈(立体化学随意指定的) (#21;  $R' = (\text{S})-\text{m-CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$ )

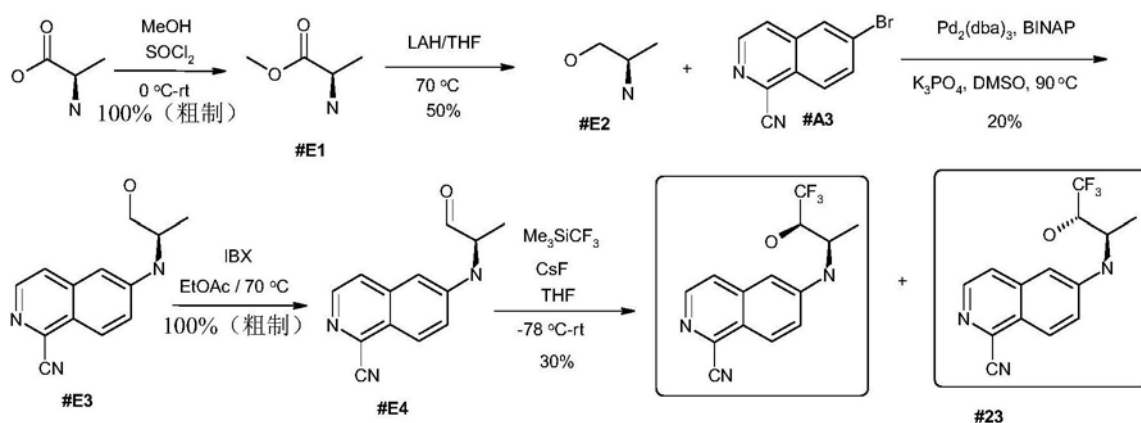
[0807] LCMS  $m/z=379.1$  (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$ 2.32 (s, 3H), 3.35-3.54 (m, 2H), 3.66-3.79 (m, 1H), 3.84 (d,  $J=10.7\text{Hz}$ , 1H), 4.06-4.19 (m, 1H), 7.12 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.96-8.05 (m, 2H), 8.12 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.21-8.28 (m, 2H), 8.69 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H)。

[0808] 实施例22

[0809] 6-(1,1-二氧化-4-丙基-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)异喹啉-1-腈(外消旋混合物) (#22;  $R' = \text{C}_3\text{H}_7$ )

[0810] LCMS  $m/z=331.2$  (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$ 0.81-0.96 (m, 3H), 1.33 (br. s., 4H), 2.09 (br. s., 1H), 3.12-3.25 (m, 1H), 3.41 (d,  $J=13.5\text{Hz}$ , 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.77 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (dd,  $J=9.0, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (s, 1H), 8.20-8.30 (m, 2H), 8.70 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)。

[0811]



[0812] 步骤1. 甲基丙氨酸(#E1)的合成。在0°C下,向丙氨酸(15.0g, 168.5mmol)在甲醇中的溶液添加亚硫酸氯(18.4mL, 252.8mmol)。然后,将反应混合物在室温搅拌3小时。在原料耗尽之后,将反应冷却至0°C,并用固体 $\text{NaHCO}_3$ 处理。将浆料通过Celite™垫过滤,并且用MeOH(100mL)冲洗。将滤液在减压下浓缩以提供残余物,其用DCM稀释,用水、盐水清洗,干燥

并浓缩以得到#E1 (19.0g, 粗制的)。其在没有进一步纯化的情况下用于下一步。 $R_f$ : 0.6 (在DCM中的20%甲醇)。

[0813]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.36 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) , 3.11 (s, 1H) , 3.68 (s, 3H) , 3.90 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) , 6.50 (br s, 3H) 。

[0814] 步骤2. 氨基醇 (#E2) 的合成。将#E1 (19.0g, 184.5mmol) 在THF (300mL) 中的溶液冷却至 $0^\circ\text{C}$  , 并且历时30分钟, 分批添加 $\text{LiAlH}_4$  (21.0g, 553.4mmol) 。将反应混合物在室温搅拌, 直至反应混合物变成浆料, 然后回流2小时。将反应混合物冷却至室温, 用2N NaOH溶液淬灭至pH 7。将固体经过Celite™垫过滤并用THF (100mL x 3) 清洗。将滤液在减压下浓缩以得到粗制材料。产物通过使用100%MeOH作为洗脱体系的中性氧化铝柱色谱法纯化, 以得到呈褐色液体的#E2 (6.0g, 43%) 。 $R_f$ : 0.1 (在DCM中的20%MeOH) 。

[0815]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  0.89 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) , 2.71–2.78 (m, 1H) , 3.06–3.10 (m, 1H) , 3.17–3.23 (m, 1H) 。

[0816] 步骤3. 6-氨基异喹啉 (#E3) 的合成。将#A2 (4.0g, 51.7mmol) 、6-溴异喹啉-1-腈#A3 (6.0g, 25.9mmol) 、BINAP (3.2g, 5.2mmol) 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (2.3g, 2.6mmol) 和磷酸钾 (11.0g, 51.7mmol) 在无水DMSO (35mL) 中的溶液在 $80^\circ\text{C}$  加热2小时。在TLC上观察到6-溴异喹啉-1-腈#A3的完全消失。将反应混合物冷却至室温, 经过Celite™垫过滤, 并且将滤液用水 (100mL) 稀释。使用EtOAc (100mL x 3) 萃取混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩以得到粗制材料, 其通过使用含40%EtOAc的石油醚作为洗脱体系的硅胶 (100–200目) 柱色谱法纯化, 以得到呈黄色固体的#E3 (1.5g, 25.4%) 。 $R_f$ : 0.4 (在石油醚中的60%EtOAc) 。

[0817] LCMS  $m/z=227.9$  (M+H) ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.18 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) , 3.36–3.47 (m, 1H) , 3.48–3.53 (m, 1H) , 3.60–3.66 (m, 1H) , 6.80–6.82 (m, 2H) , 7.32 (dd,  $J=2.4\text{Hz}$ , 8.8Hz, 1H) , 7.72 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.87 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H) , 8.30 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 。

[0818] 步骤4. 醛产物 (#E4) 的合成。将#E3 (0.70g, 3.1mmol) 在EtOAc (15mL) 中的溶液冷却至 $0^\circ\text{C}$  , 并且分批添加IBX (1.7g, 6.2mmol) 。将反应混合物在 $80^\circ\text{C}$  搅拌2小时, 并且冷却至室温。然后, 将反应混合物经过Celite™垫过滤, 并用EtOAc冲洗。将滤液用 $\text{NaHCO}_3$ 饱和水溶液 (50mL) 清洗。将有机层收集, 用水、盐水清洗, 经无水硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩, 以得到#E4 (0.7g, 粗制的)。其在没有任何进一步纯化的情况下原样用于下一步。 $R_f$ : 0.7 (在石油醚中的60%EtOAc) 。

[0819] LCMS  $m/z=225.9$  (M+H) 。

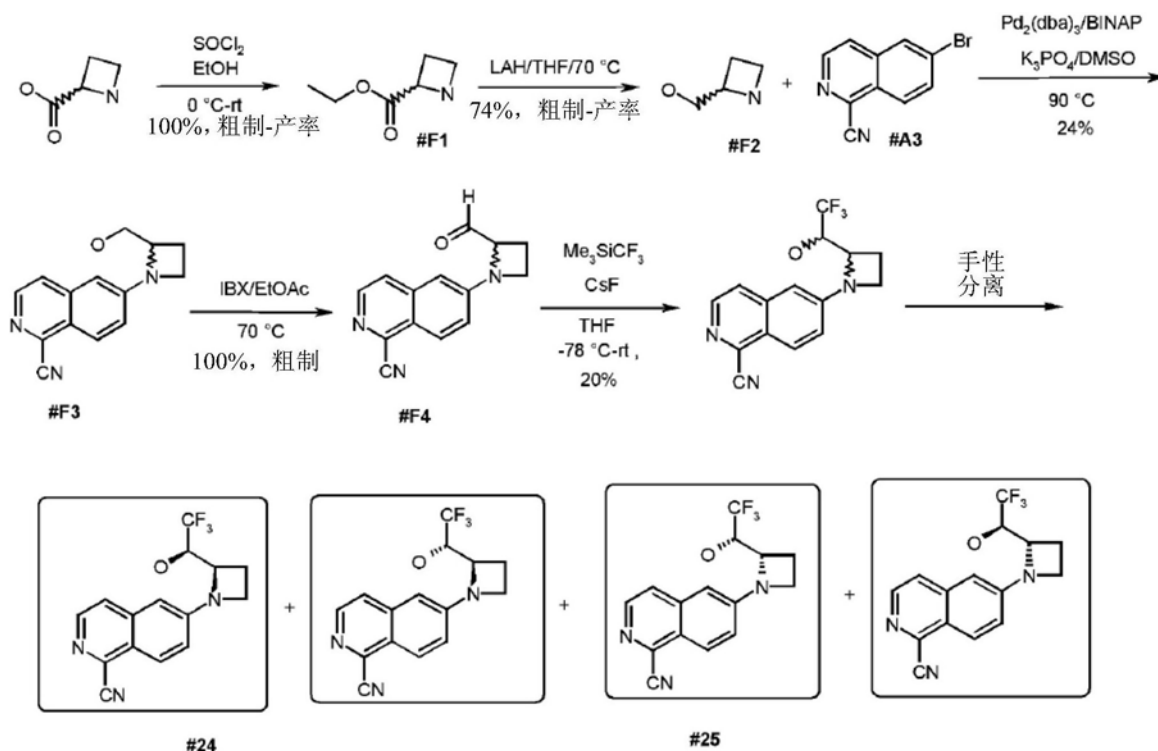
[0820] 步骤5. 产物 (#23) 的合成。将#E4 (0.70g, 粗制的, 3.1mmol) 、氟化铯 (2.3g, 15.5mmol) 在THF (15mL) 中的溶液在 $-78^\circ\text{C}$  冷却, 并且历时10分钟滴加 $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  (0.7mL, 4.7mmol) 。在搅拌1小时之后, 将反应混合物在室温搅拌16小时。添加水 (50mL) , 并且将反应混合物用EtOAc (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩以得到粗制材料。将立体异构体通过使用含30%EtOAc的石油醚作为洗脱液的硅胶 (230–400目) 上的色谱法而分离, 以提供化合物#23 (55mg, 6%) 及其立体异构体 (130mg, 14%) 。总产率 (185mg, 20%) 。 $R_f$ : 0.5 (在石油醚中的50%EtOAc) 。手性HPLC纯度: 95.9%纯度。使用结晶学来指定绝对立体异构。

[0821] 实施例23

[0822] 6- {[ (2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基] 氨基} 异喹啉-1-腈 (#23)

[0823] LCMS  $m/z=296.3$  (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$ 1.27 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H), 4.01-4.04 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 6.69 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)。

[0824]



[0825] 步骤1. 氮杂环丁烷-2-羧酸乙酯 (#F1) 的合成。在0°C下, 向氮杂环丁烷-2-羧酸 (5.0g, 49.5mmol) 在乙醇中的溶液添加亚硫酰氯 (5.5mL, 74.3mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。在原料耗尽之后, 将反应冷却至0°C并且用固体 $\text{NaHCO}_3$ 处理。将浆料经过 Celite™ 垫过滤并用乙醇 (100mL) 清洗。将滤液在减压下去除以得到残留物, 然后溶解在DCM中并且用水、盐水清洗, 干燥并浓缩以得到#F1 (6.3g, 100%粗制的)。残余物在没有任何进一步纯化的情况下用于下一步。 $R_f$ : 0.6 (在DCM中的10%MeOH)。

[0826] GCMS  $m/z=129.2$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$ 1.33 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 2.70-2.92 (m, 2H), 3.95-4.08 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 4.37 (q,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 5.21 (t,  $J=9.9\text{Hz}$ , 1H)。

[0827] 步骤2. 氮杂环丁-2-基甲醇 (#F2) 的合成。将#F1 (9.0g, 70.0mmol) 在THF (300mL) 中的溶液冷却至0°C。历时30分钟, 分批添加 $\text{LiAlH}_4$  (8.0g, 210.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟, 然后回流2小时。将反应混合物冷却至室温, 并且在0°C滴加 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 饱和水溶液 (80mL)。将反应混合物经过 Celite™ 垫过滤并用EtOAc (100mL x 3) 清洗。将滤液在减压下浓缩以得到粗制#F2, 其通过使用含10%MeOH的DCM作为洗脱液的硅胶 (100-200目) 柱色谱法纯化, 以得到呈褐色液体的#F2 (4.5g, 74%)。 $R_f$ : 0.2 (在DCM中的20%MeOH)。

[0828] GCMS  $m/z=87.0$  (M+H)

[0829] 步骤3. 6-氨基异喹啉 (#F3) 的合成。将#F2 (4.5g, 51.7mmol)、6-溴异喹啉-1-腈 (6.0g, 25.9mmol)、BINAP (3.2g, 5.1mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (2.3g, 2.6mmol) 和磷酸钾 (11.0g,

51.7mmol) 在无水DMSO (35mL) 中的溶液在80℃加热2小时。在TLC上观察到6-溴异喹啉-1-腈的完全消失。将反应混合物冷却至室温, 经过Celite™垫过滤, 并且将滤液用水 (100mL) 稀释。使用EtOAc (100mL x 3) 萃取混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩以得到粗制材料。产物通过使用含10%MeOH的DCM作为洗脱液的硅胶 (100-200目) 上的色谱法纯化以得到呈黄色固体的外消旋#F3 (1.5g, 24.3%)。R<sub>f</sub>: 0.4 (在石油醚中的50% EtOAc)。手性HPLC: 两种对映异构体 (61.0%, 39.0%)。

[0830] LCMS m/z=240.1 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ2.19-2.27 (m, 1H), 2.36-2.45 (m, 1H), 3.67-3.84 (m, 3H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.33-4.39 (m, 1H), 5.09 (t, J=4.8Hz, 1H), 6.83 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8Hz, J=2.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.36 (d, J=5.6Hz, 1H)。

[0831] 步骤4. 醛 (#F4) 的合成。将#F3 (1.5g, 6.3mmol) 在EtOAc (45mL) 中的溶液冷却至0℃, 并且历时10分钟分批添加IBX (3.5g, 12.6mmol)。将反应混合物在80℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温, 经过Celite™垫过滤, 并且将滤液用NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液 (100mL) 清洗。使有机层分离, 用水、盐水清洗, 经无水硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩, 以得到#F4 (1.5g, 粗制的)。其在没有任何进一步纯化的情况下用于下一步。R<sub>f</sub>: 0.5 (在石油醚中的60% EtOAc)。

[0832] LCMS m/z=238.1 (M+H)。

[0833] 步骤5. 产物 (#24, #25) 的合成。将#F4 (1.5g 上述粗制材料, ~6.3mmol) 和氟化铍 (5.1g, 34.2mmol) 在THF (30mL) 中的溶液在-78℃冷却。历时10分钟, 向混合物滴加Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (1.5mL, 9.5mmol)。使反应混合物升温至室温, 并搅拌16小时。将反应混合物用水 (100mL) 稀释, 并用EtOAc (100mL x 3) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩以得到粗制材料。其通过使用含40%EtOAc的石油醚作为洗脱液的硅胶 (230-400) 上的色谱法纯化, 以提供非对映异构体的不可分离的混合物 (650mg, 33% 产率), 其通过制备型HPLC而进一步分离以得到目标化合物#24 (92mg, 5%) 和#25 (44mg, 2%) 以及另两种非对映异构体。

[0834] 最终目标#24. R<sub>f</sub>: 0.3 (在石油醚中的50% EtOAc)。手性HPLC纯度: 98.2%。

[0835] 最终目标#25. R<sub>f</sub>: 0.4 (在石油醚中的50% EtOAc)。手性HPLC纯度: 99.0%。

[0836] 实施例24

[0837] 6-{(2R)-2-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]氮杂环丁-1-基}异喹啉-1-腈 (#2) (立体化学随意指定的)

[0838] LCMS m/z=308.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ2.39-2.50 (m, 1H), 2.91-2.97 (m, 1H), 3.83 (q, J=7.8Hz, 1H), 4.27-4.34 (m, 1H), 4.52-4.66 (m, 1H), 5.29 (br s, 1H, 在D<sub>2</sub>O交换时消失), 6.16 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.88 (dd, J=6.3Hz, J=3.0Hz, 1H), 7.33 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.17 (d, J=5.7Hz, 1H)。

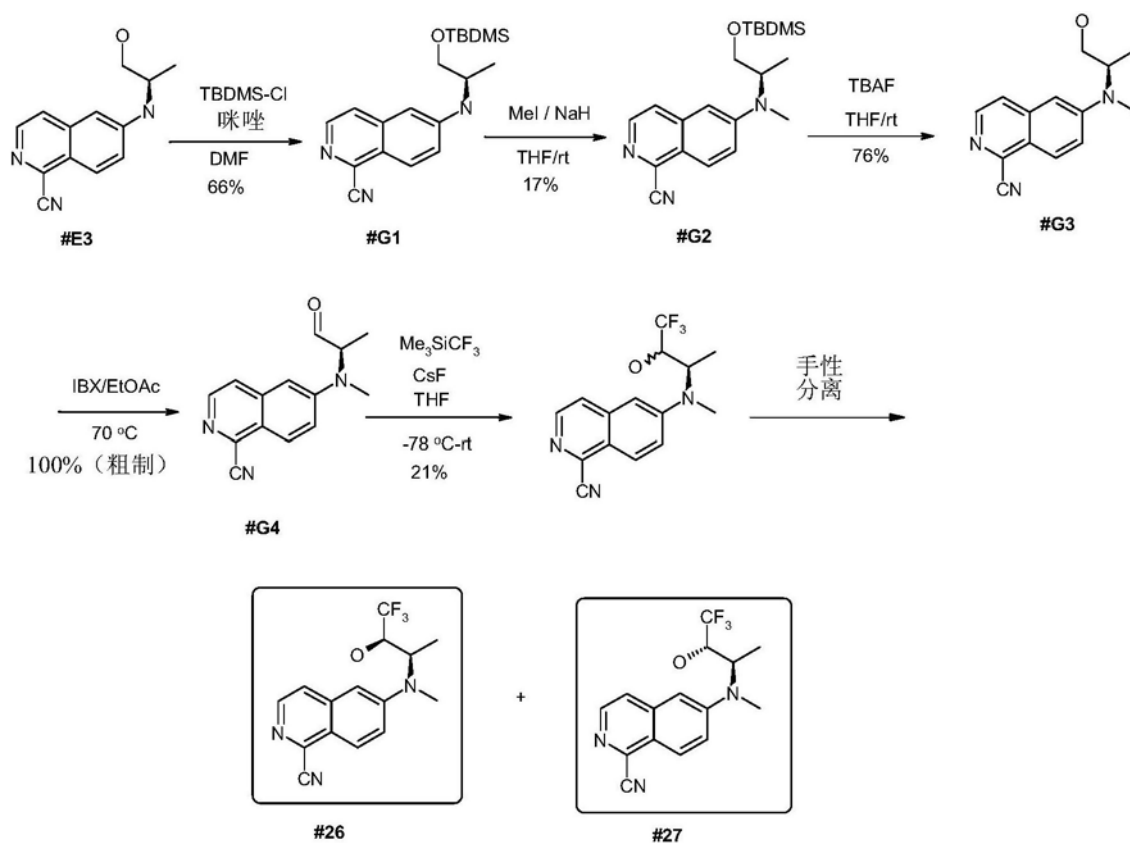
[0839] 实施例25

[0840] 6-{(2S)-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]氮杂环丁-1-基}异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的)

[0841] LCMS m/z=308.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ2.32-2.50 (m, 1H), 2.85-2.30 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 4.54-4.67 (m, 2H), 5.29 (br s, 1H, 在D<sub>2</sub>O交换时消失), 6.19 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.0Hz, J=2.1Hz, 1H), 7.35 (d, J=5.7Hz,

1H), 7.83 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.19 (d, J=6.3Hz, 1H)。

[0842]



[0843] 步骤1.叔丁基二甲基硅醚(#G1)的合成。在0℃下,向#E3(0.7g,3.1mmol)和咪唑(0.6g,9.2mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加叔丁基二甲基氯硅烷(0.9g,6.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌12小时。在原料消耗之后,将反应混合物用水(50mL)稀释,并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层干燥,并在减压下浓缩以得到粗制#G1。产物通过使用含20%EtOAc的石油醚作为洗脱液的硅胶(100-200目)上的色谱法纯化以得到呈褐色固体的#G1(0.7g,66.5%)。R<sub>f</sub>:0.5(在石油醚中的30%EtOAc)。

[0844] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>):δ0.07(s,6H),0.91(s,9H),1.29(d,J=6.0Hz,3H),3.65-3.75(m,3H),4.59(d,J=6.8Hz,1H),6.70(d,J=2.4Hz,1H),7.05(dd,J=1.6Hz,8.8Hz,1H),7.53(d,J=6.0Hz,1H),8.04(d,J=8.8Hz,1H),8.36(d,J=6.0Hz,1H)。

[0845] 步骤2.N-甲基叔丁基二甲基硅醚(#G2)的合成。在0℃下,向NaH(0.20g,8.2mmol)在THF(15mL)中的溶液滴加#G1(0.70g,2.1mmol)。将反应混合物在室温搅拌15分钟,然后添加MeI(0.40mL,6.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时,然后在50℃搅拌12小时。将反应混合物冷却,用冰冷的水(10mL)淬灭,并且用EtOAc(25mL x 2)萃取。将所有的有机层合并,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且在减压下浓缩以得到呈油状固体的粗制#G2。产物通过使用含20%EtOAc的石油醚作为洗脱液的硅胶(100-200目)上的色谱法纯化以得到呈黄色固体的#G2(0.13g,17.3%)。R<sub>f</sub>:0.6(在石油醚中的30%EtOAc)。

[0846] LCMS m/z=356.1(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>):δ0.002(s,6H),0.78(s,9H),1.26(d,J=6.8Hz,3H),2.94(s,3H),3.65-3.75(m,2H),4.24-4.29(m,1H),6.82(d,J=2.0Hz,1H),7.45(dd,J=2.8Hz,9.6Hz,1H),7.54(d,J=5.6Hz,1H),8.08(d,J=9.2Hz,1H),8.35

(d, J=6.0Hz, 1H)。

[0847] 步骤3.N-甲基氨基醇 (#G3) 的合成。在室温下,向#G2 (0.25g, 1.0mmol) 在THF (10mL) 中的溶液添加1M TBAF (2mL, 在THF中, 2.1mmol) 的溶液。将反应混合物用EtOAc (50mL) 稀释,并且将有机层用水和盐水清洗。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在减压下浓缩以得到粗制物#G3。其通过使用100%EtOAc作为洗脱液的硅胶(100-200目) 上的色谱法纯化以得到呈黄色油状液体的#G3 (0.13g, 75.4%)。R<sub>f</sub>:0.3 (在石油醚中的40% EtOAc)。

[0848] LCMS m/z=242.0 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ3.05 (s, 3H), 3.68-3.81 (m, 3H), 3.36-3.63 (m, 1H), 6.93 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.50 (dd, J=2.4Hz, 9.2Hz, 1H), 7.58 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.12 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.38 (q, 1H)。

[0849] 步骤4.N-甲基氨基醛 (#G4) 的合成。将#G3 (0.13g, 0.54mmol) 在EtOAc (5mL) 中的溶液冷却至0℃,并且分批添加IBX (0.38g, 1.3mmol)。将反应混合物在70℃搅拌2小时,然后将其冷却至室温,经过Celite™垫过滤,并用EtOAc (25mL) 清洗。将滤液用NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液 (10mL)、水和盐水清洗。使有机层分离,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,以得到#G4 (0.13g, 粗制的)。该产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步。R<sub>f</sub>:0.5 (在石油醚中的60%EtOAc)。

[0850] LCMS m/z=240.0 (M+H)。

[0851] 步骤5.产物 (#26, #27) 的合成。将#G4 (0.13g, crude, 0.54mmol)、氟化铯 (0.40g, 2.7mmol) 在THF (5mL) 中的溶液冷却至-78℃,并且历时10分钟滴加Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (0.12mL, 0.80mmol)。使反应混合物升温,并且在室温搅拌16小时。添加水 (2mL),并且将混合物用EtOAc (100mL) 稀释,用水、盐水清洗,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩以得到产物的粗制混合物。将同分异构体通过手性制备型HPLC而分离以得到化合物#26 (23mg, 13.6%) 和#27 (11mg, 6.5%)。总产率 (34mg, 21%)。

[0852] #26. R<sub>f</sub>:0.6 (在石油醚中的50%EtOAc)。手性HPLC纯度:97.9%。

[0853] #27. R<sub>f</sub>:0.6 (在石油醚中的50%EtOAc)。手性HPLC纯度:98.5%。

[0854] 实施例26

[0855] 6- {甲基 [(2R, 3R) -4, 4, 4-三氟-3-羟基丁-2-基] 氨基} 异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的)

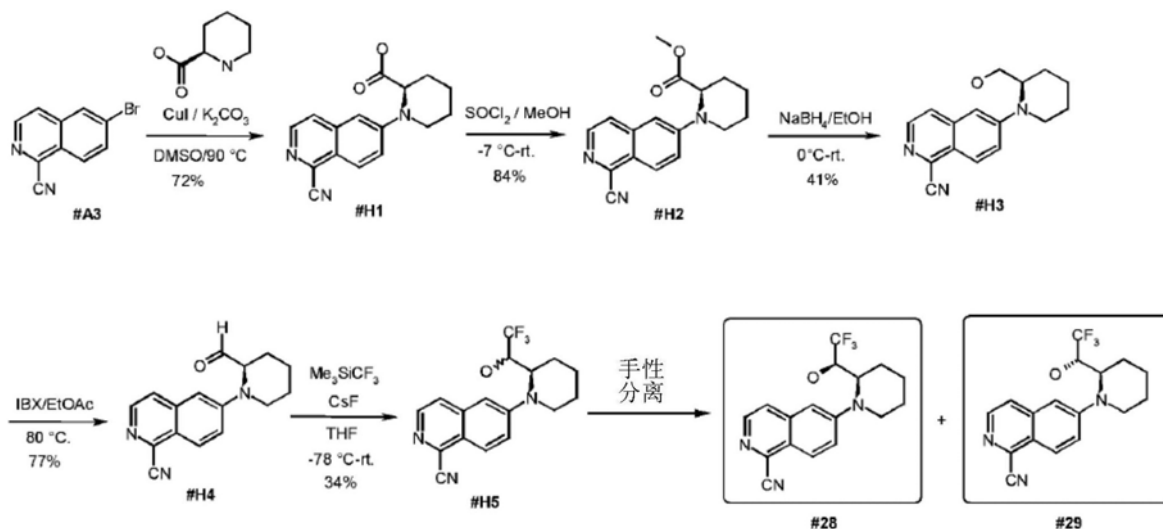
[0856] LCMS m/z=310.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ1.32 (d, J=6.3Hz, 3H), 2.94 (s, 3H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 6.67 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.64 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.85 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.38 (d, J=5.4Hz, 1H)。

[0857] 实施例27

[0858] 6- {甲基 [(2R, 3S) -4, 4, 4-三氟-3-羟基丁-2-基] 氨基} 异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的)

[0859] LCMS m/z=310.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ1.30 (d, J=6.3Hz, 3H), 2.97 (s, 3H), 4.22-4.25 (m, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 6.55 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.04 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.37 (d, J=9.2Hz, 1H)。

[0860]



[0861] 步骤1. 产物(#H1)的合成。将6-溴异喹啉-1-腈#A3 (4.5g, 19.3mmol)、(R)-哌啶羧酸(2.7g, 20.9mmol)、CuI (3.2g, 1.9mmol) 和 $K_2CO_3$  (5.4g, 39.1mmol) 在DMSO (15mL) 中的混合物在90°C加热5小时。在TLC上观察到6-溴异喹啉-1-腈的消耗。将反应混合物冷却至室温, 经过Celite™垫过滤, 用EtOAc冲洗, 并且将滤液用水(200mL) 稀释。使用EtOAc (100mL x 3) 清洗滤液。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩以得到粗制材料。其与戊烷一起研磨以得到呈纯黄色固体的#H1 (4g, 72%)。R<sub>f</sub>:0.1 (EtOAc)。

[0862] LCMS  $m/z=281.9$  (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$ 1.56-1.89 (m, 3H), 2.26 (d, J=12.6Hz, 1H), 2.71 (dd, J=15.3Hz, 17.4Hz, 1H), 3.16 (td, J=12.6Hz, 3.6Hz, 1H), 3.90 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.99 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.75 (dd, J=9.2Hz, J=2.4Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.41 (d, J=6.3Hz, 1H), 12.60 (br s, 1H)。

[0863] 步骤2. 甲酯产物(#H2)的合成。在0°C下, 向#H1 (4.0g, 14.3mmol) 在甲醇中的溶液添加亚硫酰氯(2.0mL, 28.6mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时。在原料耗尽之后, 将反应冷却至0°C并且用固体NaHCO<sub>3</sub>处理。将混合物过滤以去除固体, 并且将滤液在减压下浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 用水和盐水清洗。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩以得到粗制材料。其通过使用含20%EtOAc的石油醚作为洗脱液的硅胶(100-200)上的柱色谱法纯化以得到#H2 (3.5g, 84%)。R<sub>f</sub>:0.6 (在石油醚中的50%EtOAc)。

[0864] LCMS  $m/z=296.0$  (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$ 1.56-1.61 (m, 1H), 1.71-1.89 (m, 3H), 2.24 (d, J=12Hz, 1H), 2.73 (d, J=15.2Hz, 1H), 2.87 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.91 (d, J=11.2Hz, 1H), 5.14 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=2.8Hz, 9.6Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.99 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.43 (d, J=6.0Hz, 1H)。

[0865] 步骤3. 醇(#H3)的合成。将#H2 (3.5g, 11.9mmol) 在乙醇(35mL) 中的溶液冷却至0°C, 并且历时30分钟分批添加NaBH<sub>4</sub> (0.90g, 23.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时。在0°C下, 向反应混合物添加水(10mL), 并且在减压下去除乙醇。将所得的粗制材料用EtOAc (300mL) 稀释, 并且用水清洗。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在减压下浓缩以得到粗制材料。其通过使用含30%EtOAc的石油醚作为洗脱液的硅胶(100-200)上的色谱法纯化以得到#H3 (1.3g, 41%)。R<sub>f</sub>:0.5 (在石油醚中的50%EtOAc)。

[0866] LCMS  $m/z=268.0$  (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.51-1.64 (m, 4H) , 1.77 (d,  $J=10.5$ , 1H) , 1.94 (d,  $J=5.7$ Hz, 1H) , 3.04-3.12 (m, 1H) , 3.48-3.66 (m, 2H) , 3.81 (d,  $J=13.2$ Hz, 1H) , 4.22 (br s, 1H) , 4.74 (t, 1H) , 7.19 (s, 1H) , 7.73 (dd,  $J=2.1$ Hz, 9.9Hz, 1H) , 7.79 (d,  $J=5.7$ Hz, 1H) , 7.94 (d,  $J=9.9$ Hz, 1H) 8.36 (d,  $J=5.4$ Hz, 1H) 。

[0867] 步骤4. 醛 (#H4) 的合成。将#H3 (1.3g, 4.9mmol) 在EtOAc (10mL) 中的溶液冷却至0℃, 并且历时10分钟分批添加IBX (2.7g, 9.7mmol) 。将反应混合物在80℃搅拌2小时, 冷却至室温, 并且经过Celite™垫过滤。将滤液用NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液 (30mL) 清洗。使有机层分离, 用水、盐水清洗, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并且在减压下浓缩, 以得到#H4 (1g, 粗制的) 。该材料在没有任何进一步纯化的情况下用于下一步。 $R_f$ : 0.6 (在石油醚中的50%EtOAc) 。

[0868]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.48-1.52 (m, 1H) , 1.53-1.74 (m, 3H) , 3.01-3.20 (m, 1H) , 3.97-4.12 (m, 1H) , 5.07 (d,  $J=4.8$ Hz, 1H) , 7.32 (s, 1H) , 7.75 (d,  $J=9.6$ Hz, 1H) , 7.84 (d,  $J=5.4$ , 1H) , 7.99 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H) , 8.42 (d,  $J=5.4$ Hz, 1H) , 9.67 (s, 1H) 。

[0869] 步骤5. 产物 (#28, #29) 的合成。将#D4 (1.0g, 粗制的, 3.8mmol) 、CsF (3.1g, 20.5mmol) 在THF (10mL) 中的溶液冷却至-78℃。添加Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (0.47mL, 6.0mmol) , 历时10分钟。将反应混合物在室温搅拌16小时。在0℃下, 添加水 (20mL) 。使用EtOAc (100mL x 3) 清洗混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩以得到粗制材料。其通过使用含20%EtOAc的石油醚作为洗脱液的硅胶 (230-400目) 上的色谱法纯化, 以得到最终化合物500mg, 94%LCMS纯度) 的混合物。其再次通过手性制备型HPLC纯化以得到目标化合物#28 (303mg, 24%) 和#29 (104mg, 8%) 。总产率 (407mg, 32%) 。最终目标GCSW#193966:

[0870] #28.  $R_f$ : 0.5 (在石油醚中的40%EtOAc) 。手性HPLC纯度: (99.1%) 。

[0871] #29.  $R_f$ : 0.5 (在石油醚中的40%EtOAc) 。手性HPLC纯度: (98.7%)

[0872] 实施例28

[0873] 6- {(2R)-2- [(1R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基] 哌啶-1-基} 异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的)

[0874] LCMS  $m/z=336.1$  (M+1) 。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.61-1.77 (m, 6H) , 3.24 (d,  $J=11.1$ Hz, 1H) , 3.90 (d,  $J=13.5$ Hz, 1H) , 4.43 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H) , 4.56 (m, 1H) , 6.37 (d,  $J=6.3$ Hz, 1H) , 7.21 (d,  $J=2.1$ Hz, 1H) , 7.70 (dd,  $J=2.4$ Hz, 9.2Hz, 1H) , 7.81 (d,  $J=5.7$ Hz, 1H) , 7.95 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H) , 8.36 (d,  $J=5.4$ Hz, 1H) 。

[0875] 实施例29

[0876] 6- {(2R)-2- [(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基] 哌啶-1-基} 异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的)

[0877] LCMS  $m/z=336.1$  (M+1) 。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.49-1.68 (m, 4H) , 1.76-1.85 (m, 1H) , 2.08 (d,  $J=13.5$ Hz, 1H) , 3.25-3.29 (m, 1H) , 3.92 (d,  $J=13.8$ Hz, 1H) , 4.36 (br s, 1H) , 4.55-4.60 (m, 1H) , 6.64 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H) , 7.24 (d,  $J=2.1$ Hz, 1H) , 7.65 (d,  $J=2.1$ Hz, 9.6Hz, 1H) , 7.83 (d,  $J=5.4$ Hz, 1H) , 7.99 (d,  $J=9.6$ Hz, 1H) , 8.38 (d,  $J=5.4$ Hz, 1H) 。



3H), 3.31-3.62 (m, 3H), 7.50 (s, 1H)。

[0885] 步骤4. N-Boc TIPs醚 (#I4) 的合成。在-30℃下, 向#I3 (20.0g, 73.7mmol) 和DMAP (0.90g, 7.4mmol) 在乙腈 (200mL) 中的搅拌溶液添加 (Boc)<sub>2</sub>O (16.80mL, 73.67mmol), 并且将反应混合物搅拌30分钟, 然后将搅拌在室温持续16小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到粗制材料, 其通过使用含10%EtOAc的石油醚的硅胶 (100-200目) 上的柱色谱法纯化以得到呈浅褐色液体的#I4 (18g, 66%)。R<sub>f</sub>: 0.5 (含20%EtOAc的石油醚, 呈KMnO<sub>4</sub>活性)。

[0886] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ1.00-1.05 (m, 21H), 1.43 (s, 9H), 1.84-1.90 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.24-2.32 (m, 1H), 2.53-2.58 (m, 1H), 3.73 (dd, 1H, J=2.0, 10.0Hz), 4.00 (dd, 1H, J=3.2, 10.0Hz), 4.13 (d, 1H, J=8.8Hz)。

[0887] 步骤5. 甲基加成加合物N-Boc TIPs保护的醇 (#I5)。在-78℃下, 向#I4 (20.0g, 53.8mmol) 在干燥THF (100mL) 中的溶液滴加含MeLi的DCM (20.0mL, 2M, 60.0mmol), 并且搅拌持续4小时。将反应混合物用NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭, 用EtOAc萃取, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 浓缩以得到呈浅褐色液体的#I5 (20g, 95%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步。R<sub>f</sub>: 0.6 (30% EtOAc/石油醚, 呈KMnO<sub>4</sub>活性)。

[0888] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ0.97-1.02 (m, 21H), 1.17 (s, 9H), 1.73-1.75 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.40-2.45 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 3H), 6.52-6.54 (m, 1H)。

[0889] 步骤6. N-Boc醇的脱羟基产物 (#I6)。将#I5 (7.0g, 18.1mmol) 和10%Pd/C (1.8g) 在10%三氟乙酸/MeOH (80mL) 中的混合物在Parr设备中、在氢气氛下、以200psi、在室温振动24小时。将反应混合物经过Celite™垫过滤, 用EtOAc清洗, 并在减压下浓缩以得到粗制混合物。其通过使用含10-30%EtOAc的石油醚的硅胶 (100-200目) 上的色谱法纯化以得到呈黄色液体的#I6 (2.3g, 63%)。R<sub>f</sub>: 0.4 (30%EtOAc/石油醚, 呈KMnO<sub>4</sub>活性)。

[0890] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ1.11 (d, J=6Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.45-1.51 (m, 1H), 1.76-1.98 (m, 3H), 3.18-3.34 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.65-3.74 (m, 2H)。

[0891] 步骤7. 氨基醇三氟乙酸盐 (#I7) 的合成。在室温下, 向#I6 (6.5g, 30.2mmol) 在DCM (40mL) 中的溶液滴加三氟乙酸 (40mL), 并且将反应混合物搅拌2小时。将溶剂在减压下蒸发以得到残余物混合物, 其与甲醇一起共蒸馏以得到呈浅黄色液体的#I7 (6.5g, 94%)。R<sub>f</sub>: 0.2 (在DCM中的20%MeOH, 呈KMnO<sub>4</sub>活性)。

[0892] LCMS m/z = 116.1 (M+H) (游离碱)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ1.28 (d, 3H, J=6.3Hz), 1.48-1.68 (m, 2H), 1.92-2.11 (m, 2H), 3.49-3.64 (m, 4H), 8.15 (br s, 1H), 9.3 (br s, 1H)。

[0893] 步骤8. 偶联产物 (#I8) 的合成。向脱气的DMSO添加#I7 (3.4g, 29.9mmol)。在氩气氛下, 向该溶液添加K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (7.3g, 34.5mmol), 并且搅拌持续5分钟, 然后添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.27g, 0.30mmol)、BINAP (0.55g, 0.88mmol) 和6-溴异喹啉-1-腈#A3 (2.3g, 9.9mmol)。将所得的反应混合物在氩气氛下于90℃加热1.5小时。将反应混合物冷却至室温, 用EtOAc稀释, 并经过Celite™垫过滤。按序使用水和盐水清洗滤液。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在减压下蒸发以得到粗制混合物, 将其在使用含20-80%EtOAc的石油醚作为洗脱液的硅胶 (100-200目) 上进行色谱法, 以得到呈黄色固体的#I8 (3.8g, 48%)。R<sub>f</sub>: 0.2 (含50%EtOAc的石油醚, 呈UV活性)。

[0894] LCMS m/z = 268.4 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ1.27 (d, J=6Hz, 3H), 1.72-

1.79 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.94 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.94 (d, J=2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=2.4, 9.2Hz, 1H), 7.80 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.94 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.33 (d, J=6.4Hz, 1H)。

[0895] 步骤9. 醛 (#I9) 的合成。将#I8 (3.8g, 14.0mmol) 和IBX (7.8g, 28.0mmol) 在EtOAc (150mL) 中的混合物回流3小时。将反应混合物冷却至室温, 经过Celite™垫过滤, 并用EtOAc清洗。将有机层用NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液清洗, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并真空蒸发以获得粗制混合物。其与戊烷一起研磨以得到呈浅黄色固体的#I9 (3.1g, 82%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步。R<sub>f</sub>: 0.4 (50%EtOAc/石油醚, 呈UV活性)。

[0896] LCMS m/z=266.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ1.28 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.66-1.68 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 3H), 4.20-4.22 (m, 1H), 4.52-4.55 (m, 1H), 6.89 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.35 (dd, J=2.7, 9.6Hz, 1H), 7.82 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.00 (d, J=9Hz, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H), 9.59 (s, 1H)。

[0897] 步骤10. 产物 (#30, #31) 的合成。在-78℃下, 向#I9 (3.1g, 16.4mmol) 和CsF (16.7g, 109.8mmol) 在THF (100mL) 中的溶液添加Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (2.30g, 16.35mmol), 并且使反应混合物升温并在室温搅拌15小时。向反应混合物添加乙醇 (25mL) 并搅拌在室温持续3小时。将反应混合物倾倒入水中, 用EtOAc萃取, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在减压下浓缩以得到粗制产物混合物 (3.8g), 其通过制备型HPLC纯化以得到非对映异构体#30 (1.1g) 和#31 (1.1g)。R<sub>f</sub>: 0.3和0.4, 同时在含30%EtOAc的石油醚中。使用结晶法来建立绝对立体化学。

#### [0898] 实施例30

[0899] 6-[(2R, 5R)-2-甲基-5-[(1R)-2, 2, 2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基]异喹啉-1-腈

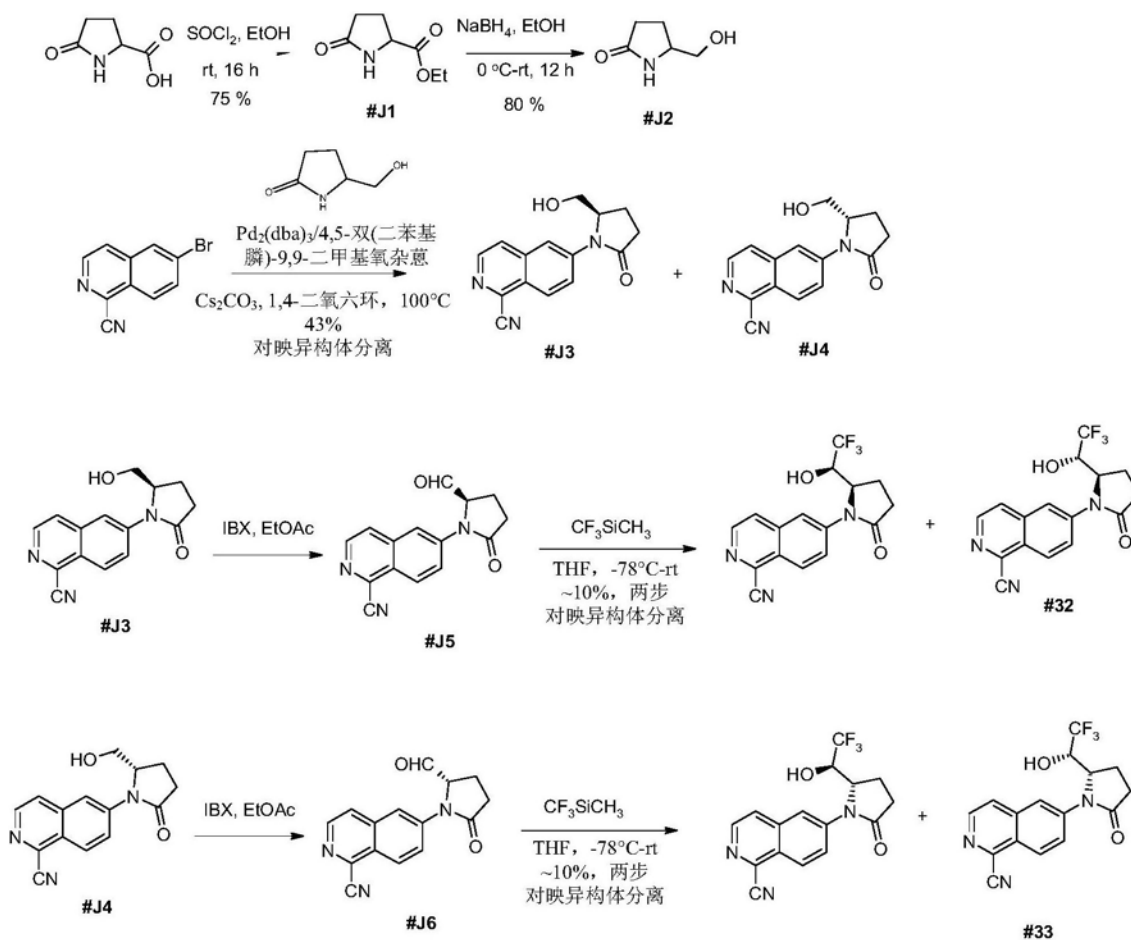
[0900] LCMS m/z=336.3 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ1.32 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.91-1.96 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 2.34-2.39 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.33-4.38 (m, 1H), 6.62 (d, J=6.6Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.42 (dd, J=2.7, 9.6Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.37 (d, J=5.7Hz, 1H)。手性HPLC纯度: 97.9%。

#### [0901] 实施例31

[0902] 6-[(2R, 5R)-2-[(1R)-1-羟基乙基]-5-甲基吡咯烷-1-基]异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的)

[0903] LCMS m/z=336.3 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ1.35 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.93-1.98 (m, 2H), 2.34-2.37 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.03-4.13 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 6.64 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.55 (dd, J=2.3, 9.3Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.97 (d, J=9Hz, 1H), 8.35 (d, J=6Hz, 1H)。手性HPLC纯度: 99.2%。

[0904]



[0905] 步骤1. 酯(#J1)的合成。在0°C下,向酸(10.0g,77.0mmol)在乙醇(130mL)中的溶液添加亚硫酸氯(5.6mL,77.0mmol)。使反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩以去除乙醇。将粗制残余物用DCM稀释,用 $\text{NaHCO}_3$ 饱和水溶液、水和盐水清洗。将有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩以得到呈黄色液体的#J1(9g,75%)。 $R_f$ :0.3EtOAc(呈 $\text{KMnO}_4$ 活性)。

[0906] GCMS  $m/z=157.1$  (M)。

[0907] 步骤2. 内酰胺甲醇(#J2)的合成。在0°C下,向#J1(8.0g,50.0mmol)在乙醇(60mL)中的溶液分批添加 $\text{NaBH}_4$ (1.2g,30.0mmol)。使反应混合物在室温搅拌6小时。将混合物用浓HCl淬灭,并且将沉淀的固体过滤并通过使用含8%甲醇的DCM作为洗脱液的100-200硅胶上的柱色谱法纯化以得到呈浅黄色稠厚液体的纯#J2(4.7g,80%)。 $R_f$ :0.1(在DCM中的20% MeOH,呈 $\text{KMnO}_4$ 活性)。

[0908]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ 1.65-1.78 (m, 1H) ; 1.96-2.15 (m, 3H) ; 3.25 (m, 2H) ; 3.46 (m, 1H) ; 3.92 (br. s., 1H) ; 7.58 (br. s., 1H)。

[0909] 步骤3. 甲醇产物(#J3,#J4)的合成。在氮气氛下,向#J2(0.50g,2.1mmol)和6-溴异喹啉-1-腈(0.50g,4.3mmol)在1,4-二氧六环(10mL)中的混合物添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55.0mg,0.06mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(xantphos)(110.0mg,0.19mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2.0g,6.4mmol)。将反应混合物加热到110°C,持续2.5小时。在原料消耗之后,将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水清洗。将有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并真空浓缩以得到粗制材料。其通过使用100-200硅胶并用含70%EtOAc的石油醚洗脱的柱色谱法纯化以得到外消旋混合

物形式的纯#J3和#J4。将反应重复三次。将合并的粗制产物通过手性制备型HPLC分离以得到呈褐色固体的#J3 (350mg) 和#J4 (350mg)。如所示的那样任意指定绝对构型。 $R_f$ : 0.2 (EtOAc)。

[0910] LCMS  $m/z$  = 268.1 (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.22 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 5.6Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J$  = 1.6, 9.2Hz, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 2.0Hz, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 9.2Hz, 1H), 8.61 (d,  $J$  = 5.6Hz, 1H)。

[0911] 步骤4. 醛 (#J5) 的合成。在室温下, 向#J3 (280.0mg, 1.0mmol) 在EtOAc (10mL) 中的搅拌溶液添加IBX (587.0mg, 2.1mmol)。将反应混合物加热到80°C, 持续3小时。在反应完成之后, 将混合物经过Celite™垫过滤, 并用EtOAc清洗。将滤液用 $\text{NaHCO}_3$ 饱和水溶液清洗, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩以得到在没有进一步纯化的情况下用于下一步的呈浅黄色液体的#J5 (300mg, 粗制的)。 $R_f$ : 0.3 (EtOAc)。

[0912] LCMS  $m/z$  = 266.1 (M+H)。

[0913] 步骤5. 产物 (#32) 的合成。在-78°C下, 向化合物#J5 (300.0mg, 1.1mmol) 和CsF (950.0mg, 5.9mmol) 在THF (10mL) 中的搅拌悬浮液非常缓慢地添加 $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  (224mg, 1.58mmol)。然后, 使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。将混合物用水淬灭, 并用EtOAc萃取。将有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩以得到粗制化合物 (非对映异构混合物)。其通过在硅胶 (100-200目) 上的柱色谱法纯化。使用含15%EtOAc的石油醚的洗脱提供了首先洗脱的羟基中心非对映异构体, 并且使用含40%EtOAc的石油醚的洗脱得到另一非对映异构体, 即, 目标#32 (45mg, 12%)。羟基中心非对映异构体 (10mg, 3%)。 $R_f$ : 0.7 (其他非对映异构体) 和0.5 (#32) (EtOAc)。

[0914] 实施例32

[0915] 6-{(5R)-2-氧代-5-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基}异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的)

[0916] LCMS  $m/z$  = 336.0 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.42-2.50 (m, 2H); 2.72-2.73 (m, 1H); 4.28-4.30 (m, 1H); 4.97-5.03 (m, 1H); 6.68 (d,  $J$  = 6.9Hz, 1H); 8.11-8.28 (m, 4H); 8.65 (d,  $J$  = 5.4Hz, 1H)。

[0917] 步骤6. 醛 (#J6) 的合成。在室温下, 向#J4 (350mg, 1.3mmol) 在EtOAc (10mL) 中的搅拌溶液添加IBX (730.0mg, 2.6mmol)。将反应混合物加热到80°C, 持续3小时。在反应完成之后, 将混合物经过Celite™垫过滤, 并用EtOAc清洗。滤液用 $\text{NaHCO}_3$ 饱和水溶液清洗, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩以得到呈浅黄色液体的粗制#J6 (400mg, 粗制的)。该粗制化合物在没有进一步纯化的情况下用于下一步。 $R_f$ : 0.3 (EtOAc)。

[0918] LCMS  $m/z$  = 266.1 (M+H)。

[0919] 步骤7. 产物 (#33) 的合成。在-78°C下, 向#J6 (400.0mg, 1.5mmol) 和CsF (1.2g, 7.9mmol) 在THF (10mL) 中的搅拌悬浮液非常缓慢地添加 $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  (297.0mg, 2.1mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。将混合物用水淬灭, 并用EtOAc萃取。将有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩以得到粗制非对映异构混合物。其通过在硅胶 (100-200目) 上的柱色谱法纯化。使用含15%EtOAc的石油醚的洗脱提供了首先洗脱的羟基中心非对映异构体, 并且使用含40%EtOAc的石油醚的洗脱得到另一非对映异构体, 即, 目标#33 (72mg, 14%) 和羟基中心

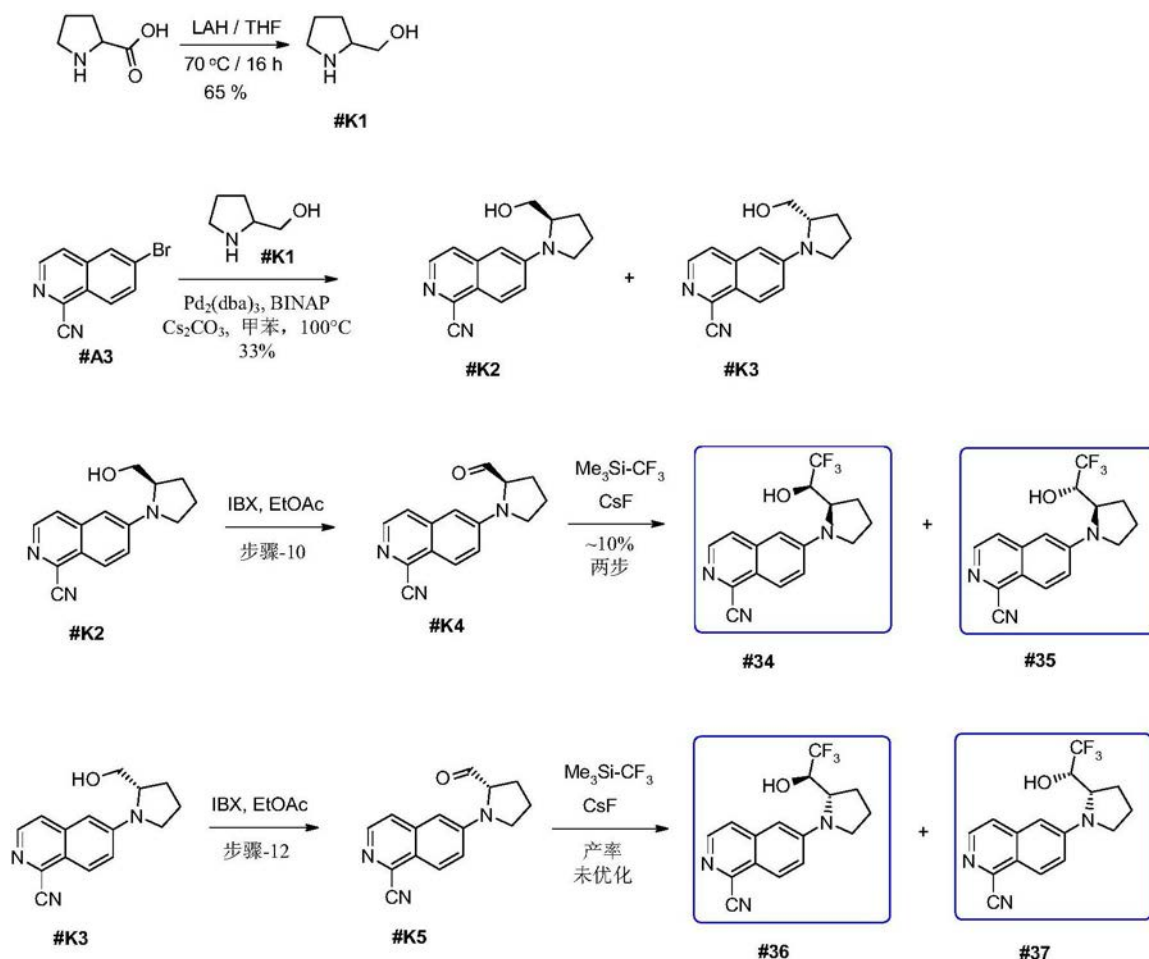
非对映异构体 (17mg, 3%)。R<sub>f</sub>: 0.5 (其他非对映异构体) 和 0.7 (#33) (EtOAc)。

[0920] 实施例33

[0921] 6-{(5S)-2-氧代-5-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基}异喹啉-1-腈  
(立体化学随意指定的)

[0922] LCMS m/z = 336.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.98-2.17 (m, 1H); 2.39-2.46 (m, 2H); 2.5-2.77 (m, 1H); 4.23-4.30 (m, 1H); 4.99 (t, J = 7.2Hz, 1H); 6.70 (d, J = 6.3Hz, 1H); 8.11-8.25 (m, 3H); 8.29 (d, J = 2.1Hz, 1H); 8.65 (d, J = 5.7Hz, 1H)。

[0923]



[0924] 步骤1. 氨基醇 (#K1) 的制备。在0℃、氮气氛围下, 向LiAlH<sub>4</sub> (3.0g, 78.0mmol) 在THF (80mL) 中的搅拌悬浮液小心地缓慢分批添加DL-脯氨酸 (6.0g, 52.0mmol), 历时30分钟。将反应混合物升温至室温, 然后加热到回流, 持续3小时。在0℃下, 使用20% KOH溶液 (18-20mL) 缓慢淬灭混合物。将混合物经过Celite™垫过滤, 并用THF清洗。将过滤的沉淀物在此用THF回流30分钟, 并过滤。将合并的滤液浓缩以得到呈浅黄色液体的#K1, 其缓慢地转变为深褐色液体 (3.2g, 65%)。R<sub>f</sub>: 0.1 (含10% MeOH的DCM&1滴AcOH, 呈茛三酮活性)。

[0925] 步骤2. 偶联产物 (#K2, #K3) 的合成。在氮气氛围下, 向6-溴异喹啉-1-腈#A3 (1.5g, 6.4mmol) 和#K1 (1.3g, 12.8mmol) 在甲苯 (10mL) 中的混合物添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (350mg, 0.06mmol)、BINAP (790.0mg, 0.2mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.2g, 3.0mmol)。将反应混合物加热到110℃, 持续3小时。将反应混合物用EtOAc稀释, 并且用水和盐水溶液清洗。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩以得到粗制材料。粗制材料通过使用含40% EtOAc的石油醚洗脱的硅胶 (100-200目)

上的柱色谱法纯化以得到外消旋物质(#K2, #K3, 1g, 33%)。将同分异构体通过手性制备型 HPLC 分离以得到 #K2 (500mg) 和 #K3 (450mg)。R<sub>f</sub>: 0.2 (EtOAc)。

[0926] 步骤3. 醛 (#K4) 的合成。在室温下, 向 #K2 (0.7g, 2.7mmol) 在 EtOAc (15mL) 中的搅拌溶液添加 IBX (1.5g, 5.5mmol)。将反应混合物加热到 80℃, 持续 3 小时。将混合物经过 Celite™ 垫过滤, 并用 EtOAc 清洗。将收集的有机层用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液清洗, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩以得到呈黄色液体的粗制 #K4 (1g, 粗制的)。粗制化合物在没有进一步纯化的情况下用于下一步。R<sub>f</sub>: 0.7 (EtOAc)。

[0927] 步骤4. 产物 (#34, #35) 的合成。在 -78℃ 下, 向 #K4 (1.0g, 4.0mmol) 和 CsF (3.0g, 19.7mmol) 在 THF 中的搅拌悬浮液非常缓慢地添加 Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (0.6g, 4.7mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。将混合物用水淬灭, 并用 EtOAc 萃取。将有机层经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩以得到粗制非对映异构混合物。其通过硅胶 (100-200目) 上的柱色谱法纯化, 使用含 15% EtOAc 的石油醚洗脱以得到非对映异构体 #34, 并使用含 30% EtOAc 的石油醚洗脱以得到非对映异构体 #35。产率为 #34 (66mg, 6%) 和 #35 (72mg, 7%), 呈浅黄色固体。R<sub>f</sub>: 0.5 (#34) 和 0.7 (#35) (EtOAc)。

[0928] 实施例34

[0929] 6-{(2R)-2-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基}异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的)

[0930] LCMS m/z = 322.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.90-2.10 (m, 2H); 2.18-2.43 (m, 2H); 3.43-3.53 (m, 1H); 3.57-3.65 (m, 1H); 4.32 (t, 2H); 6.50 (d, J = 9.6Hz, 1H); 6.89 (d, J = 3.6Hz, 1H); 7.41 (d, J = 6.8Hz, 1H); 7.85 (d, J = 6.0Hz, 1H); 8.06 (d, J = 9.6Hz, 1H); 8.38 (d, J = 6.0Hz, 1H)。

[0931] 实施例35

[0932] 6-{(2R)-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基}异喹啉-1-腈 (立体化学随意指定的)

[0933] LCMS m/z = 322.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.96-2.15 (m, 1H); 3.30 (t, J = 12.4Hz, 1H); 3.56 (t, J = 7.6Hz, 1H); 4.05-4.15 (m, 1H); 4.33 (d, J = 5.2Hz, 1H); 6.53 (d, J = 6.4Hz, 1H); 6.95 (d, J = 2.0Hz, 1H); 7.51 (d, J = 7.2Hz, 1H); 7.80 (d, J = 6.0Hz, 1H); 7.96 (d, J = 9.6Hz, 1H); 8.35 (d, J = 6.0Hz, 1H)。

[0934] 步骤5. 醛 (#K5) 的合成。在室温下, 向 #K3 (0.5g, 1.9mmol) 在 EtOAc (10mL) 中的搅拌溶液添加 IBX (1.1g, 3.8mmol)。将反应混合物加热到回流, 持续 3 小时。将混合物经过 Celite™ 垫过滤, 并用 EtOAc 清洗。将收集的有机层用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液清洗, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩以得到呈黄色液体的粗制 #K5 (0.5g, 粗制的)。该粗制化合物在没有进一步纯化的情况下用于下一步。R<sub>f</sub>: 0.7 (EtOAc)。

[0935] 步骤6. 最终化合物 (#36, #37) 的合成。在 -78℃ 下, 向醛 #K5 (0.5g, 1.4mmol) 和 CsF (1.5g, 10.0mmol) 在 THF (15mL) 中的搅拌悬浮液非常缓慢地添加 Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (0.34g, 2.4mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。将混合物用水淬灭, 并用 EtOAc 萃取。将有机层经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩以得到粗制非对映异构混合物。其通过硅胶 (100-200目) 上的柱色谱法纯化, 使用含 15% EtOAc 的石油醚洗脱以得到非对映异构体 #36 (22mg, 4%), 并使用含 30% EtOAc 的石油醚洗脱以得到非对映异构体 #37 (33mg, 6%), 呈浅褐色固体。R<sub>f</sub>: 0.5 (#36) 和

0.7 (#37) (EtOAc)。

[0936] 实施例36

[0937] 6-{(2S)-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基}异喹啉-1-腈(立体化学随意指定的)

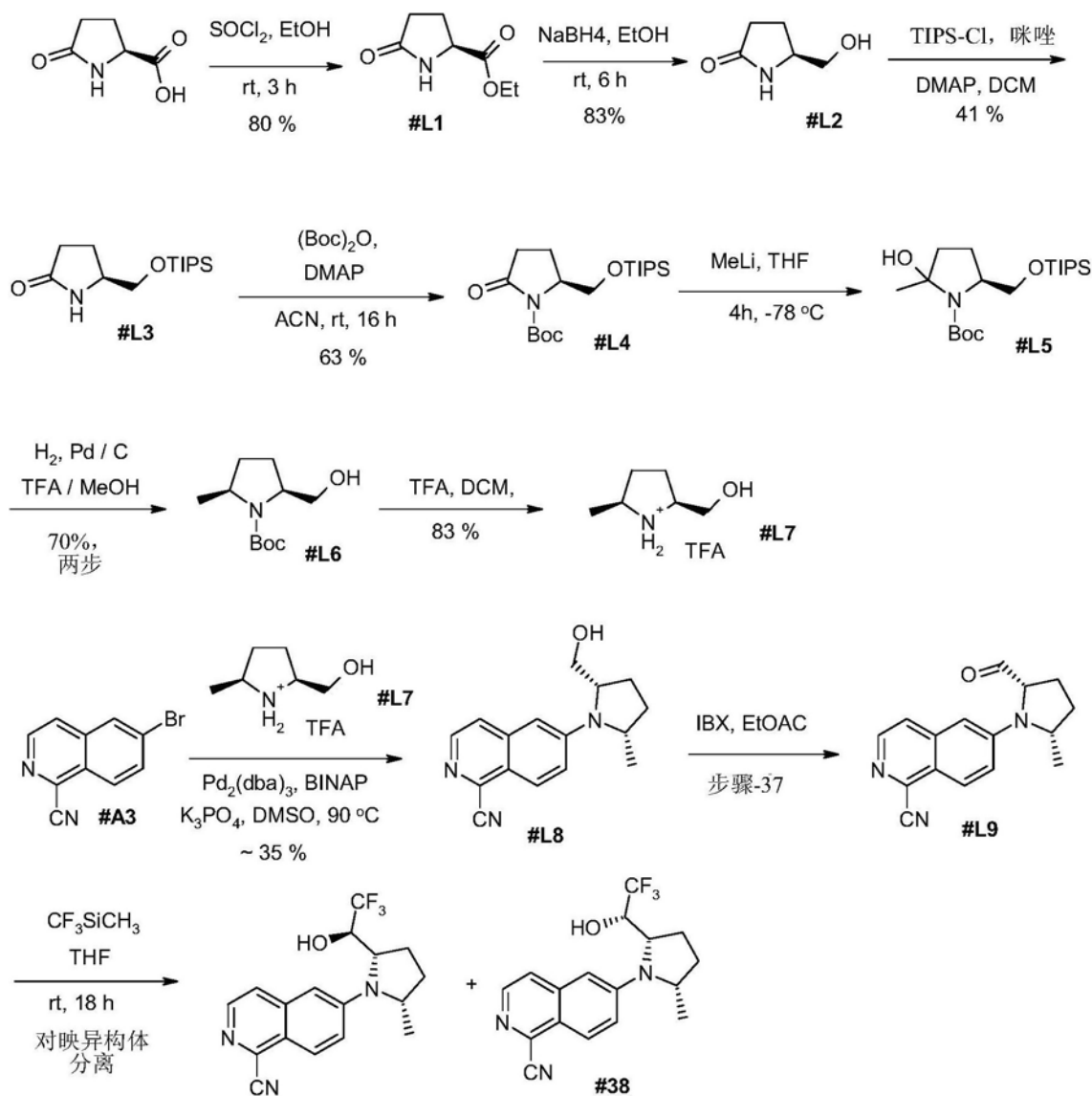
[0938] LCMS  $m/z=322.0$  (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.05 (m, 4H); 3.29-3.30 (m, 1H); 3.57 (m, 1H); 4.07-4.09 (m, 1H); 4.34 (s, 1H); 6.53 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H); 7.52 (dd,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H); 7.80 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H); 7.96 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H); 8.36 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H)。

[0939] 实施例37

[0940] 6-{(2S)-2-[(1R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基}异喹啉-1-腈(立体化学随意指定的)

[0941] LCMS  $m/z=322.0$  (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1.95-2.04 (m, 2H), 2.18-2.32 (m, 2H); 3.36-3.40 (m, 1H); 3.58-3.61 (m, 1H); 4.29-4.38 (m, 2H); 6.5 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H); 6.89 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H); 7.40-7.43 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H); 7.85 (d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H); 8.06 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ ; 1H); 8.38 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H)。

[0942]



[0943] 步骤1. 酯 (#L1) 的合成。在0℃下,向酸(20.0g, 155.0mmol)在乙醇(200mL)中的溶液添加亚硫酸氯(11.2mL, 154mmol)。使反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩以去除乙醇。将粗制残余物用DCM稀释,用NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液、水和盐水清洗。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩以得到呈黄色液体的#L1(19g, 80%)。R<sub>f</sub>:0.3,在100%EtOAc中(呈KMnO<sub>4</sub>活性)。

[0944] 步骤2. 醇 (#L2) 的合成。在0℃下,向#L1(12.0g, 76.0mmol)在乙醇(120mL)中的溶液分批添加NaBH<sub>4</sub>(1.7g, 45.0mmol)。使反应混合物在室温搅拌6小时。在反应完成之后,使用浓HCl淬灭混合物,并且过滤沉淀的固体。粗制化合物通过使用二氧化硅(100-200目)并用含8%甲醇的DCM洗脱的柱色谱法纯化以得到呈浅黄色稠厚液体的纯#L2(7.3g, 83%)。R<sub>f</sub>:0.1(在DCM中的20%MeOH,呈KMnO<sub>4</sub>活性)。

[0945] 步骤3. TIPS保护的醇 (#L3) 的合成。在0℃下,向#L2(10.0g, 87.0mmol)在DCM中的搅拌溶液添加咪唑(11.8g, 173.0mmol)和DMAP(3.1g, 26.0mmol),然后添加TIPS-Cl(27.8mL, 130.0mmol)。使混合物在室温搅拌16小时。在消耗原料之后,将混合物用冰水淬灭并且用EtOAc萃取。有机层用盐水清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以得到粗制产物,其通过使用含20%EtOAc的石油醚洗脱的硅胶(100-200目)上的柱色谱法纯化以得到呈浅黄色液体的纯#L3(10.0g, 31%)。R<sub>f</sub>:0.3(含50%EtOAc的石油醚,呈KMnO<sub>4</sub>活性)。

[0946] 步骤4. N-Boc TIPS保护的醇 (#L4) 的合成。在-30℃下,向#L3(5.0g, 18.0mmol)和DMAP(0.5g, 4.0mmol)在乙腈(40mL)中的搅拌溶液添加(Boc)<sub>2</sub>O(4.5mL, 20.5mmol)。将反应混合物搅拌30分钟,然后在室温继续搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到粗制产物,其通过使用10%EtOAc和石油醚的硅胶(100-200目)上的柱色谱法纯化以得到呈浅褐色液体的#H4(4.5g, 66%)。R<sub>f</sub>:0.6(30%EtOAc/石油醚,呈KMnO<sub>4</sub>活性)。

[0947] 步骤5. 甲基化N-Boc TIPS保护的醇 (#L5) 的合成。在-78℃下,向#L4(3.0g, 8.1mmol)在干燥THF(20mL)中的溶液滴加MeLi(在二乙胺中为3M, 2.6mL, 8.1mmol),并且搅拌在相同温度下持续4小时。将反应混合物用NH<sub>4</sub>Cl饱和水溶液淬灭,用EtOAc萃取,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩以得到呈浅褐色液体的#L5(3g, 96%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步。R<sub>f</sub>:0.2(含30%EtOAc的石油醚,呈KMnO<sub>4</sub>活性)。

[0948] 步骤6. N-Boc醇 (#H6) 的合成。将#L5(3.5g, 9.0mmol)和10%Pd/C(1.2g)在含10%三氟乙酸的甲醇(80mL)中的混合物在Parr设备中、在氢气氛下、以200psi、在室温振动24小时。将反应混合物经过Celite™垫过滤,用EtOAc清洗,并在减压下浓缩以得到粗制产物。起通过使用15%EtOAc/石油醚的硅胶(100-200目)上的柱色谱法纯化以得到呈黄色液体的#L6(2g, 60%)。R<sub>f</sub>:0.4(30%EtOAc:石油醚,呈KMnO<sub>4</sub>活性)。

[0949] 步骤7. 氨基醇三氟乙酸盐 (#L7) 的合成。在室温下,向#H6(1.0g, 4.6mmol)在DCM(10mL)中的溶液滴加三氟乙酸(10.0mL),并且将反应混合物搅拌2小时。将溶剂在减压下蒸发以得到残余物混合物,其与甲醇一起共蒸馏并在减压下浓缩以得到呈浅黄色液体的#L7(1g, 94%)。R<sub>f</sub>:0.2(在DCM中的20%甲醇,呈KMnO<sub>4</sub>活性)。

[0950] 步骤8. 产物 (#L8) 的合成。在氮气氛下,向6-溴异喹啉-1-腈(600.0mg, 2.57mmol)和#L7(1g, 4.1mmol)在DMSO(5mL)中的混合物添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(235.0mg, 0.25mmol)、BINAP(480.0mg, 0.77mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.9g, 9.0mmol)。将反应混合物加热至110℃,持续3小时。将反应混合物用EtOAc稀释,并且用水和盐水清洗。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩以得到粗制化

合物。粗制材料通过使用由含40%EtOAc的石油醚洗脱的硅胶(100-200目)的柱色谱法纯化以得到呈浅黄色固体的纯#L8(400mg, 58%)。R<sub>f</sub>:0.4(在石油醚中的50%EtOAc)。

[0951] LCMS m/z=268.2(M+1)。

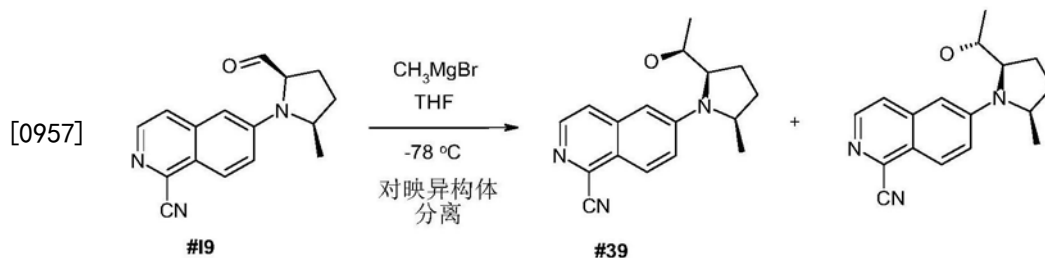
[0952] 步骤9. 醛(#L9)的合成。在室温下,向#L8(400mg, 1.45mmol)在EtOAc(10mL)中的搅拌溶液添加IBX(800.0mg, 2.9mmol)。将反应混合物加热到80℃,持续3小时。将混合物经过Celite™垫过滤,并用EtOAc清洗。滤液用NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以得到呈浅黄色固体的#L9(400mg, 粗制的)。该粗制化合物在没有进一步纯化的情况下用于下一步。R<sub>f</sub>:0.5(在石油醚中的50%EtOAc)。

[0953] 步骤10. 产物(#38)的合成。在-78℃下,向#L9(400mg, 1.5mmol)和CsF(1.2g, 8mmol)在THF(10mL)中的搅拌悬浮液非常缓慢地添加Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub>(300.0mg, 2.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以得到粗制非对映异构混合物。通过在硅胶(230-400目)上的柱色谱法以及使用含10%EtOAc的石油醚的洗脱而进行的纯化提供了呈浅褐色固体的羟基中心非对映异构体(75mg, 15%)。使用含20%EtOAc的石油醚的进一步洗脱得到呈灰色固体的羟基中心非对映异构体#38(60mg, 12%)。R<sub>f</sub>:0.6(羟基中心非对映异构体)和0.7(#38)(在石油醚中的50%EtOAc)。

[0954] 实施例38

[0955] 6-{(2S,5S)-2-甲基-5-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡咯烷-1-基}异喹啉-1-腈(立体化学随意指定的)

[0956] LCMS m/z=336.2(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ1.36(d, J=6.3Hz, 3H); 1.79-1.93(m, 3H); 2.27(s, 1H); 3.97-4.03(m, 2H); 4.29-4.26(m, 1H); 6.64(d, J=6.3Hz; 1H); 7.04(d, J=2.1Hz; 1H); 7.56(q, J=9.0Hz, 9.9Hz, 1H); 7.84(d, J=5.4Hz; 1H); 7.98(d, J=9Hz; 1H); 8.36(d, J=5.4Hz; 1H)。



[0958] 步骤1. 最终产物(#39)的合成。步骤1. 产物(#17)的合成。[125536-36-1, 4]。在-78℃下,向含#I9(0.30g, 1.1mmol)的干燥THF(8mL)添加甲基溴化镁(1.2mL, 1.2mmol)。将混合物升温至-30℃并且搅拌4小时。在原料消耗之后,将混合物用NH<sub>4</sub>Cl饱和水溶液淬灭并用EtOAc萃取。将有机层用盐水清洗,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。该粗制材料通过在硅胶(230-400目)上的柱色谱法纯化。使用含20%EtOAc的石油醚的洗脱得到呈浅褐色固体的(#39)(37mg, 11%)。使用含30%EtOAc的石油醚的进一步洗脱得到呈浅褐色固体的羟基中心非对映异构体(18mg, 5%)。R<sub>f</sub>:0.4(#39)和0.2(羟基中心非对映异构体)(在石油醚中的60%EtOAc)。

[0959] 实施例39

[0960] 6-{(2R,5R)-2-[(1S)-1-羟基乙基]-5-甲基吡咯烷-1-基}异喹啉-1-腈(立体化学

随意指定的)

[0961] LCMS  $m/z = 282.1 (M+1)$ 。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1.14 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 3H); 1.30 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 3H); 1.17-1.83 (m, 2H); 2.01-2.07 (m, 1H); 2.07-2.27 (m, 1H); 3.82-3.85 (m, 1H); 3.97-4.04 (m, 2H); 4.73 (d,  $J = 3.3\text{Hz}$ , 1H); 6.9 (d,  $J = 2.1\text{Hz}$ , 1H); 7.43 (m, 1H); 7.82 (d,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 1H); 7.96 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H); 8.30 (d,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 1H)。

[0962] 以下实施例使用2-溴-5-氰基萘替代1-氰基-6-溴异喹啉而制备:

[0963] 实施例40

[0964] 6-((2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基氨基)-1-萘甲腈

[0965] 实施例41

[0966] 6-((R)-2-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)氮杂环丁-1-基)-1-萘甲腈

[0967] 实施例42

[0968] 6-((S)-2-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)氮杂环丁-1-基)-1-萘甲腈

[0969] 实施例43

[0970] 6-(甲基((2R,3R)-4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基)氨基)-1-萘甲腈

[0971] 实施例44

[0972] 6-(甲基((2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基)氨基)-1-萘甲腈

[0973] 实施例45

[0974] 6-((R)-2-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)-1-萘甲腈

[0975] 实施例46

[0976] 6-((R)-2-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)-1-萘甲腈

[0977] 实施例47

[0978] 6-((2R,5R)-2-甲基-5-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈

[0979] 实施例48

[0980] 6-((2R,5R)-2-((R)-1-羟基乙基)-5-甲基吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈

[0981] 实施例49

[0982] 6-((R)-2-氧代-5-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈

[0983] 实施例50

[0984] 6-((S)-2-氧代-5-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈

[0985] 实施例51

[0986] 6-((R)-2-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈

[0987] 实施例52

[0988] 6-((R)-2-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈

[0989] 实施例53

[0990] 6-((S)-2-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈

[0991] 实施例54

[0992] 6-((S)-2-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈

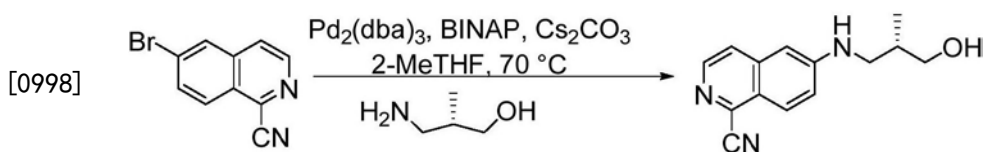
[0993] 实施例55

[0994] 6-((2S,5S)-2-甲基-5-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈

[0995] 实施例56

[0996] 6-((2R,5R)-2-((S)-1-羟基乙基)-5-甲基吡咯烷-1-基)-1-萘甲腈

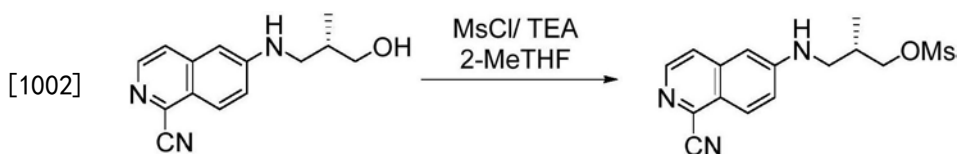
[0997] 实施例57



[0999] 操作:

[1000] 向装备有机械搅拌器、回流冷凝器和具有加热罩的热电偶的2L的3颈圆底烧瓶放入2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)(10mL/g;8.15mol;817mL;702g),然后放入外消旋-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(BINAP)(0.04当量(摩尔);14.0mmol;8.74g)和双(二亚苄基丙酮)钯( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ )(0.04当量(摩尔);14.0mmol;8.07g)。将混合物通过抽真空并用氮气再填充三次而脱气,然后加热到75°C,持续15分钟,并冷却至环境温度。在单独的烧瓶中,将(S)-3-氨基-2-methylpropan-1-ol(1.60当量;561mmol;50.0g,使用文献方法而制备,例如1983年9月21日公开的EP-A-0,089,139中所公开的)溶解在2-甲基四氢呋喃(5mL/g;4.08mol;409mL;351g)中,并通过抽真空并用氮气再填充三次而脱气。向包含催化剂的罐中以单份添加6-(溴异喹啉-1-基)(1.00当量;351mmol;81.75g)和碳酸铯(1.6当量(摩尔);561mmol;185g),然后经由额外的漏斗添加氨基醇的溶液。将反应混合物再次通过抽真空并用氮气再填充三次而脱气。将反应加热至70°C,持续3小时。将反应冷却至环境温度并且经过Celite垫过滤。将烧瓶的内容物用三个100mL份的2-甲基四氢呋喃冲洗掉。将滤液在氮气下转移到装备有热电偶和机械搅拌器的2L圆底烧瓶中。装填硅胶(Silicylate SiliaMet®Thiol)(0.4g/g-纯-LR;544mmol;32.7g)并且将烧瓶在40°C搅拌过夜。在第二天早晨,将反应冷却至<30°C并再次经过Celite过滤。将垫用100mL的2-甲基四氢呋喃清洗(或直至没有黄颜色存留在滤液中)将滤液放置在装备有磁力搅拌棒、蒸馏头(具有冷凝器和接收烧瓶)和热电偶的3L圆底烧瓶中。将混合物加热至60°C并放置在真空(~450-500mbar)下以蒸馏出总计1.3L的2-甲基四氢呋喃。添加500mL甲苯以沉淀期望的产物。将加热罩移除并且使反应达到环境温度。将混合物在环境温度搅拌1小时,然后通过烧结玻璃漏斗上的真空过滤来收集固体。将滤饼在真空下于漏斗上干燥过夜。在第二天早晨,将固体转移至琥珀色瓶中并称重(71.9g;298mmol)。该产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步。

[1001] 实施例58

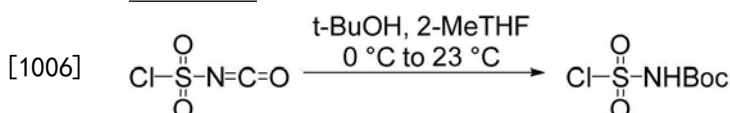


[1003] 操作:

[1004] 在装备有温度探针和顶置搅拌的1L反应器中添加实施例1的产物(20.0g;1.00当量;82.9mmol)和2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)(30mL/g-纯-LR;5.98mol;600mL;515g)。将反应混合物温和地升温至40°C以实现部分溶解。将反应冷却至0°C。一旦反应达到0°C,经由注射器以单份添加甲磺酰氯(MsCl)(1.4当量(摩尔);116mmol;8.98mL;13.3g),然后立即滴加三乙胺(TEA)(1.4当量(摩尔);116mmol;16.2mL;11.7g),历时15分钟。将反应混合物在0°C再搅拌30分钟,然后升温至23°C,持续60分钟。产物(26.47g;1.00当量;82.88mmol;26.47g;

100%假定产率)然后在没有纯化的情况下用于磺酰化反应。

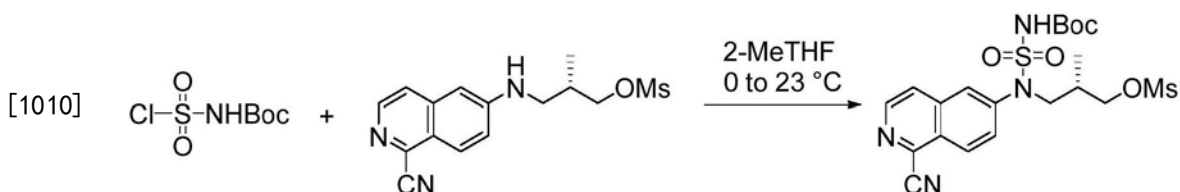
[1005] 实施例59



[1007] 操作:

[1008] 在0°C下,向叔丁醇(t-BuOH)(1当量(摩尔);116mmol;11.0mL;8.60g)在2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)(1M;1.16mol;116mL;99.6g)中的溶液滴加氯磺酰基异氰酸酯(116mmol;1.00当量;10.1mL;16.4g)。将均匀的溶液在环境温度搅拌30分钟,然后直接用于磺酰化反应。

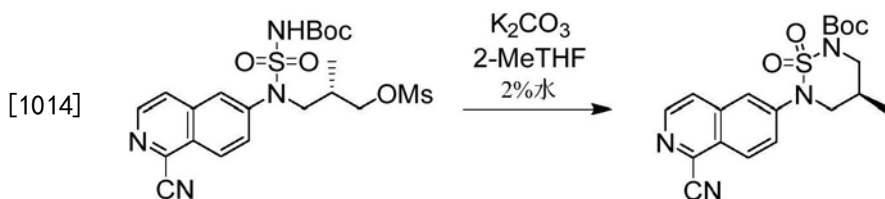
[1009] 实施例60



[1011] 磺酰化反应操作:

[1012] 在0°C下,将实施例3的产物(1.4当量(摩尔);116mmol;116g)在2-甲基四氢呋喃中的先前制备的溶液添加到实施例2的产物(1.00当量;82.89mmol;26.5g)的悬浮液。将混合物升温至环境温度,历时30分钟。HPLC分析显示反应完成。将反应用10%碳酸钠溶液(2当量(摩尔);165mmol;101mL;117g)和水(以溶解盐)(5L/kg;7.35mol;132mL;132g)淬灭。将顶部有机层去除并且经过过滤器上的碳塞(Darco G60)(0.5g/g)。观察到颜色的显著改进(深橙色至黄色)。将溶液浓缩至10的总体积,并且在没有纯化的情况下用于下一步。

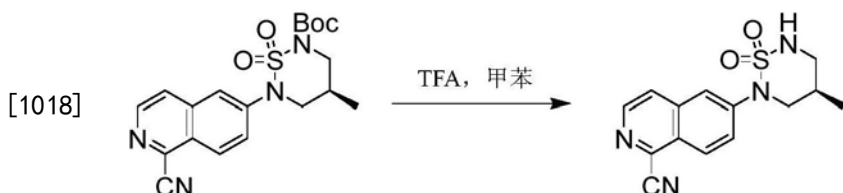
[1013] 实施例61



[1015] 操作:

[1016] 将实施例4的产物(1.00当量;82.9mmol;41.3g)在2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)(10mL/g;4.12mol;413mL;355g)中的溶液放置在装备有顶置搅拌器和温度探针的1L反应器中。接下来,添加碳酸钾(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)(325目)(6当量(摩尔);497mmol;69.4g)和水(0.0L/100-g-大部分-LR;459mmol;8.26mL;8.26g),并且将混合物加热至40°C(外壳温度)并搅拌过夜。将反应冷却至环境温度并且添加水(4L/kg-纯-LR;9.17mol;165mL;165g)。将双相反应在23°C搅拌1小时。将水层萃取并去除。将有机层经过一次性过滤器中的碳塞(Darco G60)(0.5g/g-纯-LR;20.7g)。将2-甲基四氢呋喃溶液经由恒定的去除和替换蒸馏而转换成10体积的甲苯溶液,直至不超过1%的2-甲基四氢呋喃。将反应混合物(1.00当量;82.9mmol;33.4g;100%假定产率)的甲苯溶液在没有进一步纯化的情况下原样用于下一步。

[1017] 实施例62



[1019] 操作:

[1020] 向1L反应器(在氮气下并装备有顶置过滤搅拌和温度探针)添加甲苯溶液(10mL/g-纯-LR;3.00mol;317mL;276g)形式的实施例5的产物(1.00当量;78.7mmol;33.4g)。接下来,历时1小时,向反应添加三氟乙酸(TFA)(10当量(摩尔);787mmol;59.5mL;89.8g),保持内部温度低于30℃。将深红色混合物搅拌1小时。将反应在23℃通过添加碳酸钠(5当量(当量);394mmol;240mL;278g)而淬灭。将反应缓慢淬灭,历时1小时,以形成产物的TFA盐。一旦装填完成,将混合物冷却至0℃,保持1小时并过滤。在第二天早晨,将固体产物(6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈,以其游离碱形式)称重(0.89当量;70.0mmol;21.2g;89.0%产率),并且在没有进一步纯化的情况下用于下一步。

[1021] 实施例63

[1022] 如下制备结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈(形式(1))游离碱。

[1023] 在1L的3-颈圆底烧瓶中添加6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈游离碱(1.00当量;70.0mmol;21.2g)、磁力搅拌棒和丙酮(40mL/g;11.5mol;847mL;669g)。将混合物加热至回流(约57℃)并搅拌1小时。将混合物通过常压蒸馏(加热罩设定为65℃)浓缩,并且将40mL丙酮收集入量筒中。接下来,历时1小时,装填水(25mL/g;29.4mol;530mL;530g)。将混合物在环境温度下搅拌60分钟,然后以1℃/min冷却至0℃,持续1小时。将固体通过在一次性漏斗中过滤而收集。将结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈(形式(1),0.88当量;61.9mmol;18.7g;88.3%产率)在真空下于40℃干燥过夜。在结晶之后的典型纯度为98%。

[1024] 实施例64

[1025] 使用装备有Cu辐射源的Bruker AXS D8ADVANCE衍射仪采集结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈的粉末X射线衍射图谱,然后如上文阐述的那样处理。结果示于图1中并且在以下表1中总结。

[1026] 表1-结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈游离碱(形式(1))的PXRD峰列表

[1027]

角度 $2\theta$ ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )	强度%*
7.8	54
10.9	69
15.2	22
15.6	17
16.8	30
17.1	92
17.3	100

18.5	82
20.1	65
21.8	23
22.8	40
23.0	76
23.4	26
24.3	44
27.7	17
28.1	24
29.0	23
29.6	15
30.0	10
31.4	13
39.5	10

[1028] \*相对强度可以根据样品取向、晶体尺寸和/或形态而变化。

[1029] 实施例65

[1030] 使用连接于FT-IR工作台、装备有1064nm Nd:YVO<sub>4</sub>激光器和液氮冷却的锗检测器的Nicolet NXR FT-拉曼附件,根据上文阐述的实验细节和数据处理细节收集结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈(形式(1))的拉曼光谱。结果示于图2中并且在以下表2中总结。

[1031] 表2-结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈游离碱(形式(1))的拉曼光谱峰列表

[1032]

位置 (cm <sup>-1</sup> )	强度 (W=弱, M=中等, S=强)
207	M
667	W
708	S
795	M
1496	W
1555	M
1575	W
1624	W
2230	S
3067	M
3077	W
3095	W
3116	W
3265	W

[1033] 实施例66

[1034] 在25℃下,使用位于Varian VNMR 400MHz (1H频率) NMR分光仪中的Varian 4mm CPMAS探针,根据上文所阐述的实验细节和数据处理细节收集结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈(形式(1))的固态NMR(ssNMR)光谱。结果示于图3中并且在以下表3中总结。

[1035] 表3-结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈游离碱(形式(1))的固态NMR(ssNMR)峰列表

<sup>13</sup> C 化学位移[ppm]	
	15.3
	32.3
[1036]	49.6
	59.1
	116.4
	118.0
	124.7
	124.9
	126.5
	128.1
[1037]	128.6
	134.4
	136.6
	143.2
	144.4

[1038] 实施例67-即释片剂

[1039] 如所示那样制备包含结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈(形式(1))的即释片剂制剂。可以使用三种不同浓度的活性成分(A)制备片剂。

[1040]

成分	片剂 1 (1 mgA 剂量)		片剂 2 (5 mgA 剂量)		片剂 3 (25 mgA 剂量)	
	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w
活性剂(SARM) <sup>1</sup>	1	1%	5	5%	25	5%
微晶纤维素, NF <sup>2</sup>	63.3	63%	60.7	61%	303.5	61%
乳糖一水合物, NF <sup>3</sup>	31.7	32%	30.3	30%	151.5	30%
淀粉羟乙酸钠, NF <sup>4</sup>	3	3%	3	3%	15	3%
硬脂酸镁, NF <sup>5</sup>	1	1%	1	1%	5	1%
总计	100	100%	100	100%	500	100%
<sup>1</sup> 假设 100%纯度并且没有盐形式。当需要效能调节时, 可以调节微晶纤维素和乳糖一水合物的量						
<sup>2</sup> Avicel PH102, FMC Corporation						
<sup>3</sup> Fast Flo, Foremost Farms						
<sup>4</sup> Explotab, Penwest Pharmaceuticals						
<sup>5</sup> 源自植物; Malinkrodt						

[1041] 可以使用直接压制或者湿法造粒过程或干法造粒过程制备片剂制剂。或者, 该制剂可以用于填充硬壳胶囊或其他剂型。

[1042] 在此情况下, 直接压制可以用于制造片剂, 并且标准掺和-研磨-掺和过程可以用于制备掺和物。例如, 首先会向容器添加除了硬脂酸镁之外的所有成分。然后将材料混合, 直至完全掺和。然后, 会使材料经过磨。然后再次会将材料混合, 直至完全掺和。然后会向混合物添加硬脂酸镁并再次混合。最后, 然后将所得的混合物压制成片剂。

[1043] 实施例68-即释片剂制剂

[1044] 如所示那样制备包含结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈(形式(1))的即释片剂制剂。可以使用三种不同浓度的活性成分(A)制备片剂。

[1045]

成分	片剂 1 (1 mgA 剂量)		片剂 2 (5 mgA 剂量)		片剂 3 (25 mgA 剂量)	
	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w
活性剂(SARM) <sup>1</sup>	1	1%	5	5%	25	5%
微晶纤维素, NF <sup>2</sup>	47.5	48%	45.5	46%	227.5	46%
乳糖一水合物, NF <sup>3</sup>	47.5	48%	45.5	46%	227.5	46%
淀粉羟乙酸钠, NF <sup>4</sup>	3	3%	3	3%	15	3%
硬脂酸镁, NF <sup>5</sup>	1	1%	1	1%	5	1%
总计	100	100%	100	100%	500	100%
<sup>1</sup> 假设 100%纯度并且没有盐形式。当需要效能调节时, 可以调节微晶纤维素和乳糖一水合物的量						
<sup>2</sup> Avicel PH102, FMC Corporation						
<sup>3</sup> Fast Flo, Foremost Farms						
<sup>4</sup> Explotab, Penwest Pharmaceuticals						
<sup>5</sup> 源自植物; Malinkrodt						

[1046] 包含所示的成分的片剂可以通过实施例67中所述的直接压制方法而制备。或者, 该制剂可以用于填充硬壳胶囊, 或使用湿法造粒过程或干法造粒过程制片。

[1047] 实施例69-即释片剂制剂

[1048] 如所示那样制备包含结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈(形式(1))的即释片剂制剂。可以使用三种不同浓度的活性成分(A)制备片剂。

[1049]

成分	片剂 1 (1 mgA 剂量)		片剂 2 (5 mgA 剂量)		片剂 3 (25 mgA 剂量)	
	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w
活性剂(SARM) <sup>1</sup>	1	1%	5	5%	25	5%
微晶纤维素, NF <sup>2</sup>	63.3	63%	60.7	61%	303.5	61%
无水磷酸氢钙, NF <sup>3</sup>	31.7	32%	30.3	30%	151.5	30%
淀粉羟乙酸钠, NF <sup>4</sup>	3	3%	3	3%	15	3%
硬脂酸镁, NF <sup>5</sup>	1	1%	1	1%	5	1%
总计	100	100%	100	100%	500	100%
<sup>1</sup> 假设 100%纯度并且没有盐形式。当需要效能调节时, 可以调节微晶纤维素和乳糖一水合物的量						
<sup>2</sup> Avicel PH102, FMC Corporation						
<sup>3</sup> A-tab, Rhodia Incorporated						
<sup>4</sup> Explotab, Penwest Pharmaceuticals						
<sup>5</sup> 源自植物; Malinkrodt						

[1050] 包含所示的成分的片剂可以通过实施例67中所述的直接压制方法而制备。或者, 该制剂可以用于填充硬壳胶囊, 或使用湿法造粒过程或干法造粒过程制片。

[1051] 实施例70-即释片剂制剂

[1052] 如所示那样制备包含结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈(形式(1))的即释片剂制剂。可以使用三种不同浓度的活性成分(A)制备片剂。

[1053]

成分	片剂 1 (1 mgA 剂量)		片剂 2 (5 mgA 剂量)		片剂 3 (25 mgA 剂量)	
	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w	mg/片	%w/w
活性剂(SARM) <sup>1</sup>	1	1%	5	5%	25	5%
微晶纤维素, NF <sup>2</sup>	47.5	48%	45.5	46%	227.5	46%
无水磷酸氢钙, NF <sup>3</sup>	47.5	48%	45.5	46%	227.5	46%
淀粉羟乙酸钠, NF <sup>4</sup>	3	3%	3	3%	15	3%
硬脂酸镁, NF <sup>5</sup>	1	1%	1	1%	5	1%
总计	100	100%	100	100%	500	100%
<sup>1</sup> 假设 100%纯度并且没有盐形式。当需要效能调节时, 可以调节微晶纤维素和乳糖一水合物的量						

[1054]

<sup>2</sup> Avicel PH102, FMC Corporation
<sup>3</sup> A-tab, Rhodia Incorporated
<sup>4</sup> Explotab, Penwest Pharmaceuticals
<sup>5</sup> 源自植物; Malinkrodt

[1055] 包含所示的成分的片剂可以通过实施例67中所述的直接压制方法而制备。或者，该制剂可以用于填充硬壳胶囊，或使用湿法造粒过程或干法造粒过程制片。

[1056] 本文公开的表征数据确证了6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈游离碱形式(1)材料的结晶性质，由此，其是药学开发的有用形式。例如，结晶材料通常被认为是药物制备的有利形式，因为例如它们更容易纯化，可以以更高的产率制备，具有改善的过滤和干燥特性，以及具有改善的流动和处理特性。结晶6-[(4R)-4-甲基-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基]异喹啉-1-腈形式(1)还表现出使其可用于药物产品制备的物理化学性质(例如其热稳定性)以及由高DSC熔点和DSC曲线证明的不吸湿特性。

[1057] 雄激素受体介导的转录测定概述

[1058] 将CV-1细胞(美国组织培养保藏中心, cat#CCL-70)在生长培养基中扩展，并且在具有含全长人雄激素受体(AR) cDNA的pcDNA3表达载体和含人雄激素反应元件(ARE)-荧光素酶cDNA的pGL3载体(均来自Invitrogen)的T225cm<sup>2</sup>烧瓶中暂时转染。将比例为1:3的DNA(μg)和脂质体(μl)与细胞在总体积55mL的基础培养基中一起孵育4小时。通过胰蛋白酶消化收获细胞，并以430万个细胞/mL的浓度冷冻(frozen back)(-150°C cryomed)。

[1059] 在测定当天，将冷冻的细胞解冻，并且再悬浮于再悬浮培养基中，并且以40,000个细胞/孔(以100μL体积)涂覆在96孔白板中，并且在37°C、5%CO<sub>2</sub>下孵育至少4小时。在孵育之后，使用待筛选的化合物处理细胞。将化合物的10mM原液在100%DMSO中连续稀释(1:10)，然后是在测定培养基中的另外的1:100稀释。将这些稀释系列添加到细胞板，产生另外的1:10稀释和0.1%的最终%DMSO。载体对照孔也包含这种DMSO稀释物，并且正对照孔包含作为AR激动剂的二羟基睾酮(DHT)，在0.1%DMSO中的最终浓度为0.3nM。将细胞在37°C和5%CO<sub>2</sub>下孵育16-18小时。然后，移除培养基，并且在室温下，将细胞溶解在20μL的细胞溶解试剂，持续5分钟。向每一孔添加50μL荧光素酶试剂，并历时5秒测量发光。使用以下示出的公式计算每一化合物的EC<sub>50</sub>。

[1060] 公式

[1061] 由产生S形曲线的浓度系列图计算EC<sub>50</sub>(半最大有效浓度)。Xlfit软件用于绘制%效率对浓度的最佳拟合并用于计算EC<sub>50</sub>。使用该方案，产生了标题化合物1-39的下表中阐述的结果。获得的EC<sub>50</sub>值表明如本文所定义的式1、式2和式3的化合物在调节雄激素受体(在受SARM影响的许多疾病中的关键特征)方面具有活性。

[1062] 在雄激素受体介导的转录测定中使用的药盒材料包括以下：

[1063] 生长培养基-DMEM/高葡萄糖-10%FBS:500ml 酚红DMEM/高葡萄糖(Gibco, Grand Island NY, cat#10569-010)、10%非热灭活的胎牛血清(FBS)(Atlanta Biologicals, Norcross GA, cat#S-12450)、1%非必需氨基酸(Gibco, cat#11140-050)、1%青霉素-链霉素(Gibco, cat#15140-122)

[1064] 基础培养基-酚红游离DMEM/高葡萄糖 (Gibco, cat#31053-028) +1% 丙酮酸钠 (Gibco, cat#11360-070)、1% 非必需氨基酸 (Gibco, cat#11140-050)、1% GlutaMAX-I (Gibco, cat#35050-061)

[1065] 再悬浮培养基-基础培养基+1%青霉素-链霉素 (Gibco, cat#15140-122)

[1066] 测定培养基-基础培养基+5%炭处理的FBS (HyClone, Logan Utah, Cat#SH30068) + 1%青霉素-链霉素 (Gibco, cat#15140-122)

[1067] 细胞溶解试剂-Promega, Cat#PAE1531

[1068] 荧光素酶试剂-Promega, Cat#PAE1483

[1069] 表1. 来自雄激素受体介导的转录测定的化合物1-22的EC<sub>50</sub>值

化合物#	EC <sub>50</sub> , nM
<b>1</b>	15
<b>2</b>	18
<b>3</b>	79
<b>4</b>	22
<b>5</b>	5

[1070]

[1071]	<b>6</b>	10
	<b>7</b>	22
	<b>8</b>	271
	<b>9</b>	4
	<b>10</b>	0.4
	<b>11</b>	687
	<b>12</b>	217
	<b>13</b>	0.7
	<b>14</b>	22
	<b>15</b>	195
	<b>16</b>	262
	<b>17</b>	16
	<b>18</b>	20
	<b>19</b>	177
<b>20</b>	8	
<b>21</b>	8	
<b>22</b>	569	

[1072] 表2. 来自雄激素受体介导的转录测定的化合物23-39的EC<sub>50</sub>值

	<b>化合物#</b>	<b>EC<sub>50</sub>, nM</b>
[1073]	<b>23</b>	5.1
	<b>24</b>	9.6
	<b>24</b>	383.2
	<b>26</b>	0.1
	<b>27</b>	12.9
	<b>28</b>	61.5
	<b>29</b>	0.02
	<b>30</b>	0.1
	<b>31</b>	473.9
	<b>32</b>	84.3

[1074]	<b>33</b>	231.3
	<b>34</b>	0.1
	<b>35</b>	7.4
	<b>36</b>	120.2
	<b>37</b>	9.1
	<b>38</b>	187.0
	<b>39</b>	37.3

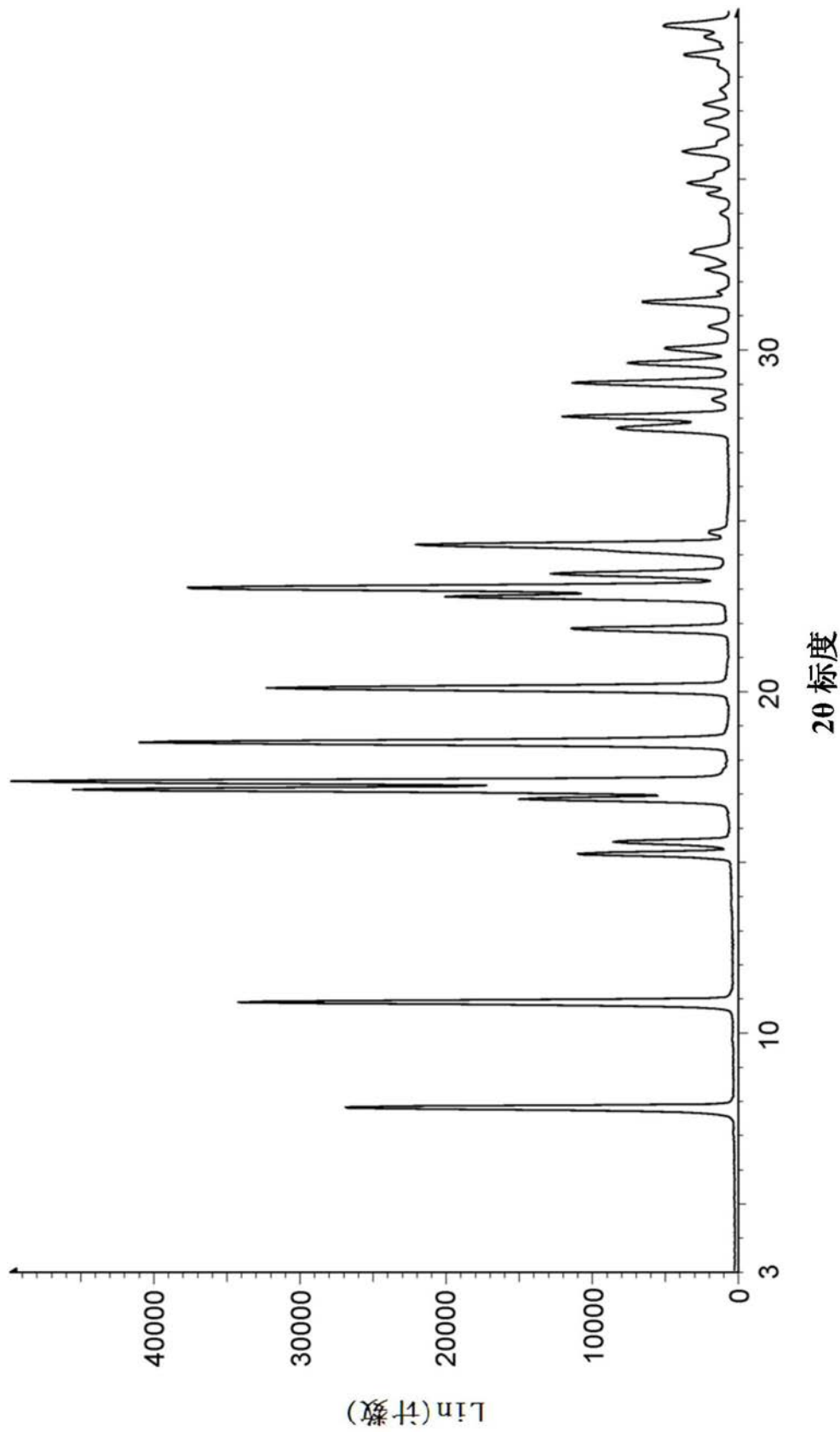


图1

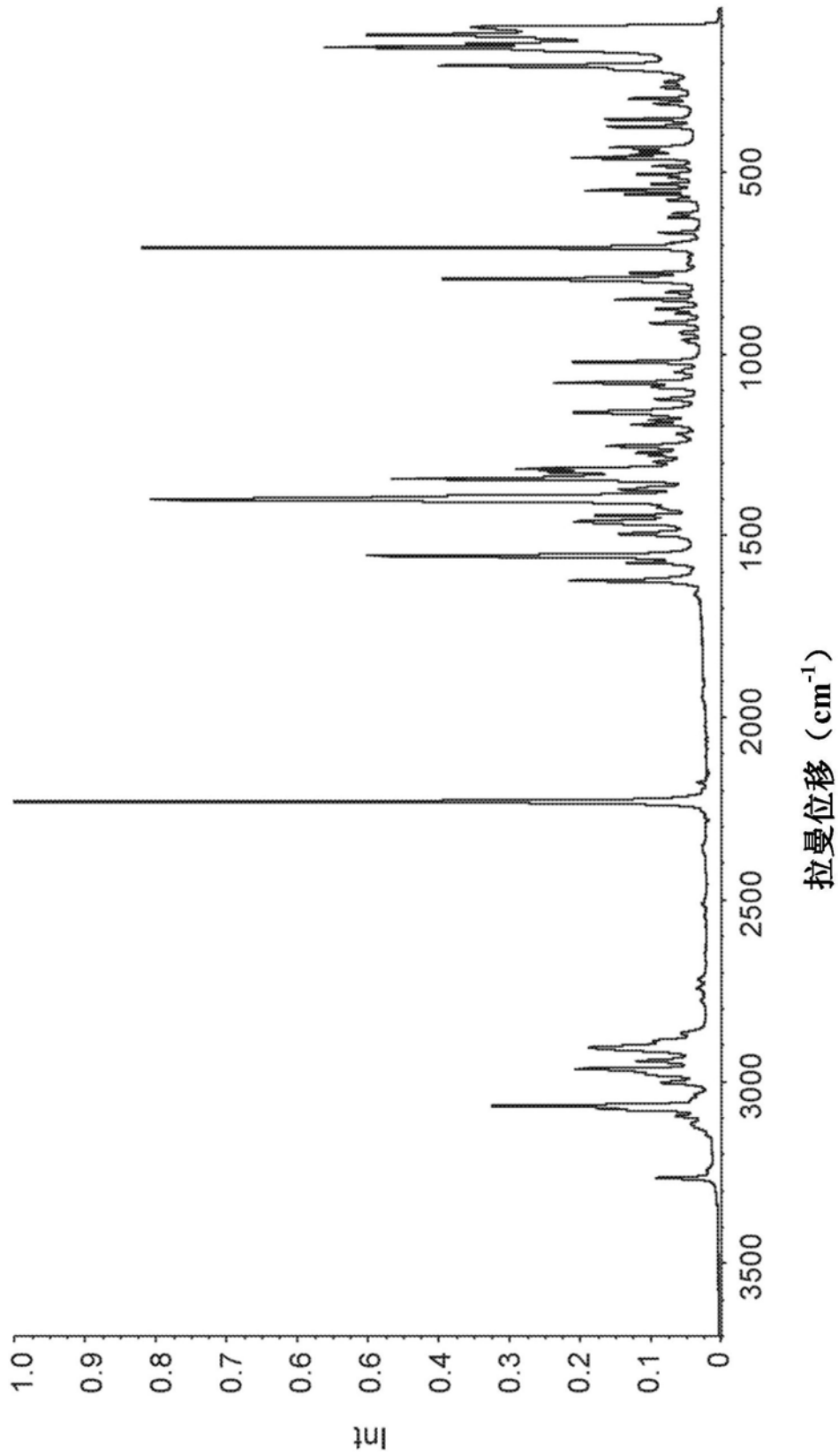


图2

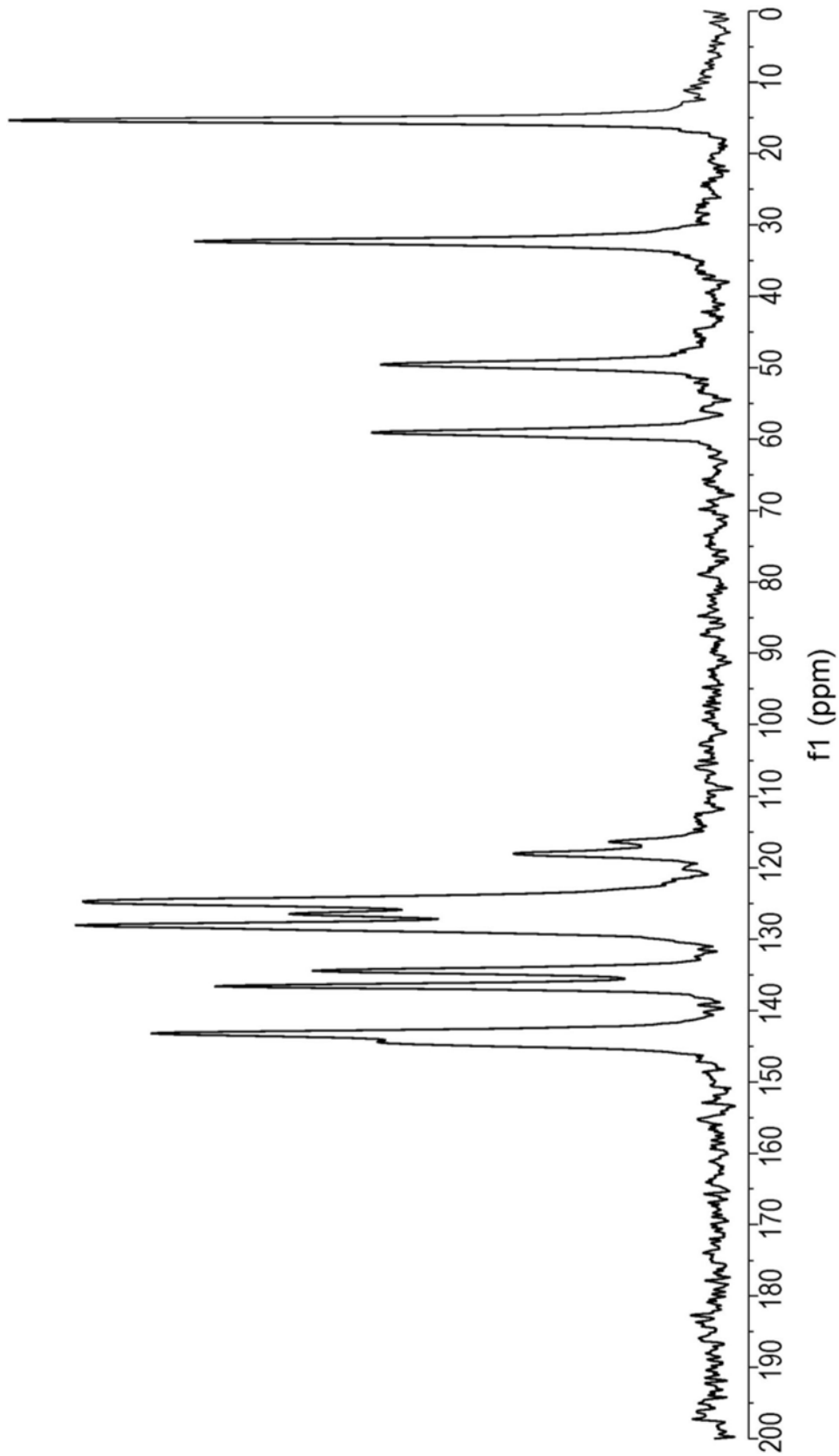


图3

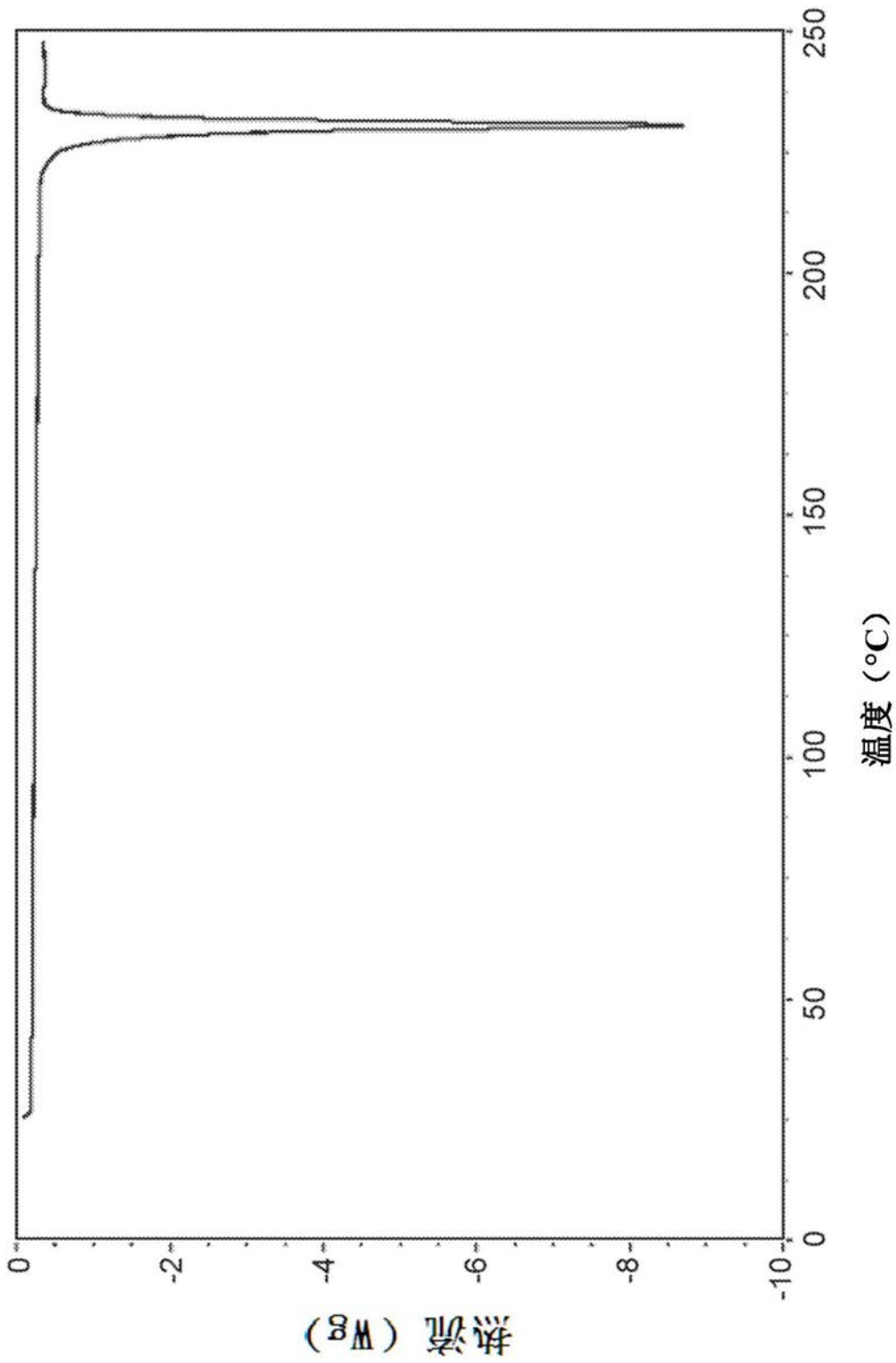


图4