



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20100067 A2

HR P20100067 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP:

C07C 255/60 (2006.01)
A61K 31/32 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

(21) Broj prijave u HR: P20100067A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 05.02.2010.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2010.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US03/003447
Datum podnošenja međunarodne prijave: 06.02.2003.

(87) Broj međunarodne objave: WO 03/065992
Datum međunarodne objave: 14.08.2003.

(31) Broj prve prijave: 60/354,300
60/362,997

(32) Datum podnošenja prve prijave: 07.02.2002.
11.03.2002.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
US

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: P20040793A 01.09.2004.

(71) Podnositelj prijave:

**University of Tennessee Research Foundation, 211 Conference Center
Bldg., 600 Henley Street, 37996 Knoxville, TN, US**

(72) Izumitelj:

Mitchell, S. Steiner, 8894 Silver Bark Drive, Germantown, 38138 TN, US
Karen A. Veverka, 669 Featherwind Cove, S., Cordova, 38018 TN, US
Duane, D. Miller, 8706 Maple Creek Cove, Germantown, 38139 TN, US
James T. Dalton, 2706 Wellesley Drive, Upper Arlington, 43221 OH, US
Wenqing Gao, 991 Manor Lane, Apt. F, Columbus, 43221 OH, US

(74) Zastupnik:

Odvjetničko društvo Vukmir i suradnici, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

**LIJEČENJE BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE SELEKTIVNIM MODULATORIMA
ANDROGENIH RECEPTORA**

(57) Sažetak: Ovaj izum daje metodu za liječenje, prevenciju, supresiju, inhibiciju ili smanjivanje incidencije benigne hiperplazije prostate kod muškog subjekta, davanjem subjektu selektivnog modulatora androgenog receptora (Selective Androgen Receptor Modulator, SARM) i/ili njegovog analoga, derivata, izomera, metabolita, farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutskog produkta, hidrata, N-oksida ili bilo koje njihove kombinacije, kako je ovdje opisano. Ovaj izum također daje metodu za liječenje subjekta koji pati od gubljenja dlaka, koja se metoda sastoji od koraka davanja subjektu terapijski učinkovite količine inhibitora enzima 5- α reduktaze tipa 1 i/ili tipa 2, u čemu je navedeni inhibitor selektivni modulator androgenog receptora (SARM) i/ili njegov analog, derivat, izomer, metabolit, farmaceutski prihvatljiva sol, farmaceutski produkt, hidrat, N-oksid, ili bilo koja njihova kombinacija, kako je ovdje opisano. Ovaj izum također daje metodu inhibiranja enzima 5- α reduktaze tipa 1 i/ili tipa 2, koja se sastoji od dovođenja u kontakt tog enzima 5- α reduktaze s učinkovitom inhibicijskom količinom selektivnog modulatora androgenog receptora (SARM) i/ili njegovog analoga, derivata, izomera, metabolita, farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutskog produkta, hidrata, N-oksida ili bilo koje njihove kombinacije, kako je ovdje opisano.

HR P20100067 A2

5 OPIS IZUMA

Područje izuma

Ovaj se izum odnosi na prevenciju i/ili liječenje benigne hiperplazije prostate (Benign Prostate Hyperplasia, BPH). Osobito, ovaj se izum odnosi na liječenje, prevenciju, supresiju, inhibiciju ili smanjivanje benigne hiperplazije prostate kod muškog subjekta, koji pati od benigne hiperplazije prostate, što sadrži davanje navedenom subjektu selektivnog modulatora androgenog receptora (Selective Androgen Receptor Modulator) i/ili njegovog analoga, derivata, izomera, metabolita, farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutskog produkta, hidrata, N-oksida ili njihove smjese.

15 **Stanje tehnike**

Benigna hiperplazija prostate (BPH) je nemaligno povećanje žlijezde prostate. BPH je najčešća nemaligna proliferativna abnormalnost koja se nalazi u bilo kojem unutarnjem organu i glavni je uzročnik smrtnosti odraslih muškaraca. Početni razvoj BPH počinje već rano, u dobi od 30 do 40 godina i raširenost je približno 10% za tu dobnu skupinu. S uznapredovalom dobi, raširenost BPH progresivno raste. BPH se pojavljuje kod preko 75% muškaraca preko 50 godina starosti, dostižući 88% raširenosti u devetoj dekadi. Predviđa se, da općenito starenje stanovništva Sjedinjenih država, kao i očekivanja produženja života, doprinose kontinuiranom rastu broja ljudi koji pate od BPH.

BPH često rezultira postepenim stezanjem dijela uretera koji preprečuje prostatu (prostatičnu uretru). Ovo izaziva da pacijenti trpe od učestalog tjeranja da uriniraju zbog nepotpunog pražnjenja mjehura i osjećanja pečenja ili slične neugodnosti za vrijeme uriniranja. Smetnja urinarnom toku može također dovesti do općeg gubitka kontrole nad uriniranjem, uključujući težak početak uriniranja kada se to želi, kao i poteškoću retencije mokraće, zbog opstrukcije ispusta iz mjehura i nemogućnosti kontrole urinarne kontinencije radi ostatnog urina, stanja poznatog kao prelijevajuća urinarna inkontinencija.

Postoje dvije komponente BPH. Prva komponenta je zbog povećanja žlijezde prostate, koja može rezultirati pritiskom na uretru i opstrukcijom protoka urina iz mjehura. Druga komponenta je zbog povećanog tonusa glatkih mišića vrata mjehura i same prostate, koji interferira s pražnjenjem mjehura i regulira se $\alpha 1$ adrenergičkim receptorima (Andrenergic receptors, $\alpha 1$ -Ars).

Testosteron androgena i dihidrotestosteron (DHT) su pridonoseći faktori u stvaranju BPH u prostati. Testosteron se pretvara pomoću 5- α -reduktaze (5 α -reductaze) u DHT, koji je oko pet puta potentniji od testosterona zbog svojeg većeg afiniteta vezivanja na androgeni receptor. DHT se veže na citoplazmatske receptore u prostati, gdje on inicira sintezu RNA i DNA. Ovo djelovanje, po redu, inducira sintezu proteina i abnormalni rast prostate. Postoje dvije izoforme 5- α reduktaze u sisavcima, osobito ljudima. Izoenzim tipa 1, koji je visoko izražen u jetri i koži, ima manji afinitet za testosteron i ponaša se sličnije kataboličkom reagensu. Suprotno, izoenzim tipa 2, koji je uglavnom izražen u androgenim ciljnim tkivima, ima veći afinitet za testosteron i pojačava androgene efekte testosterona, pretvarajući ga u DHT.

Deprivacija androgena može smanjiti opstruktivne simptome BPH. Štoviše, najnoviji klinički podaci indiciraju da inhibicija 5 α -reduktaze poništava simptome BPH u muškarcima (Strauch, G. et al., Eur. Urol. Vol. 26, str. 247-252 (1994); Rhodes, L. et al., Prostate, Vol. 22, str 43-51 (1993). Nadalje, čini se da je aktivnost 5 α -reduktaze veća u stanicama dobivenim iz tkiva BPH, nego iz normalnog tkiva prostate. (Bone, K., The European Journal of Herbal Medicine, Vol. 4(1), str. 15-24 (1998)).

Saznanje kako 5 α -reduktaza regulira rast prostate rezultiralo je iz razvoja lijekova, kao što je selektivni inhibitor 5 α -reduktaze tipa 2, finasterid, za uporabu u kontroli simptoma BPH i sprječavanju urinarne retencije. Finasterid (PROSCAR) blokira pretvaranje testosterona u DHT i pronađeno je da smanjuje veličinu prostate, dovodeći do povećanja vršnog urinarnog protoka i smanjivanja simptoma (Strauch et al. 1994; Rhodes et al. 1993; Russel et al. (1994), *Annu. Biochem.* 63: 25-61).

Pacijenti s dijagnozom BPH općenito imaju nekoliko opcija za liječenje, uključujući oprezno čekanje, kiruršku intervenciju, prostatektomiju pomoću lasera, termalne terapije i terapiju lijekom. Oprezno čekanje često odabiru muškarci koje ne uznemiruju, ili samo minimalno uznemiruju simptomi BPH, i ono uključuje redovne kontrole i opažanja da se vidi ako stanje ostaje tolerabilnim. Kirurška intervencija je trenutno prihvatljivo liječenje za BPH i općenito je rezervirana za pacijente s netolerabilnim simptomima ili one sa značajno potenciranim simptomima, ako je liječenje izostalo. Trenutno, od pacijenata koji pate od BPH, samo se mali dio (2-3%) kirurški liječi. Kirurška terapija uključuje transuretralnu resekciju prostate (TURP), transuretalnu inciziju prostate (TUIP) i otvorenu operaciju. Kirurški postupci, dok su učinkoviti u ublažavanju simptoma BPH, rezultiraju bitnim oštećenjem koje se nanosi prostatičnoj uretri. Terapije laserski asistiranom prostatektomijom i termičkom ablacijom, budući da su manje invazivne, također

- 5 uzrokuju bitno oštećenje prostatične uretre. Isto tako, za kirurško liječenje BPH je izračunano da košta preko milijardu dolara godišnje, s očekivanjem da će ovi troškovi rasti kako se starija muška populacija povećava.

10 Lijekovi, korisni za liječenje BPH su dizajnirani da liječe povećavanje prostate, što karakterizira BPH, smanjivanjem prostate ili inhibiranjem ili usporavanjem rasta stanica prostate. Finasterid (Proscar. RTM., Merck) je jedna takva terapija koja je indicirana za liječenje simptomatskog BPH. Finasterid je konkurentni inhibitor enzima 5 α -reduktaze tipa 2, koji je odgovoran za konverziju testosterona u dihidrotestosteron u žlijezdi prostate. Drugi su lijekovi dizajnirani da relaksiraju mišiće u prostati i vratu mjehura da ublaže uretralnu opstrukciju. Terazosin (Hytrin, Abbott) je blokirajući agens adrenergičkog receptora (α 1-AR blokera), koji djeluje smanjivanjem tonusa glatke muskulature unutar žlijezde prostate, uretre i mjehura.

15 BPH, ako se ostavi nesmanjenim, može imati pogubne posljedice za zdravlje. BPH može dovesti do akutne urinarne retencije (potpune nemogućnosti uriniranja), ozbiljnih za život prijeteci infekcija urinarnog trakta i urosepse, te permanentnog oštećenja mjehura i bubrega. Žurno su potrebni inovativni pristupi i na razini bazične znanosti i na kliničkoj razini za liječenje BPH. Razvoj novih neinvazivnih terapijskih pristupa bi mogao rezultirati bitnim povećanjem broja BPH pacijenata koji se odluče da primaju terapiju. Predmetni izum je usmjeren udovoljavanju ove potrebe.

Izlaganje biti izuma

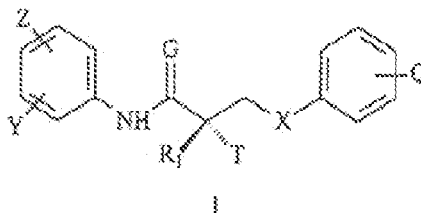
25 U jednoj izvedbi, ovaj se izum odnosi na postupak za liječenje muškarca koji pati od benigne hiperplazije prostate, koji se sastoji od stupnja davanja subjektu selektivnog modulatora androgenog receptora (SARM) i/ili njegovog analoga, derivata, izomera, metabolita, farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutskog produkta, hidrata, N-oksida ili bilo koje njihove kombinacije.

30 U drugoj izvedbi, ovaj se izum odnosi na postupak prevencije, supresije, inhibiranja ili smanjivanja incidencije benigne hiperplazije prostate u muškom subjektu, koji sadrži stupanj davanja subjektu selektivnog modulatora androgenog receptora (SARM) i/ili njegovog analoga, derivata, izomera, metabolita, farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutskog produkta, hidrata, N-oksida ili bilo koje njihove kombinacije.

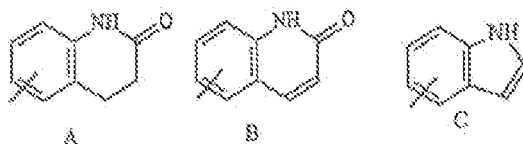
35 U drugoj izvedbi, ovaj izum daje postupak liječenja subjekta koji pati od gubljenja dlaka, koji sadrži stupanj davanja tom subjektu terapijski učinkovite količine inhibitora enzima 5- α reduktaze, u čemu je navedeni inhibitor selektivni modulator androgenog receptora (SARM), i/ili njegov analog, derivat, izomer, metabolit, farmaceutski prihvatljiva sol, farmaceutski produkt, hidrat, N-oksid ili bilo koja njihova kombinacija.

40 Ovaj se izum odnosi nadalje na postupak inhibiranja enzima 5- α reduktaze, koji sadrži dovođenje u kontakt enzima 5- α reduktaze s učinkovitom inhibitorskom količinom selektivnog modulatora androgenog receptora (SARM) i/ili njegovog analoga, derivata, izomera, metabolita, farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutskog produkta, hidrata, N-oksida ili bilo koje njihove kombinacije.

45 U jednoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule I.



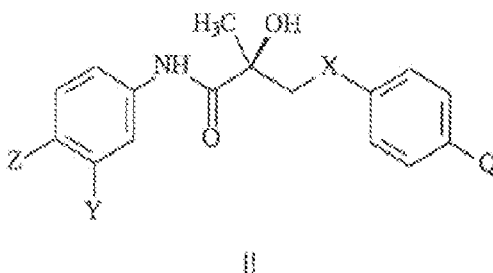
- u čemu G je O ili S;
- 50 X je veza, O, CH₂, NH, Se, PR, NO ili NR;
- T je OH, OR, -NHC(=O)CH₃ ili NHCOR
- Z je NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR ili CONHR;
- Y je CF₃, F, I, Br, Cl, CN CR₃ ili SnR₃;
- Q je alkil, halogen, CF₃, CN, CR₃, SnR₃, NR₂, NHC(=O)CH₃, NHC(=O)CF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCH₃, NHCSR NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; ili Q zajedno s benzenskim prstenom na koji je prikazan je fuzionirani prstenasti sistem
- 55 predstavljen strukturom A, B ili C:



R je alkil, haloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , aril, fenil, halogen, alkenil ili OH; i

R_1 je CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 ili CF_2CF_3 .

U drugoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule II.

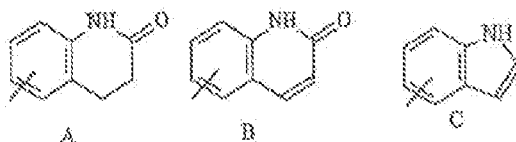


u čemu X je veza, O, CH_2 , NH, Se, PR, NO ili NR;

Z je NO_2 , CN, COOH, COR, NHCOR ili CONHR;

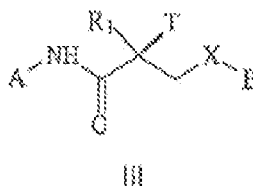
Y je CF_3 , F, I, Br, Cl, CN, CR_3 ili SnR_3 ;

Q je alkil, halogen, CF_3 , CN, CR_3 , SnR_3 , NR_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH_3 , NHSCF_3 , NHCSR , $\text{NHOSO}_2\text{CH}_3$, NHOSO_2R , OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR; ili Q zajedno s benzenskim prstenom, na koji je prikačen, je fuzionirani prstenasti sistem, predstavljen strukturom A, B ili C:



R je alkil, haloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , aril, fenil, halogen, alkenil ili OH.

U drugoj izvedbi SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule III.



u čemu X je veza, O, CH_2 , NH, Se, PR, NO ili NR;

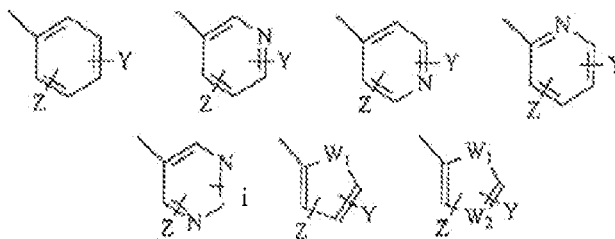
G je O ili S;

R_1 je CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 ili CF_2CF_3 ;

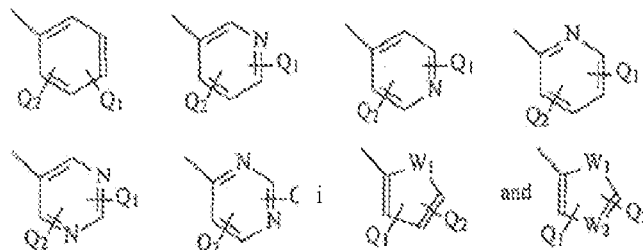
T je OH, OR, -NHCOCH_3 ili NHCOR;

R je alkil, haloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , aril, fenil, halogen, alkenil ili OH;

Prsten A se odabire od:



Prsten B se odabire od:

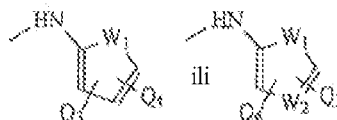


u čemu A i B ne mogu istovremeno biti benzenski prsten;

Z je NO_2 , CN, COOH, COR, NHCOR ili CONHR;

Y je CF_3 , F, I, Br, Cl, CN CR_3 ili SnR_3 ;

Q_1 i Q_2 su nezavisno jedan o drugom vodik, alkil, halogen, CF_3 , CN CR_3 , SnR_3 , NR_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH_3 , NHCSCF_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR,

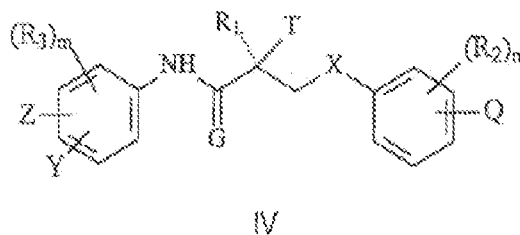


Q_3 i Q_4 su nezavisno jedan o drugom vodik, alkil, halogen, CF_3 , CN CR_3 , SnR_3 , NR_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH_3 , NHCSCF_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R ili SR;

W_1 je O, NH, NR, NO ili S; i

W_2 je N ili NO.

U drugoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule IV.



u čemu X je veza, O, CH_2 , NH, Se, PR, NO ili NR;

G je O ili S;

T je OH, OR, -NHCOCH_3 ili NHCOR;

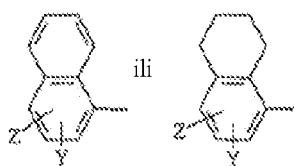
R je alkil, haloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , aril, fenil, halogen, alkenil ili OH;

R_1 je CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 ili CF_2CF_3 ;

R_2 je F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , OH, CN, NO_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR, alkil, arilalkil, OR, NH_2 , NHR, NR_2 , SR;

R_3 je F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , COR, COOH, CONHR, CF_3 , SnR_3 ,

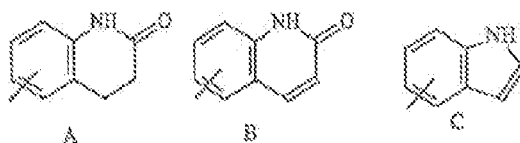
ili R_3 zajedno s benzenskim prstenom, na kojeg je prikačen, formira fuzionirani prstenasti sistem predstavljen strukturom:



Z je NO_2 , CN, COR, COOH, ili CONHR;

Y je CF_3 , F, Br, Cl, I, CN ili SnR_3 ;

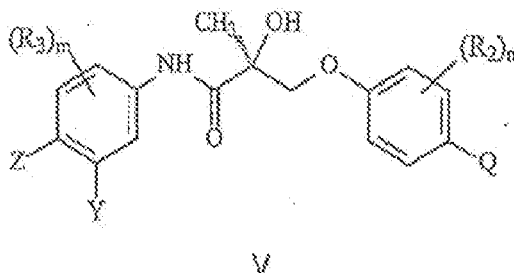
Q je H, alkil, halogen, CF_3 , CN, CR_3 , SnR_3 , NR_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOOR , OCONHR , CONHR , NHCSCH_3 , NHCSCF_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OH, OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR; ili Q zajedno s benzenskim prstenom, na kojeg je prikačen, je fuzionirani prstenasti sistem predstavljen strukturom A, B ili C:



n je cijeli broj od 1-4; i

m je cijeli broj od 1-3.

U drugoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule V.

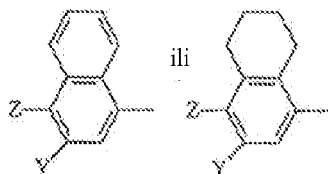


u čemu

R_2 je F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , OH, CN, NO_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , alkil, arilalkil, OR, NH_2 , NHR, NR_2 , SR;

R_3 je F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , COR, COOH, CONHR, CF_3 , SnR_3 ,

ili R_3 zajedno s benzenskim prstenom, na kojeg je prikačen, formira fuzionirani prstenasti sistem predstavljen strukturom:

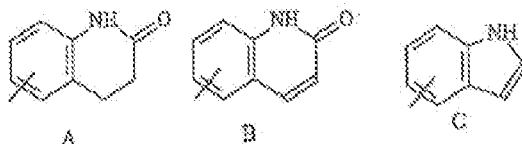


R je alkil, haloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , aril, fenil, halogen, alkenil ili OH;

Z je NO_2 , CN, COR, COOH, ili CONHR;

Y je CF_3 , F, Br, Cl, I, CN ili SnR_3 ;

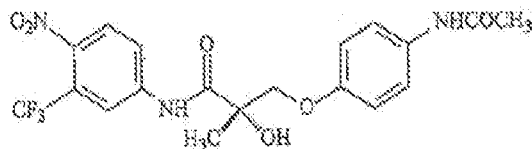
Q je H, alkil, halogen, CF_3 , CN, CR_3 , SnR_3 , NR_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOOR , OCONHR , CONHR , NHCSCH_3 , NHCSCF_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OH, OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR; ili Q zajedno s benzenskim prstenom, na kojeg je prikačen, je fuzionirani prstenasti sistem predstavljen strukturom A, B ili C:



- 5 n je cijeli broj od 1-4; i
m je cijeli broj od 1-3.

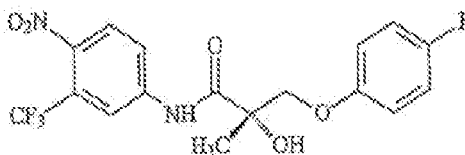
U drugoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule VI.

10



VI

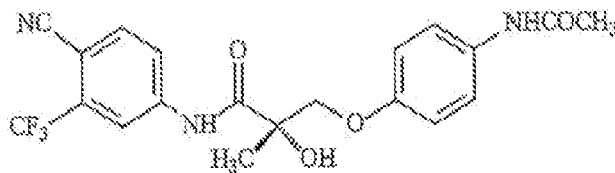
U drugoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule VII.



VII

15

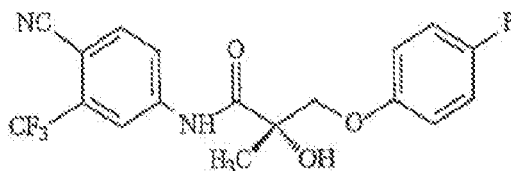
U jednoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule VIII.



VIII

20

U jednoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule IX.



IX

25

U drugoj izvedbi, SARM je agonist androgenog receptora. U drugoj izvedbi, SARM je antagonist androgenog receptora. U drugoj izvedbi, SARM je inhibitor enzima 5- α reduktaze. U drugoj izvedbi, SARM je konkurentni inhibitor enzima 5- α reduktaze.

U jednoj izvedbi, enzim 5- α reduktaza je enzim 5- α reduktaza tipa 1.

30

U drugoj izvedbi, enzim 5- α reduktaza je enzim 5- α reduktaze tipa 2. U drugoj izvedbi, enzim 5- α reduktaza je testoteronski enzim 5- α reduktaze, t.j. enzim koji konvertira testosteron (T) u dihidrotestosteron (DHT).

Ovaj izum daje u jednoj izvedbi postupak za blokiranje sposobnosti DHT da inducira hiperplaziju, koji sadrži dovođenje u kontakt androgenog receptora s bilo kojim ili više od Spojeva I-VI ili sastava koji sadrže bilo koji ili više od Spojeva I-VI, time blokirajući sposobnost DHT da inducira hiperplaziju. U jednoj izvedbi, spoj je Spoj II. U drugoj izvedbi, spoj je Spoj VI.

Ovaj izum u jednoj izvedbi daje postupak za blokiranje sposobnosti DHT da inducira hiperplaziju, koji sadrži dovođenje u kontakt androgenog receptora s bilo kojim ili više od Spojeva I-VI ili sastava koji sadrže bilo koji ili više od Spojeva I-VI, time blokirajući sposobnost DHT da inducira hiperplaziju. U jednoj izvedbi, spoj je Spoj II. U drugoj izvedbi, spoj je Spoj VI.

U jednoj izvedbi, Spoj I-VI je djelomični agonist i selektivni agonist koji nakon dovođenja u kontakt s androgenim receptorom ili davanjem subjektu sprječava mitogeno djelovanje testosterona i DHT blokiranjem sposobnosti endogenih liganda da se vežu na receptor. U jednoj izvedbi, spoj je Spoj II. U drugoj izvedbi, spoj je Spoj VI.

U jednoj izvedbi, Spoj I-VI sprječava angažiranje ko-aktivatora ili ko-regulatora androgen-reaktivne DNA i sprječava rast stanica zavisnih o AR (kao na primjer žlijezdani epitel kod prostate). U jednoj izvedbi, spoj je Spoj II. U drugoj izvedbi, spoj je Spoj VI.

U jednoj izvedbi, Spoj I-VI sprječava angažiranje ko-represora androgen-reaktivne DNA i sprječava rast stanica zavisnih o AR (kao na primjer žlijezdani epitel kod prostate). U jednoj izvedbi, spoj je Spoj II. U drugoj izvedbi, spoj je Spoj VI.

U jednoj izvedbi, Spoj I-VI sprječava mitogeno djelovanje testosterona i DHT blokiranjem sposobnosti endogenih liganda da se vežu na receptor i inducira transkripciju drugih hormona i faktora rasta koji signaliziraju na parakrini način da induciraju proliferaciju epitela prostate. U jednoj izvedbi, spoj je Spoj II. U drugoj izvedbi, spoj je Spoj VI.

U jednoj izvedbi, Spoj I-VI sprječava mitogeno djelovanje testosterona i DHT blokiranjem sposobnosti endogenih liganda da se vežu na receptor i induciraju molekularnu signalizaciju niz struju, koja inducira programiranu smrt stanica žlijezdanog epitela. U jednoj izvedbi, spoj je Spoj II. U drugoj izvedbi, spoj je Spoj VI.

Predmetni izum daje siguran i učinkovit postupak za liječenje, prevenciju, suprimiranje, inhibiciju ili smanjenje incidencije BPH i posebno je koristan u liječenju muških subjekata koji pate od simptoma i znakova BPH.

Kratak opis crteža

- Slika 1. Efekti Spoja VI, jednog SARM, na metabolizam testosterona kod tipa 1 i tipa 2, 5- α reduktaze (n=3). Podaci su normalizirani na očitavanja UV apsorbanije dobivena iz ispitivanja β -galaktozidaze (β -galactosidase assay).
- Slika 2. Efekti Spoja VI na veličinu prostate, sjemenih kesica i mišića levator ani kod štakora različitog hormonskog statusa.
- Slika 3. Farmakološki efekti hidroksi-flutamida, Spoja II, i finasterida na težine ventralne prostate kod intaktnih muških štakora nakon različitih perioda tretmana (n=5).
- Slika 4. Farmakološki efekti hidroksi-flutamida, Spoja II, i finasterida na težine sjemenih kesica kod intaktnih muških štakora nakon različitih perioda tretmana (n=5).
- Slika 5. Farmakološki efekti hidroksi-flutamida, Spoja II, i finasterida na težine mišića levator ani kod intaktnih muških štakora nakon različitih perioda tretmana (n=5).
- Slika 6. Spoj II smanjuje prostatu kod intaktnih štakora Sprague-Dawley.

Detaljni opis izuma

U jednoj izvedbi, ovaj izum daje postupak za liječenje, prevenciju, supresiju, inhibiciju ili smanjivanje incidencije benigne hiperplazije prostate kod muškog subjekta, davanjem subjektu selektivnog modulatora androgenog receptora (SARM). U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog analoga SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog derivata SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog izomera SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog metabolita SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jedne farmaceutske prihvatljive soli SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog hidrata SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog N-oksida SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog farmaceutskog produkta SARM.

Ovaj izum daje u jednoj izvedbi postupak za blokiranje sposobnosti DHT da inducira hiperplaziju, koji sadrži dovođenje u kontakt androgenog receptora s bilo kojim ili više od Spojeva I-VI ili sastava koji sadrže bilo koji ili više od Spojeva

5 I-VI, time blokirajući sposobnost DHT da inducira hiperplaziju. U jednoj izvedbi, spoj je Spoj II. U drugoj izvedbi, spoj je Spoj VI.

10 Ovaj izum u jednoj izvedbi daje postupak za blokiranje sposobnosti DHT da inducira hiperplaziju, koji sadrži dovođenje u kontakt androgenog receptora s bilo kojim ili više od Spojeva I-VI ili sastava koji sadrže bilo koji ili više od Spojeva I-VI, time blokirajući sposobnost DHT da inducira hiperplaziju. U jednoj izvedbi, spoj je Spoj II. U drugoj izvedbi, spoj je Spoj VI.

15 U jednoj izvedbi, Spoj I-VI je djelomični agonist i selektivni agonist koji nakon dovođenja u kontakt s androgenim receptorom ili davanjem subjektu sprječava mitogeno djelovanje testosterona i DHT blokiranjem sposobnosti endogenih liganda da se vežu na receptor. U jednoj izvedbi, spoj je Spoj II. U drugoj izvedbi, spoj je Spoj VI.

20 U jednoj izvedbi, Spoj I-VI sprječava angažiranje ko-aktivatora ili ko-regulatora androgen-reaktivne DNA i sprječava rast stanica zavisnih o AR (kao na primjer žlijezdani epitel kod prostate). U jednoj izvedbi, spoj je Spoj II. U drugoj izvedbi, spoj je Spoj VI.

U jednoj izvedbi, Spoj I-VI sprječava angažiranje ko-represora androgen-reaktivne DNA i sprječava rast stanica zavisnih o AR (kao na primjer žlijezdani epitel kod prostate). U jednoj izvedbi, spoj je Spoj II. U drugoj izvedbi, spoj je Spoj VI.

25 U jednoj izvedbi, Spoj I-VI sprječava mitogeno djelovanje testosterona i DHT blokiranjem sposobnosti endogenih liganda da se vežu na receptor i inducira transkripciju drugih hormona i faktora rasta koji na parakrini način signaliziraju da induciraju proliferaciju epitela prostate. U jednoj izvedbi, spoj je Spoj II. U drugoj izvedbi, spoj je Spoj VI.

30 U jednoj izvedbi, Spoj I-VI sprječava mitogeno djelovanje testosterona i DHT blokiranjem sposobnosti endogenih liganda da se vežu na receptor i inducira molekularnu signalizaciju niz struju, koja inducira programiranu smrt stanica žlijezdanog epitela. U jednoj izvedbi, spoj je Spoj II. U drugoj izvedbi, spoj je Spoj VI.

U jednoj izvedbi, Spoj I-VI je selektivni agonist u mišiću, a djelomični agonist u prostati. Androgeno djelovanje je posredovano putem androgenog receptora (Androgen Receptor, AR). AR je transkripcijski faktor zavisen o ligandu koji kontrolira ekspresiju androgen-reaktivnih gena vezivanjem na androgen-reaktivne elemente u DNA. Androgen-reaktivni geni su odgovorni za androgeno zavisnu proliferaciju i također za androgeno zavisnu smrt stanica. Također, drugi geni u staničnim signalnim kaskadama pridonose staničnoj proliferaciji ili represiji signaliziranjem preko AR i u sekvenci s AR (regulirano interakcijom s AR-zavisnom DNA, međutim su mitogeni preko alternativnog receptora uključenog u staničnu proliferaciju (t.j. IGF-I). Prostata je tkivo osjetljivo na androgen; na taj način testosteron i DHT održavaju normalni strukturni i funkcionalni integritet prostate (preko AR). Međutim, T i DHT su također potentni mitogeni u prostati i mogu dovesti do abnormalnog rasta stanica zavisnih o AR (kao na pr. žlijezdanih epitelnih stanica prostate) s konačnom posljedicom da budu bolest prostate, kao BPH i rak. Iscrpljenost androgene potpore kastracijom ili inhibicijom endogenih liganda za AR (kao na primjer djelomičnih agonista kao što je Spoj I-VI) sprječava metaboličke promjene zavisne o testosteronu i DHT.

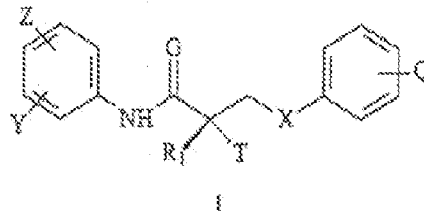
45 U drugoj izvedbi, ovaj izum također daje postupak za liječenje subjekta koji pati od gubljenja dlaka, koji postupak sadrži stupanj davanja subjektu terapijski učinkovite količine inhibitora enzima 5- α reduktaze tipa 1 i/ili tipa 2, u čemu je inhibitor selektivni modulator androgenog receptora (SARM). U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog analoga SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog derivata SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog izomera SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jedne farmaceutski prihvatljive soli SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog hidrata SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog N-oksida SARM.

55 U drugoj izvedbi, ovaj izum također daje postupak za inhibiciju enzima 5- α reduktaze tipa 1 i/ili tipa 2, koji sadrži dovođenje u kontakt tog enzima 5- α reduktaze s učinkovitom inhibitorskom količinom selektivnog modulatora androgenog receptora (SARM). U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog analoga SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog derivata SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog izomera SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog metabolita SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jedne farmaceutski prihvatljive soli SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog hidrata SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje jednog N-oksida SARM.

65 Selektivni modulatori androgenog receptora (SARMs) su klasa ciljnih agensa androgenog receptora (Androgen Receptor Targeting Agents, ARTA), koji demonstriraju androgenu i anaboličku aktivnost nesteroidnog liganda za androgeni receptor. Ovi novi agensi su korisni kod muškaraca i žena za liječenje različitih hormonski povezanih stanja, kao hipogonadizma, sarkopenije, eritropoeze, erektilne disfunkcije, manjka libida, osteoporoze i neplodnosti. Nadalje

5 SARM-ovi su korisni za oralnu, nadomjesnu terapiju za testosteron, liječenje raka prostate, pretpostavljenog raka prostate i održavanje seksualne želje kod žena.

U jednoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule I.



u čemu G je O ili S;

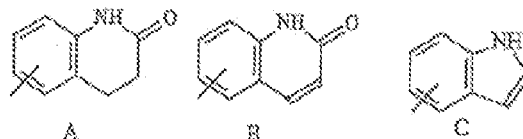
X je veza, O, CH₂, NH, Se, PR, NO ili NR;

T je OH, OR, -NHCOCH₃ ili NHCOR

Z je NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR ili CONHR;

Y je CF₃, F, I, Br, Cl, CN, CR₃ ili SnR₃;

Q je alkil, halogen, CF₃, CN, CR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCH₃, NHCSR NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; ili Q zajedno s benzenskim prstenom na koji je prikačen, je fuzionirani prstenasti sistem predstavljen strukturom A, B ili C:



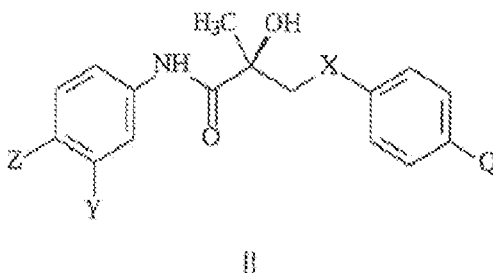
R je alkil, haloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, aril, fenil, halogen, alkenil ili OH; i

R₁ je CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ ili CF₂CF₃.

25 U jednoj izvedbi, SARM je analog spoja formule I. U drugoj izvedbi, SARM je derivat spoja formule I. U drugoj izvedbi, SARM je izomer spoja formule I. U drugoj izvedbi, SARM je metabolit spoja formule I. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutski prihvatljiva sol spoja formule I. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutski produkt spoja formule I. U drugoj izvedbi, SARM je hidrat spoja formule I. U drugoj izvedbi, SARM je N-oksida spoja formule I. U drugoj izvedbi, SARM je kombinacija bilo kojeg od analoga, derivata, metabolita, izomera, farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutskog produkta, hidrata ili N-oksida spoja formule I.

U jednoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule I, u čemu X je O. U jednoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule I, u čemu G je O. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule I, u čemu Z je NO₂. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule I, u čemu Z je CN. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule I, u čemu Y je CF₃. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule I, u čemu Q je NHCOCH₃. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule I, u čemu Q je F. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule I, u čemu T je OH. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule I, u čemu R₁ je CH₃.

U drugoj izvedbi, spoj SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule II.

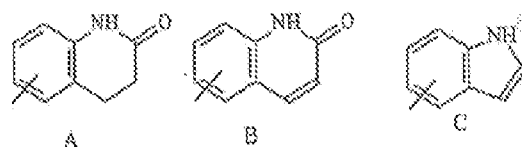


u čemu

X je veza, O, CH₂, NH, Se, PR, NO ili NR;

Z je NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR ili CONHR;

- 5 Y je CF_3 , F, I, Br, Cl, CN, CR_3 ili SnR_3 ;
 Q je alkil, halogen, CF_3 , CN, CR_3 , SnR_3 , NR_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOOR , OCONHR , CONHR , NHCSCF_3 , NHCSCF_3 , NHCSR , $\text{NHOSO}_2\text{CH}_3$, NHOSO_2R , OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR; ili Q zajedno s benzenskim prstenom, na koji je prikazan, je fuzionirani prstenasti sistem, predstavljen strukturom A, B ili C:

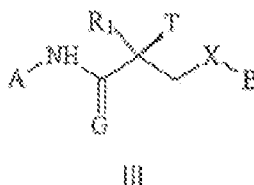


- 10 R je alkil, haloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , aril, fenil, halogen, alkenil ili OH.

- U jednoj izvedbi, SARM je analog spoja formule II. U drugoj izvedbi, SARM je derivat spoja formule II. U drugoj izvedbi, SARM je izomer spoja formule II. U drugoj izvedbi, SARM je metabolit spoja formule II. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutski prihvatljiva sol spoja formule II. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutski produkt spoja formule II. U drugoj izvedbi, SARM je hidrat spoja formule II. U drugoj izvedbi, SARM je N-oksida spoja formule II. U drugoj izvedbi, SARM je kombinacija bilo kojeg od analoga, derivata, metabolita, izomera, farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutskog produkta, hidrata ili N-oksida spoja formule II.

- 20 U jednoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule II, u čemu X je O. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule II, u čemu Z je NO_2 . U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule II, u čemu Z je CN. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule II, u čemu Y je CF_3 . U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule II, u čemu Q je NHCOCH_3 . U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule II, u čemu Q je F.

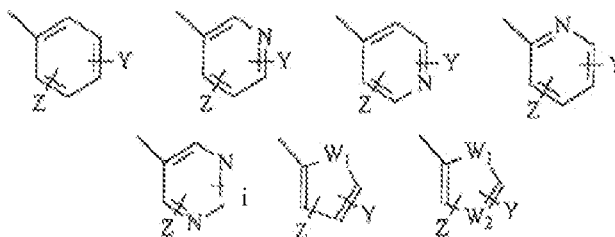
- 25 U drugoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule III.



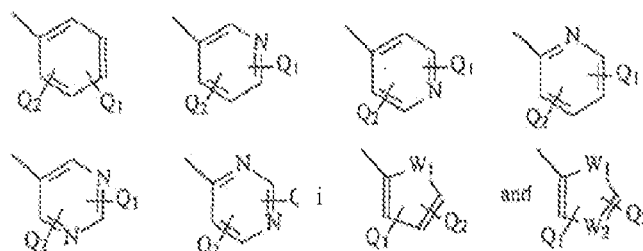
u čemu

- 30 X je veza, O, CH_2 , NH, Se, PR, NO ili NR;
 G je O ili S;
 R_1 je CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 ili CF_2CF_3 ;
 T je OH, OR, -NHCOCH_3 ili NHCOR ;
 R je alkil, haloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , aril, fenil, halogen, alkenil ili OH;

- 35 Prsten A se odabire od:

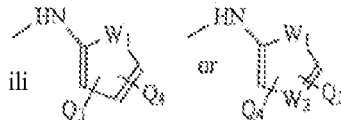


Prsten B se odabire od:



- 40 u čemu

A i B ne mogu istovremeno biti benzenski prsten;
 Z je NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR ili CONHR;
 Y je CF₃, F, I, Br, Cl, CN CR₃ ili SnR₃;
 Q₁ i Q₂ su nezavisno jedan o drugom vodik, alkil, halogen, CF₃, CN CR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃,
 NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR NHSO₂CH₃, NHSO₂R,
 OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR,



Q₃ i Q₄ su nezavisno jedan o drugom vodik, alkil, halogen, CF₃, CN CR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃,
 NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR NHSO₂CH₃, NHSO₂R,
 OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R ili SR;
 W₁ je O, NH, NR, NO ili S; i
 W₂ je N ili NO.

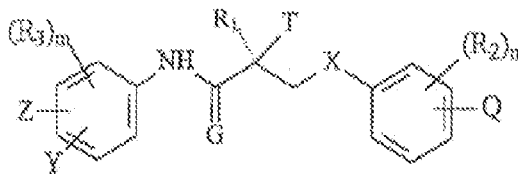
U jednoj izvedbi, SARM je analog spoja formule III. U drugoj izvedbi, SARM je derivat spoja formule III. U drugoj izvedbi, SARM je izomer spoja formule III. U drugoj izvedbi, SARM je metabolit spoja formule III. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutski prihvatljiva sol spoja formule III. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutski produkt spoja formule III. U drugoj izvedbi, SARM je hidrat spoja formule III. U drugoj izvedbi, SARM je N-oksida spoja formule III. U drugoj izvedbi, SARM je kombinacija bilo kojeg od analoga, derivata, metabolita, izomera, farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutskog produkta, hidrata ili N-oksida spoja formule III.

U jednoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule III, u čemu X je O. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule III, u čemu G je O. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule III, u čemu T je OH. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule III, u čemu R₁ je CH₃. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule III, u čemu Z je NO₂. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule III, u čemu Z je CN. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule III, u čemu Y je CF₃. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule III, u čemu Q₁ je NHCOCH₃. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule III, u čemu Q₁ je F.

Supstituenti Z i Y mogu biti u bilo kojem položaju prstena koji nosi te supstituente (ovdje kasnije "prsten A"). U jednoj izvedbi, supstituent Z je u para položaju prstena A. U još jednoj izvedbi, supstituent Y je u meta položaju prstena A. U još jednoj izvedbi, supstituent Z je u para položaju prstena A, a supstituent Y je u meta položaju prstena A.

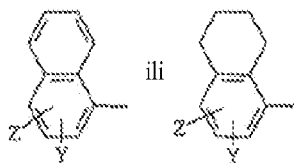
Supstituenti Q₁ i Q₂ mogu biti u bilo kojem položaju prstena koji nosi te supstituente (ovdje kasnije "prsten B"). U jednoj izvedbi, supstituent Q₁ je u para položaju prstena B. U drugoj izvedbi, supstituent Q₂ je H. U drugoj izvedbi, supstituent Q₁ je u para položaju prstena B, a supstituent Q₂ je H. U još jednoj izvedbi, supstituent Q₁ je NHCOCH₃ i u para položaju je prstena B, a supstituent Q₂ je H.

U drugoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5-α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule IV.



IV

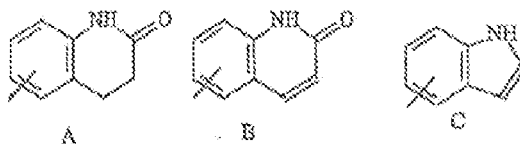
u čemu
 X je veza, O, CH₂, NH, Se, PR, NO ili NR;
 G je O ili S;
 T je OH, OR, -NHCOCH₃ ili NHCOR;
 R je alkil, haloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, aril, fenil, halogen, alkenil ili OH;
 R₁ je CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ ili CF₂CF₃;
 R₂ je F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OH, CN, NO₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, alkil, arilalkil, OR, NH₂, NHR, NR₂, SR;
 R₃ je F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, CF₃, SnR₃,
 ili R₃ zajedno s benzenskim prstenom, na kojeg je prikazan, formira fuzionirani prstenasti sistem predstavljen strukturom:



Z je NO_2 , CN, COR, COOH, ili CONHR;

Y je CF_3 , F, Br, Cl, I, CN ili SnR_3 ;

Q je H, alkil, halogen, CF_3 , CN, CR_3 , SnR_3 , NR_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOOR , OCONHR , CONHR , NHCSCH_3 , NHCSCF_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OH, OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR; ili Q zajedno s benzenskim prstenom, na kojeg je prikačen, je fuzionirani prstenasti sistem predstavljen strukturom A, B ili C:



n je cijeli broj od 1-4; i

m je cijeli broj od 1-3.

U jednoj izvedbi, SARM je analog spoja formule IV. U drugoj izvedbi, SARM je derivat spoja formule IV. U drugoj izvedbi, SARM je izomer spoja formule IV. U drugoj izvedbi, SARM je metabolit spoja formule IV. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutski prihvatljiva sol spoja formule IV. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutski produkt spoja formule IV. U drugoj izvedbi, SARM je hidrat spoja formule IV. U drugoj izvedbi, SARM je N-oksida spoja formule IV. U drugoj izvedbi, SARM je kombinacija bilo kojeg od analoga, derivata, metabolita, izomera, farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutskog produkta, hidrata ili N-oksida spoja formule IV.

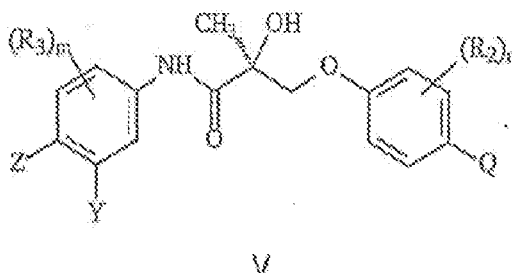
U jednoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule IV, u čemu X je O. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule IV, u čemu G je O. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule IV, u čemu Z je NO_2 . U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule IV, u čemu Z je CN. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule IV, u čemu Y je CF_3 . U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule IV, u čemu Q je NHCOCH_3 . U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule IV, u čemu Q je F. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule IV, u čemu T je OH. U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule IV, u čemu R_1 je CH_3 . U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule IV, u čemu Q je F, a R_2 je CH_3 . U drugoj izvedbi, spoj SARM je spoj formule IV, u čemu Q je F, a R_2 je Cl.

Supstituenti Z, Y i R_3 mogu biti u bilo kojem položaju prstena koji nosi te supstituente (ovdje kasnije "prsten A"). U jednoj izvedbi, supstituent Z je u para položaju prstena A. U još jednoj izvedbi, supstituent Y je u meta položaju prstena A. U još jednoj izvedbi, supstituent Z je u para položaju prstena A, a supstituent Y je u meta položaju prstena A.

Supstituenti Q i R_2 mogu biti u bilo kojem položaju prstena koji nosi te supstituente (ovdje kasnije "prsten B"). U jednoj izvedbi, supstituent Q je u para položaju prstena B. U drugoj izvedbi, supstituent Q je u para položaju prstena B. U još jednoj izvedbi, supstituent Q je NHCOCH_3 i u para položaju je prstena B.

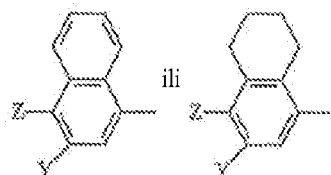
Kako se ovdje razmatralo, kada su cijeli brojevi m i n veći od jedan, supstituenti R_2 i R_3 nisu ograničeni na jedan pojedini supstituent i mogu biti bilo koja kombinacija supstituenata popisanih gore.

U drugoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule V.



5 u čemu

R₂ je F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OH, CN, NO₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, alkil, arilalkil, OR, NH₂, NHR, NR₂, SR;
R₃ je F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, CF₃, SnR₃,
ili R₃ zajedno s benzenskim prstenom, na kojeg je prikazan, formira fuzionirani prstenasti sistem predstavljen strukturom:

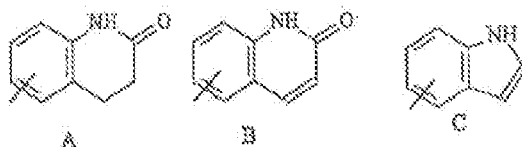


R je alkil, haloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , aril, fenil, halogen, alkenil ili OH;

Z je NO₂, CN, COR, COOH, ili CONHR;

Y je CF_3 , F, Br, Cl, I, CN ili SnR_3 ;

Q je H, alkil, halogen, CF₃, CN, CR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCCH₃, NHCSCF₃, NHC SR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OH, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; ili Q zajedno s benzenskim prstenom, na kojeg je prikačen, je fuzionirani prstenasti sistem predstavljen strukturom A, B ili C:



n je cijeli broj od 1-4; i

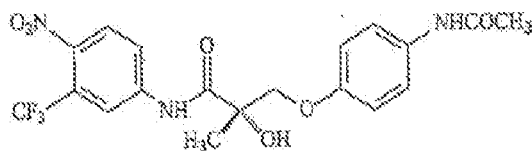
m je cijeli broj od 1-3.

U jednoj izvedbi, SARM je analog spoja formule V. U drugoj izvedbi, SARM je derivat spoja formule V. U drugoj izvedbi, SARM je izomer spoja formule V. U drugoj izvedbi, SARM je metabolit spoja formule V. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutski prihvatljiva sol spoja formule V. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutski produkt spoja formule V. U drugoj izvedbi, SARM je hidrat spoja formule V. U drugoj izvedbi, SARM je N-oksidi spoja formule V. U drugoj izvedbi, SARM je kombinacija bilo kojeg od analoga, derivata, metabolita, izomera, farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutskog produkta, hidrata ili N-oksida spoja formule V.

U drugoj izvedbi, SARM je spoj formule V, u čemu Z je NO_2 . U drugoj izvedbi, SARM je spoj formule V, u čemu Z je CN. U drugoj izvedbi, SARM je spoj formule V, u čemu Y je CF_3 . U drugoj izvedbi, SARM je spoj formule V, u čemu Q je NHCOCH_3 . U drugoj izvedbi, SARM je spoj formule V, u čemu Q je F. U drugoj izvedbi, SARM je spoj formule V, u čemu Q je F, a R_2 je CH_3 . U drugoj izvedbi, SARM je spoj formule V, u čemu Q je F, a R_2 je Cl.

Supstituenti Z, Y i R₃ mogu biti u bilo kojem položaju prstena A, a supstituenti Q i R₂ mogu biti u bilo kojem položaju prstena B, kako se razmatralo gore za spoj IV. Nadalje, kako se razmatralo gore, kada su cijeli brojevi m i n veći od jedan, supstituenti R₂ i R₃ nisu ograničeni na jedan pojedini supstituent i mogu biti bilo koja kombinacija supstituenata popisanih gore.

U drugoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule VI.

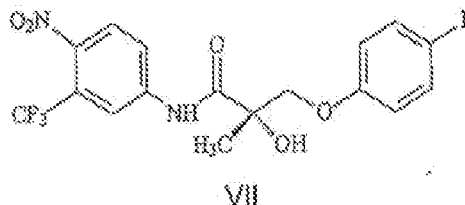


vi

[00060] U jednoj izvedbi, SARM je analog spoja formule VI. U drugoj izvedbi, SARM je derivat spoja formule VI. U drugoj izvedbi, SARM je izomer spoja formule VI. U drugoj izvedbi, SARM je metabolit spoja formule VI. U drugoj

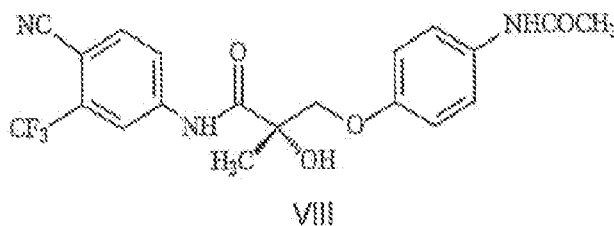
5 izvedbi, SARM je farmaceutska prihvatljiva sol spoja formule VI. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutska priprema spoja formule VI. U drugoj izvedbi, SARM je N-oksida spoja formule VI. U drugoj izvedbi, SARM je kombinacija bilo kojeg od analoga, derivata, metabolita, izomera, farmaceutske prihvatljive soli, farmaceutske pripreme, hidrata ili N-oksida spoja formule VI.

10 U drugoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule VII.



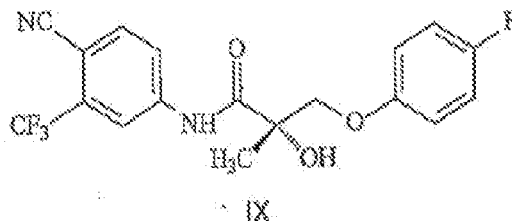
15 U jednoj izvedbi, SARM je analog spoja formule VII. U drugoj izvedbi, SARM je derivat spoja formule VII. U drugoj izvedbi, SARM je izomer spoja formule VII. U drugoj izvedbi, SARM je metabolit spoja formule VII. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutska prihvatljiva sol spoja formule VII. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutska priprema spoja formule VII. U drugoj izvedbi, SARM je N-oksida spoja formule VII. U drugoj izvedbi, SARM je kombinacija bilo kojeg od analoga, derivata, metabolita, izomera, farmaceutske prihvatljive soli, farmaceutske pripreme, hidrata ili N-oksida spoja formule VII.

20 U jednoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule VIII.



25 U jednoj izvedbi, SARM je analog spoja formule VIII. U drugoj izvedbi, SARM je derivat spoja formule VIII. U drugoj izvedbi, SARM je izomer spoja formule VIII. U drugoj izvedbi, SARM je metabolit spoja formule VIII. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutska prihvatljiva sol spoja formule VIII. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutska priprema spoja formule VIII. U drugoj izvedbi, SARM je N-oksida spoja formule VIII. U drugoj izvedbi, SARM je kombinacija bilo kojeg od analoga, derivata, metabolita, izomera, farmaceutske prihvatljive soli, farmaceutske pripreme, hidrata ili N-oksida spoja formule VIII.

30 U jednoj izvedbi, SARM koji: a) liječi, sprječava, inhibira ili suprimira BPH; i/ili b) liječi gubljenje dlaka; i/ili c) inhibira enzim 5- α reduktazu; i/ili d) antagonizira androgeni receptor, je spoj predstavljen strukturom formule IX.



35 U jednoj izvedbi, SARM je analog spoja formule IX. U drugoj izvedbi, SARM je derivat spoja formule IX. U drugoj izvedbi, SARM je izomer spoja formule IX. U drugoj izvedbi, SARM je metabolit spoja formule IX. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutska prihvatljiva sol spoja formule IX. U drugoj izvedbi, SARM je farmaceutska priprema spoja formule IX. U drugoj izvedbi, SARM je N-oksida spoja formule IX. U drugoj izvedbi, SARM je kombinacija bilo kojeg od analoga, derivata, metabolita, izomera, farmaceutske prihvatljive soli, farmaceutske pripreme, hidrata ili N-oksida spoja formule IX.

5 Supstytutent R u spojevima (I) i (II) je ovdje definiran kao alkil, haloalkil, dihaloalkil, trihaloalkil, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, aril, fenil, halogen, alkenil ili OH.

10 "Alkilna" skupina se odnosi na zasićeni alifatski ugljikovodik, uključujući ravnolančane, razgranane i cikličke alkilne skupine. U jednoj izvedbi, alkilna skupina ima 1-12 ugljika. U još jednoj izvedbi, alkilna skupina ima 1-7 ugljika. U još jednoj izvedbi, alkilna skupina ima 1-6 ugljika. U još jednoj izvedbi, alkilna skupina ima 1-4 ugljika. Alkilna skupina može biti nesupstituirana ili supstituirana jednom ili više skupina odabranih od halogena, hidroksi, alkoksi, karbonila, amido, alkilamido, dialkilamido, nitro, amino, alkilamino, dialkilamino, karboksila, tio i tioalkila.

15 "Alkenilna" skupina se odnosi na nezasićeni ugljikovodik, uključujući ravnolančane, razgranane i cikličke skupine, koje imaju jednu ili više dvostrukih veza. Alkenilna skupina može imati jednu dvostruku vezu, dvije dvostruke veze, tri dvostruke veze i t.d. Primjeri alkenilnih skupina su etenil, propenil, butenil, cikloheksenil i t.d. Alkenilna skupina može biti nesupstituirana ili supstituirana jednom ili više skupina odabranih od halogena, hidroksi, alkoksi, karbonila, amido, alkilamido, dialkilamido, nitro, amino, alkilamino, dialkilamino, karboksila, tio i tioalkila.

20 "Haloalkilna" skupina se odnosi na alkilnu skupinu, kako je definirano gore, koja je supstituirana s jednim ili više halogenih atoma, na pr. F, Cl, Br ili I.

25 "Aريلna" skupina se odnosi na aromatsku skupinu koja ima barem jednu karbocikličku aromatsku skupinu ili heterocikličku aromatsku skupinu, koja može biti nesupstituirana ili supstituirana s jednom ili više skupina odabranih od halogena, haloalkila, hidroksi, alkoksi, karbonila, amido, alkilamido, dialkilamido, nitro, amino, alkilamino, dialkilamino, karboksi ili tio ili tioalkila. Neograničavajući primjeri arilnih prstenova su fenil, naftil, piranil, pirolil, pirazinil, pirimidinil, pirazolil, piridinil, furanil, tiofenil, tiazolil, imidazolil, izoksazolil i slični.

30 "Hidroksilna" skupina se odnosi na OH skupinu. "Alkenilna" skupina se odnosi na skupinu koja ima barem jednu dvostruku vezu ugljik na ugljik. Halo skupina se odnosi na F, Cl, Br ili I.

"Aريلalkilna" skupina se odnosi na alkil vezan na aril, u čemu su alkil i aril kako je definirano gore. Primjer arilalkilne skupine je benzilna skupina.

35 Kako se ovdje razmatralo, ovaj izum daje postupak za liječenje, prevenciju, suprimiranje, inhibiranje ili smanjenje incidencije benigne hiperplazije prostate kod muškog subjekta, davanjem subjektu selektivnog modulatora androgenog receptora (SARM). U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje analoga navedenog SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje derivata navedenog SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje izomera navedenog SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje metabolita navedenog SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje farmaceutski prihvatljive soli navedenog SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje hidrata navedenog SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje N-oksida navedenog SARM. U drugoj izvedbi, postupak uključuje davanje farmaceutskog produkta navedenog SARM.

45 Kako je definirano ovdje, izraz "izomer" uključuje, ali se ne ograničuje na optičke izomere i analoge, strukturne izomere i analoge, konformacijske izomere i analoge, i slične.

50 U jednoj izvedbi, ovaj izum obuhvaća upotrebu različitih optičkih izomera spoja SARM. Stručne osobe iz odgovarajućeg područja procijenit će, da SARM-ovi predmetnog izuma sadrže barem jedan kiralni centar. U skladu s tim, SARM-ovi koji se koriste u postupcima predmetnog izuma mogu postojati i biti izolirani u optički aktivnim ili racemičnim oblicima. Neki spojevi mogu također pokazivati polimorfizam. Treba razumjeti, da predmetni izum obuhvaća bilo koji racemični, optički aktivan, polimorfan ili stereoisomerni oblik, ili bilo koju njihovu kombinaciju, koji oblik posjeduje svojstva korisna u liječenju ovdje opisanog BPH. U jednoj izvedbi, SARM-ovi su čisti (R)-izomeri. U drugoj izvedbi, SARM-ovi su čisti (S)-izomeri. U drugoj izvedbi, SARM-ovi su smjesa (R) i (S) izomera. U drugoj izvedbi, SARM-ovi su racemična smjesa, koja sadrži jednaku količinu (R) i (S) izomera. Dobro je poznato u struci kako se pripremaju optički aktivni oblici (na primjer, rezolucijom racemičnog oblika tehnikama prekrystalizacije, pomoću sinteze iz optički aktivnih početnih materijala, kiralnom sintezom, ili kromatografskim odjeljivanjem koristeći kiralnu stacionarnu fazu).

60 Izum uključuje farmaceutski prihvatljive soli amino supstituiranih spojeva s organskim i anorganskim kiselinama, na primjer limunskom kiselinom i klorovodičnom kiselinom. Izum također uključuje N-oksido amino supstituenata spojeva koji su ovdje opisani. Farmaceutski prihvatljive soli se također mogu pripremati iz fenolnih spojeva obradom s anorganskim bazama, na primjer natrijevim hidroksidom. Također, esteri fenolnih spojeva mogu se pripremiti s alifatskim i aromatskim karboksilnim kiselinama, na primjer, esterima octene kiseline i benzojeve kiseline.

Ovaj izum nadalje uključuje derivate spojeva SARM. Izraz "derivat" uključuje, ali se ne ograničava na eterske derivate, derivate kiselina, amidne derivate, esterske derivate i slične. Uz to, ovaj izum nadalje uključuje hidrate spojeva SARM. Izraz "hidrat" uključuje, ali se ne ograničava na, hemihidrate, monohidrate, dihidrate, trihidrate i slične.

Ovaj izum nadalje uključuje metabolite spojeva SARM. Izraz "metabolit" znači bilo koju supstancu proizvedenu iz druge supstance metabolizmom ili metaboličkim procesom.

Ovaj izum nadalje uključuje farmaceutske proizvode spojeva SARM. Izraz "farmaceutski proizvod" znači sastav prikladan za farmaceutsku uporabu (farmaceutski sastav), kako je ovdje definirano.

Biološka aktivnost spojeva selektivnih modulatora androgena

Kako se ovdje raspravljalo, SARM-ovi koji su korisni u prevenciji i liječenju BPH klasificiraju se kao agonisti androgenih receptora (AR agonisti) ili antagonisti androgenih receptora (AR antagonisti).

AR je ligand-aktivirani transkripcijski regulacioni protein koji posreduje indukciju muškog spolnog razvoja i funkcije putem njegovog djelovanja s endogenim androgenima (muškim spolnim hormonima). Androgeni hormoni su steroidi koji se proizvode u tijelu testisima i korteksom adrenalne žlijezde. Androgeni steroidi igraju važnu ulogu u mnogim fiziološkim procesima, uključujući razvoj i održavanje muških spolnih karakteristika, kao što je mišićna i koštana masa, rast prostate, spermatogeneza i obrazac muške dlakavosti. (Matsumoto, Endocrinol. Met. Clin. N. Am. 23:857-75 (1994)). Endogeni steroidni androgeni uključuju testosteron i dihidrotestosteron ("DHT"). Drugi steroidni androgeni uključuju estere testosterona, kao što su cipionatni, propionatni, fenilpropionatni, ciklopentilpropionatni, izokarporatni, enantatni i dekanatni esteri i drugi sintetski androgeni, kao što je 7-metil-nortestosteron ("MENT") i njegov acetatni ester (Sundaram et al., "7-Alpha-Methyl-Nortestosterone (MENT): The Optimal Androgen for Male Contraception," Ann. Med., 25:199-205 (1993) ("Sundaram")).

Agonist receptora je supstanca koja vezuje receptore i aktivira ih. Antagonist receptora je supstanca koja vezuje receptore i inaktivira ih. U jednoj izvedbi, SARM-ovi koji su korisni u liječenju i prevenciji BPH su AR agonisti i zbog toga su korisni za vezivanje na AR i njegovo aktiviranje. U drugoj izvedbi, SARM-ovi koji su korisni u liječenju i prevenciji BPH su AR antagonisti i zbog toga su korisni za vezivanje na AR i njegovo inaktiviranje. Ispitivanja za određivanje da li su spojevi predmetnog izuma AR agonisti ili antagonisti dobro su poznata stručnjaku iz odgovarajućeg područja. Na primjer, agonistička aktivnost AR se može odrediti opažanjem sposobnosti spojeva SARM da održavaju i/ili stimuliraju rast tkiva koje sadrži AR, kao što je prostata i sjemenne kesice, po izmjerenoj težini. AR-antagonistička aktivnost se može odrediti opažanjem sposobnosti spojeva SARM da inhibiraju rast tkiva koje sadrži AR.

U još jednoj izvedbi, spojevi SARM predmetnog izuma se mogu klasificirati kao djelomični AR agonisti/antagonisti. U nekim tkivima SARM-ovi su AR agonisti, da uzrokuju povećanu transkripciju AR-reaktivnih gena (na pr. mišićni anabolički efekt). U drugim tkivima, ovi spojevi služe kao konkurentni inhibitori testosterona/DHT na AR, da spriječe agonističke efekte prirodnih androgena.

Spojevi predmetnog izuma vezuju se ili reverzibilno ili ireverzibilno na androgeni receptor. U jednoj izvedbi, spojevi SARM se vezuju reverzibilno na androgeni receptor. U drugoj izvedbi, spojevi SARM se vezuju ireverzibilno na androgeni receptor. Spojevi predmetnog izuma mogu sadržavati funkcionalnu skupinu (značajku afiniteta), koja dopušta alkilaciju androgenog receptora (t.j. formiranje kovalentne veze). Na taj način, u ovom slučaju, spojevi se ireverzibilno vezuju na receptor i u skladu s tim, ne mogu se istisnuti steroidom kao što su endogeni ligandi DHT i testosteron.

Kako se pokazuje ovdje, spojevi SARM predmetnog izuma su potentni inhibitori enzima 5- α reduktaze. Na taj način, u jednoj izvedbi, ovaj izum daje metodu inhibiranja enzima 5- α reduktaze, koja se sastoji od dovođenja u kontakt enzima 5- α reduktaze s učinkovitom inhibitorskom količinom selektivnog modulatora androgenog receptora (SARM) i/ili njegovog analoga, derivata, izomera, metabolita, farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutskog produkta, hidrata, N-oksida, ili bilo kakve njihove kombinacije, kako se ovdje opisuje. U jednoj izvedbi, spoj SARM za koji se pokazuje da je potentni inhibitor enzima 5- α reduktaze je spoj formule I. U drugoj izvedbi, spoj SARM za koji se pokazuje da je potentni inhibitor enzima 5- α reduktaze je spoj formule II. U drugoj izvedbi, spoj SARM za koji se pokazuje da je potentni inhibitor enzima 5- α reduktaze je spoj formule III. U drugoj izvedbi, spoj SARM za koji se pokazuje da je potentni inhibitor enzima 5- α reduktaze je spoj formule IV. U drugoj izvedbi, spoj SARM za koji se pokazuje da je potentni inhibitor enzima 5- α reduktaze je spoj formule V. U drugoj izvedbi, spoj SARM za koji se pokazuje da je potentni inhibitor enzima 5- α reduktaze je spoj formule VI. U drugoj izvedbi, spoj SARM za koji se pokazuje da je potentni inhibitor enzima 5- α reduktaze je spoj formule VII. U drugoj izvedbi, spoj SARM za koji se pokazuje da je potentni inhibitor enzima 5- α reduktaze je spoj formule VIII. U drugoj izvedbi, spoj SARM za koji se pokazuje da je potentni inhibitor enzima 5- α reduktaze je spoj formule IX.

U jednoj izvedbi predmetnog izuma enzim 5- α reduktaza je testosteronski enzim 5- α reduktaza. Testosteronski enzim 5- α reduktaza je enzim koji pretvara testosteron (T) u dihidrotestosteron (DHT). Za DHT, koji se vezuje s peterostruko većim afinitetom na ljudski androgeni receptor, se misli, da je posrednik androgenih efekata u mnogim tkivima. DHT uzrokuje proliferaciju tkiva prostate i prekomjerne razine DHT su popraćene prekomjernom staničnom proliferacijom, koja je popraćena povećanjem prostate. Inhibicijom testosteronske 5- α reduktaze spojevima SARM predmetnog izuma, formiranje DHT bi moglo biti smanjeno i za nadati se, da se povećanje prostate može blokirati.

Postoje dva izooblika 5- α reduktaze - tip 1 izoenzim izražen pretežno u jetri i koži i tip 2 izoenzim izražen pretežno u prostati. Kako se ovdje pokazuje, SARM-ovi predmetnog izuma su učinkoviti u inhibiciji i tipa 1 i tipa 2 5- α reduktaze. Na taj način, u jednoj izvedbi, za spoj SARM se pokazuje da je potentni inhibitor enzima 5- α reduktaze tipa 1. U drugoj izvedbi, spoj SARM za koji se pokazuje da je potentni inhibitor enzima 5- α reduktaze, je potentni inhibitor enzima 5- α reduktaze tipa 2.

U drugoj izvedbi, kako se ovdje prikazuje, spoj SARM za koji se pokazuje da je potentni inhibitor enzima 5- α reduktaze, je konkurentni inhibitor enzima 5- α reduktaze.

Kako se ovdje definira, "dovođenje u kontakt" znači, da se spoj SARM predmetnog izuma uvodi u neki uzorak koji sadrži enzim u epruveti, tikvici, kulturi tkiva, čipu, rešetki, pločici, mikropločici, kapilari ili tome slično, te se inkubira na nekoj temperaturi i kroz vrijeme koje je dostatno da omogući vezivanje SARM na enzim. Metode za dovođenje uzoraka u kontakt sa SARM-om ili drugim specifičnim vezivnim komponentama, poznate su stručnim osobama iz odgovarajućeg područja i mogu se odabrati ovisno o tipu ispitivanja kojeg treba provesti. Inkubacijske metode su također standardne i poznate stručnim osobama iz odgovarajućeg područja.

U nekoj drugoj izvedbi, izraz "dovođenje u kontakt" znači, da se spoj SARM predmetnog izuma uvodi u subjekt koji prima liječenje, te se spoju SARM dozvoljava da dođe u kontakt s androgenim receptorom *in vivo*.

Kako se opisuje ovdje, androgeni hormoni, kao što su testosteron i DHT, igraju važnu ulogu u mnogim fiziološkim procesima, uključujući razvoj i održavanje obrasca muške dlakavosti. Kako se pokazuje ovdje, inhibicija 5- α reduktaze inhibitorima spojeva SARM predmetnog izuma utječe na gubitak muških dlaka. Na taj način, izum daje metodu za liječenje subjekta koji pati od gubljenja dlaka, koja se sastoji od stupnja davanja subjektu terapijski učinkovite količine inhibitora 5- α reduktaze, u čemu je navedeni inhibitor selektivni modulator androgenog receptora (SARM) i/ili njegov analog, derivat, izomer, metabolit, farmaceutski prihvatljiva sol, farmaceutski produkt, hidrat, N-oksidi ili bilo koja njihova kombinacija, kako je opisano ovdje.

Kako se koristi ovdje, izraz "liječenje" uključuje remisivno liječenje poremećaja.

Ovaj izum daje uporabu sastava i farmaceutskog sastava za liječenje, prevenciju, supresiju, inhibiranje ili smanjivanje pojave benigne hiperplazije prostate u muškom subjektu, sastava koji sadrži selektivni modulator androgenog receptora (SARM) i/ili njegov analog, derivat, izomer, metabolit, farmaceutski prihvatljivu sol, farmaceutski produkt, hidrat, N-oksidi ili bilo koju njihovu kombinaciju, kako je opisano ovdje, u farmaceutskom pripravku koji nadalje sadrže prikladni nosilac ili razrjeđivač.

Ovaj izum nadalje daje uporabu sastava i farmaceutskog sastava za liječenje subjekta koji pati od gubitka dlaka, sastava koji sadrži terapijski učinkovitu količinu inhibitora 5- α reduktaze, u čemu je inhibitor selektivni modulator androgenog receptora (SARM) i/ili njegov analog, derivat, izomer, metabolit, farmaceutski prihvatljiva sol, farmaceutski produkt, hidrat, N-oksidi ili bilo koja njihova kombinacija, kako se opisuje ovdje.

Predmetni izum daje siguran i učinkovit postupak za liječenje, prevenciju, suprimiranje, inhibiciju ili smanjivanje BPH i posebno je koristan za ublažavanje simptoma i znakova povezanih s BPH kod subjekta koji pati od BPH. Predmetni izum nadalje daje sigurnu i učinkovitu metodu za liječenje gubljenja dlaka kod subjekta koji pati od gubitka dlaka. U jednoj izvedbi, subjekt je subjekt sisavca. U drugoj izvedbi, subjekt je ljudski subjekt. U drugoj izvedbi, subjekt je muški subjekt.

Farmaceutski sastavi

Kako se koristi ovdje "farmaceutski sastav" znači "terapijski učinkovitu količinu" aktivnog sastojka, t.j. određenog spoja SARM zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosiocem ili razrjeđivačem. "Terapijski učinkovita količina", kako se koristi ovdje, odnosi se na onu količinu koja daje terapijski učinak za dano stanje i režim davanja.

Farmaceutski sastavi koji sadrže agens SARM mogu se davati subjektu bilo kojom metodom koja je poznata stručnoj osobi iz odgovarajućeg područja, kao na primjer parenteralno, parakancerano, transmukozalno, transdermalno,

5 intramuskularno, intravenozno, intradermalno, supkutano, intraperitonealno, intraventrikularno, intrakranijalno, intravaginalno ili intratumoralno.

10 U jednoj izvedbi, farmaceutski se sastavi daju oralno, i na takav su način formulirani u obliku prikladnom za oralno davanje, t.j. kao kruta ili tekuća preparacija. Prikladne krute oralne formulacije uključuju tablete, kapsule, pilule, granule, pelete i slične. Prikladne tekuće oralne formulacije uključuju otopine, suspenzije, disperzije, emulzije, ulja i slične. U jednoj izvedbi, predmetnog izuma, spojevi SARM se formuliraju u kapsuli. U skladu s ovom izvedbom, sastavi predmetnog izuma sadrže uz aktivni spoj SARM i inertni nosilac ili razrjeđivač i tvrdu želatinsku kapsulu.

15 Nadalje, u još jednoj izvedbi, farmaceutski sastavi se daju intravenoznom, intraarterijalnom ili intramuskularnom injekcijom tekućeg preparata. Prikladne tekuće formulacije uključuju otopine, suspenzije, disperzije, emulzije, ulja i slično. U jednoj izvedbi, farmaceutski sastavi se daju intravenozno, i tako su formulirani u formi koja je prikladna za intravenozno davanje. U još jednoj izvedbi, farmaceutski sastavi se daju intraarterijalno i tako su formulirani u formi prikladnoj za intraarterijalno davanje. U još jednoj izvedbi, farmaceutski sastavi se daju intramuskularno i tako su formulirani u formi prikladnoj za intramuskularno davanje.

20 Nadalje, u još jednoj izvedbi, farmaceutski sastavi se daju lokalno na površine tijela i tako su formulirani u obliku prikladnom za lokalno davanje. Prikladne lokalne formulacije uključuju gelove, masti, kreme, losione, kapljice i slično. Za lokalno davanje, agensi SARM ili njihovi fiziološki tolerabilni derivati, kao soli, esteri, N-oksidi, i slični, pripremaju se i nanose kao otopine, suspenzije ili emulzije u fiziološki prihvatljivom razrjeđivaču sa ili bez farmaceutskog nosioca.

25 Nadalje, u drugoj izvedbi, farmaceutski sastavi se daju kao supozitorij, na primjer rektalni supozitorij ili uretralni supozitorij. Nadalje, u još jednoj izvedbi, farmaceutski sastavi se daju supkutanom implantacijom pelete. U daljnjoj izvedbi, peleta se daje za kontrolirano otpuštanje agensa SARM tijekom nekog vremenskog perioda.

30 U još jednoj izvedbi, aktivni spoj se može predati u jednoj vezikuli, naročito kao liposom (vidi Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990); Treat et al., in *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein i Fidler (izdavači), Liss. New York, stranice 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, stranice 317-327; vidi općenito isti).

35 Kako se koristi ovdje, "farmaceutski prihvatljivi nosioci ili razrjeđivači" su dobro poznati stručnim osobama iz odgovarajućeg područja. Nosilac ili razrjeđivač može biti kruti nosilac ili razrjeđivač za krute formulacije, tekući nosilac ili razrjeđivač za tekuće formulacije ili njihove smjese.

40 Kruti nosioci/razrjeđivači uključuju, ali se ne ograničavaju na gumu, škrob, (na pr. kukuruzni škrob, prethodno želatinizirani škrob), šećer (na pr. laktozu, manitol, saharozu, dekstrozu), celulozni materijal, (na pr. mikrokristalnu celulozu), akrilat (na pr. polimetilakrilat), kalcijev karbonat, magnezijev oksid, talk ili njihove smjese.

45 Za tekuće formulacije, farmaceutski prihvatljivi nosioci mogu biti vodene ili bezvodne otopine, suspenzije, emulzije ili ulja. Primjeri bezvodnih otapala su propilen glikol, polietilen glikol, i organski esteri koji se mogu injektirati, kao što je etil oleat. Vodeni nosioci uključuju vodu, alkoholno/vodene otopine, emulzije ili suspenzije, uključujući fiziološku otopinu i puferirani medij. Primjeri ulja su ona od petrolnog, životinjskog, biljnog ili sintetskog porijekla, na primjer kikirikijevo ulje, sojino ulje, mineralno ulje, maslinovo ulje, suncokretovo ulje i ulje iz riblje jetre.

50 Parenteralni prenositelji (za supkutanu, intravenoznu, intraarterijalnu, ili intramuskularnu injekciju) uključuju otopinu natrijevog klorida, Ringerovu dekstrozu, dekstrozu i natrijev klorid, laktirano Ringerovo i čvrsta ulja. Intravenozni prenositelji uključuju fluidne i nutritivne regeneratore, elektrolitske regeneratore, kao što su oni čija je baza Ringerova dekstroza i tome slično. Primjeri su sterilne tekućine kao što su voda i ulja, sa ili bez dodavanja površinski aktivne tvari i drugih farmaceutski prihvatljivih adjuvansa. Općenito, voda, fiziološka otopina, vodena otopina dekstroze i srodne otopine šećera, i glikoli, kao što su propilen glikoli ili polietilen glikol, su preferirani tekući nosioci, posebice za injektibilne otopine. Primjeri ulja su ona koja su petrolnog, životinjskog, biljnog, ili sintetskog porijekla, na primjer, ulje kikirikija, sojino ulje, mineralno ulje, maslinovo ulje, ulje suncokreta i ulje iz riblje jetre.

60 Uz to, sastavi mogu dalje uključivati veziva (na pr. akaciju, kukuruzni škrob, želatinu, karbomer, etil celulozu, guar gumu, hidroksipropil celulozu, hidroksipropil metil celulozu, povidon), dezintegrirajuće agense (na pr. kukuruzni škrob, krumpirov škrob, alginsku kiselinu, silicijev dioksid, natrijevu kroskarmelozu, krosipovidon, guar gumu, natrijev škrob glikolat), pufere (na pr. Tris-HCl, acetat, fosfat) različitih pH i ionskih jakosti, aditive, kao što su albumin ili želatina za sprječavanje apsorpcije na površinama, deterdžente (na pr. Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, soli žučne kiseline), inhibitore proteaze, površinski aktivne tvari (na pr. natrijev lauril sulfat), pojačivače zasićenja, agense otapanja (na pr. glicerol, polietilen glicerol), anti-oksidanse (na pr. askorbinsku kiselinu, natrijev metabisulfit, butilirani hidroksianisol), stabilizatore (na pr. hidroksipropil celulozu, hidroksipropil metil celulozu), agense za povećanje viskoziteta (na pr. karbomer, koloidni silicijev dioksid, etil celuloza, guar guma), zaslađivače (na pr. aspartam, citronska kiselina), konzervanse (na pr. Thimerosal, benzilni alkohol, parabeni), lubrikante (na pr. stearinska kiselina, magnezijev stearat,

- 5 polietilen glikol, natrijev lauril sulfat), pomagala protoka (na pr. koloidni silicijev dioksid), plastifikatore (na pr. dietil ftalat, trietil citrat), emulzifikatore (na pr. karbomer, hidroksipropil celuloza, natrijev lauril sulfat), polimerne obloge (na pr. poloksameri ili poloksamini), agense za formiranje obloga i filma (na pr. etil celuloza, akrilati, polimetakrilati) i/ili adjuvanse.
- 10 U jednoj izvedbi, farmaceutski sastavi koji se ovdje daju, su sastavi kontroliranog oslobađanja, t.j. sastavi u kojima se spoj SARM oslobađa tijekom nekog vremena nakon davanja. Sastavi kontroliranog ili postupnog oslobađanja uključuju formulaciju u lipofilnim depoima (na pr. masne kiseline, voskovi, ulja). U nekoj drugoj izvedbi, taj sastav je sastav trenutnog oslobađanja, t.j. sastav u kojem se sav spoj SARM oslobađa odmah nakon davanja.
- 15 U još jednoj izvedbi, farmaceutski sastav se može isporučiti u sustavu kontroliranog oslobađanja. Na primjer, agens se može davati korištenjem intravenozne infuzije, implantabilne osmotske pumpe, transdermalnog flastera, liposoma, ili drugih načina davanja. U jednoj izvedbi, može se koristiti pumpa (vidi Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N.Engl. J.Med. 321:574 (1989). U nekoj drugoj izvedbi, mogu se koristiti polimerni materijali. U još nekoj drugoj izvedbi, sustav kontroliranog oslobađanja
- 20 može se smjestiti u blizinu terapijskog cilja, t.j. mozga, trebajući tako samo frakciju sistemske doze (vidi, na pr. Goodson u Medical Applications of Controlled Release, supra, vol.2, str. 115-138. (1984). O drugim sustavima kontroliranog oslobađanja raspravlja se u pregledu Langer-a (Science 249:1527-1533 (1990).
- 25 Sastavi mogu također uključivati uklopljenost aktivnog materijala u ili na posebne pripravke polimernih spojeva, kao što su polilaktična kiselina, poliglikolna kiselina, hidrogelovi, i t.d., ili na liposome, mikroemulzije, micelle, unilamelarne ili multilamelarne vezikule, duhove eritrocita, ili sferoplaste). Takvi sastavi će utjecati na fizikalno stanje, topivost, stabilnost, brzinu oslobađanja *in vivo*, i stopu klirensa (clearance rate) *in vivo*.
- Izumom su također obuhvaćeni posebni sastavi obloženi polimerima (na pr. poloksamerima ili poloksaminima) i spoj
- 30 vezan na antitijela usmjeren prema tkivno specifičnim receptorima, ligandima ili antigenima ili spojen na ligande tkivno specifičnih receptora.
- Izumom su također obuhvaćeni spojevi modificirani kovalentnom vezom polimera topivih u vodi, kao što su polietilen glikol, kopolimeri polietilen glikola i polipropilen glikola, karboksimetil celuloza, dekstran, polivinilni alkohol,
- 35 polivinilpirolidon ili poliprolin. Za te modificirane spojeve se zna, da pokazuju znatno dulje poluživote u krvi nakon intravenozne injekcije, nego njima odgovarajući nemodificirani spojevi (Abuchowski et al., 1981; Newmark et al.; 1982, i Katre et al., 1987). Takve modifikacije također mogu povećati topivost spoja u vodenoj otopini, eliminirati agregaciju, pojačati fizikalnu i kemijsku stabilnost spoja, i uvelike smanjiti imunogenost i reaktivnost spoja. Kao posljedica toga, željena biološka aktivnost *in vivo* može se postići davanjem takvih abdukta polimernih spojeva manje
- 40 često ili u manjim dozama, nego kod nemodificiranog spoja.
- Priprema farmaceutskih sastava koji sadrže neku aktivnu komponentu dobro se razumije u struci, na primjer miješanjem, granuliranjem, ili procesima formiranja tableta. Aktivni terapijski sastojak često se miješa s
- 45 ekscipijentima koji su farmaceutski prihvatljivi i kompatibilni s aktivnim sastojkom. Za oralno davanje, agensi SARM ili njihovi fiziološki tolerirani derivati, kao što su soli, esteri, N-oksidi i tome slično, se miješaju s aditivima uobičajenim za ove svrhe, kao što su prenositelji, stabilizatori, ili inertni razrjeđivači, a pretvaraju se uobičajenim metodama u oblike prikladne za davanje, kao što su tablete, obložene tablete, tvrde ili meke želatinske kapsule, vodene, alkoholne ili uljne otopine. Za parenteralno davanje, agensi SARM ili njihovi fiziološki tolerirani derivati kao što su soli, esteri, N-oksidi, i
- 50 tome slično, se pretvaraju u neku otopinu, suspenziju, ili emulziju, ukoliko se želi, sa supstancama koje su uobičajene i prikladne za tu svrhu, na primjer, agensima za otapanje ili nekim drugim.
- Neka aktivna komponenta može se formulirati u sastav kao neutralizirani farmaceutski prihvatljivi oblici soli. Farmaceutski prihvatljive soli uključuju kisele adicione soli (nastale sa slobodnim amino skupinama polipeptida ili
- 55 molekulama antitijela), koje nastaju s anorganskim kiselinama kao na primjer, klorovodičnom ili fosfornom kiselinom, ili takvim organskim kiselinama kao što su octena, oksalna, vinska, bademova i slično. Soli nastale iz slobodnih karboksilnih skupina mogu se također izvesti iz anorganskih baza, kao što su, na primjer, natrijev, kalijev, amonijev, kalcijev, ili feri hidroksid, i takvih organskih baza kao što su izopropilamin, trimetilamin, 2-etilamino etanol, histidin, prokain, i tome slično.
- 60 Za korištenje u medicini, soli SARM su farmaceutski prihvatljive soli. Druge soli mogu međutim, biti korisne u pripremi tih spojeva prema izumu ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli. Prikladne farmaceutski prihvatljive soli spojeva ovog izuma uključuju kisele adicione soli koje mogu, na primjer, nastati miješanjem otopine spoja prema izumu s otopinom farmaceutski prihvatljive kiseline, kao što je klorovodična kiselina, sumporna kiselina, metansulfonska kiselina, fumarna kiselina, maleinska kiselina, jantarna kiselina, octena kiselina, benzojeva kiselina, oksalna kiselina,
- 65 citronska kiselina, vinska kiselina, ugljična kiselina ili fosforna kiselina.

5 Kako se ovdje definira, "dovođenje u kontakt" znači, da se spoj SARM predmetnog izuma uvodi u neki uzorak koji sadrži enzim u epruveti, tikvici, tkivima, čipu, rešetki, pločici, mikropločici, kapilari ili tome slično, te se inkubira na nekoj temperaturi i kroz vrijeme koje je dostatno da omogući vezivanje SARM na enzim. Metode za dovođenje uzoraka u kontakt sa SARM-om ili drugim specifičnim vezivnim komponentama, poznate su stručnim osobama iz odgovarajućeg područja i mogu se odabrati ovisno o vrsti protokola ispitivanja kojeg treba provesti. Inkubacijske metode su također standardne i poznate stručnim osobama iz odgovarajućeg područja.

U nekoj drugoj izvedbi, izraz "dovođenje u kontakt" znači, da se spoj SARM predmetnog izuma uvodi u subjekt koji prima liječenje, te se spoju SARM dozvoljava da dođe u kontakt s androgenim receptorom *in vivo*.

15 Kako se ovdje koristi, izraz "liječenje" uključuje preventivno liječenje i remisivno liječenje poremećaja. Kako se ovdje koriste, izrazi "smanjenje", "suprimiranje" i "inhibiranje" imaju značenje koje se općenito razumije kao smanjivanje ili opadanje. Kako se ovdje koristi, izraz "progresija" znači povećani opseg ili žestinu, napredovanje, rast ili pogoršanje. Kako se ovdje koristi, izraz "rekurencija" znači povrat bolesti nakon remisije.

20 Kako se ovdje koristi, izraz "davanje" odnosi se na dovođenje subjekta u kontakt sa spojem SARM predmetnog izuma. Kako se ovdje koristi, davanje se može postići *in vitro*, t.j. u epruveti, ili *in vivo*, t.j. u stanicama ili tkivima živih organizama, na primjer, ljudi. U jednoj izvedbi, predmetni izum obuhvaća davanje spojeva predmetnog izuma subjektu.

25 U jednoj izvedbi, metode predmetnog izuma uključuju davanje spoja SARM kao jedinog aktivnog sastojka. Međutim, također su unutar opsega predmetnog izuma uključene metode za liječenje BPH kako se otkriva ovdje, koje sadrže davanje spojeva SARM u kombinaciji s jednim ili više terapijskih agenasa. Ti agensi uključuju, ali se ne ograničuju na: LHRH analoge, reverzibilne antiandrogene, antiestrogene, lijekove protiv raka, inhibitore 5-alfa reduktaze, inhibitore aromataze, progestine, ili agense koji djeluju putem drugih nuklearnih hormonskih receptora.

30 U jednoj izvedbi, predmetni izum daje sastave i farmaceutske sastave koji sadrže neki spoj selektivnog modulatora androgenog receptora u kombinaciji s nekim LHRH analogom. U još jednoj izvedbi, predmetni izum daje sastave i farmaceutske sastave koji sadrže spoj selektivnog modulatora androgenog receptora u kombinaciji s nekim reverzibilnim antiandrogenom. U nekoj drugoj izvedbi, predmetni izum daje sastave i farmaceutske sastave koji sadrže spoj selektivnog modulatora androgenog receptora u kombinaciji s nekim antiestrogenom. U nekoj drugoj izvedbi, predmetni izum daje sastave i farmaceutske sastave koji sadrže spoj selektivnog modulatora androgenog receptora u kombinaciji s nekim lijekom protiv raka. U nekoj drugoj izvedbi, predmetni izum daje sastave i farmaceutske sastave koji sadrže spoj selektivnog modulatora androgenog receptora u kombinaciji s inhibitorom 5-alfa reduktaze. U nekoj drugoj izvedbi, predmetni izum daje sastave i farmaceutske sastave koji sadrže spoj selektivnog modulatora androgenog receptora u kombinaciji s inhibitorom aromataze. U nekoj drugoj izvedbi, predmetni izum daje sastave i farmaceutske sastave koji sadrže spoj selektivnog modulatora androgenog receptora u

kombinaciji s progestinom. U drugoj izvedbi, predmetni izum daje sastave i farmaceutske sastave koji sadrže spoj selektivnog modulatora androgenog receptora u kombinaciji s agensom koji djeluje putem drugih nuklearnih hormonskih receptora.

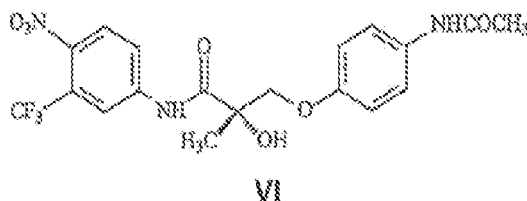
45 Slijedeći primjeri su predstavljeni, kako bi se potpunije ilustriralo pogodne izvedbe izuma. One se ni u kojem slučaju, međutim, ne bi trebale tumačiti kao da ograničavaju širok opseg ovog izuma.

DIO EKSPERIMENTALNIH POJEDINOSTI

50

PRIMJER 1

Interakcija između Spoja VI i ljudske 5- α reduktaze



55 Testosteron se može reducirati enzimom 5- α reduktaze u dihidrotestosteron (DHT). DHT se vezuje s peterostruko većim afinitetom na ljudski androgeni receptor i za njega se misli da je posrednik androgenih efekata u mnogim tkivima. Budući da Spoj VI imitira efekte testosterona u mnogim sustavima *in vitro* i *in vivo*, Spoj VI je testiran, da se odredi da li međudjeluje s 5- α reduktazom. Ova studija je (1) odredila da li je Spoj VI supstrat za 5- α reduktazu, i (2) odredila da li Spoj VI ima ikakve efekte na konverziju testosterona u DHT putem 5- α reduktaze.

5

Metode: Stanice COS1 (American Type Culture Collection, Manassas, VA) stavljene su u pločice s dvanaest bunarića pri gustoći od 60.000 stanica/bunarić i brzo transfektirane s ekspresijskim vektorima za ljudsku 5- α reduktazu (pribavljeno iz Dr. David W. Russell, Southwestern Medical Center, Dallas, TX). Za transfekciju je korišten LipofectAMINE PLUSTM Reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA). pCMV-SPORT- β gal plazmid (Invitrogen, Carlsbad, CA) je kontransfektiran do monitorske transfekcijske efikasnosti. Četrdeset osam sati nakon transfekcije, dodani su testosteron (4 μ M) i/ili Spoj VI (2 ili 200 μ M) u medij i inkubirani pri 37°C. Alikvoti kulture medija odstranjeni su nakon 2 sata i reakcija zaustavljena dodavanjem ledeno hladnog acetonitrila (1:1, vol:vol). U inkubatu je određena koncentracija testosterona i Spoja VI pomoću HPLC koristeći kolonu obratne faze (μ BondaPak C18, 3,9 $\times$ 300 mm, Waters Corporation, Milford, MA) i mobilnu fazu od 38% acetonitrila u deioniziranoj vodi pri protoku od 1,5 ml/min. Analiti su detektirani UV apsorpcijom na 254 nm. Kalibracijske krivulje pripremljene su koristeći vršna područja za izračunavanje koncentracije testosterona ili Spoja VI u inkubatu na završetku reakcije. Stanice su lizirane nakon reakcije, a stanični supernatant je korišten za određivanje aktivnosti β -galaktozidaze i za osiguranje jednake transfekcijske efikasnosti između bunarića.

Rezultati: Inkubacija Spoja VI (2 μ M) s 5- α reduktazom tipa 1 ili tipa 2 pokazala je, da se on ne metabolizira ovim enzimom (Slika 1). Koncentracija Spoja VI se nije promijenila tijekom dvosatnog perioda inkubacije, indicirajući da Spoj VI nije supstrat za ove enzime. Testosteron (4 μ M) se brzo konvertirao u DHT kada je inkubiran s 5- α reduktazom tipa 1 ili tipa 2, smanjujući se za 34%, odnosno 35% u prisutnosti ovih enzima. Konverzija testosterona u DHT inhibirana je prisutnošću Spoja VI, s manje od 10% smanjenja koncentracije testosterona, koja se opaža u prisutnosti Spoja VI (2 μ M ili 200 μ M). Ovi podaci demonstriraju, da je Spoj VI konkurentni inhibitor 5- α reduktaze tipa 1 i tipa 2, na taj način imajući inhibitorske efekte Spoja VI na težinu prostate i sjemene kesice, koje su Prijavitelji prethodno opazili kod intaktnih i polu-orhidektomiranih životinja.

Spoj VI nije supstrat, ali djeluje kao konkurentni inhibitor 5- α reduktaze tipa 1 i tipa 2.

30

PRIMJER 2

Farmakološka aktivnost i tkivna selektivnost Spoja VI kod štakora varirajućeg hormonskog statusa

Selektivni modulatori androgenog receptora (SARMs) imaju široku raznolikost potencijalnih terapijskih primjena, uključujući muški hipogonadizam, osteoporozu, bolesti propadanja mišića, seksualni libido i kontracepciju. Prethodne studije Prijavitelja demonstrirale su, da je Spoj VI potentni i efikasan selektivni modulator androgenog receptora (SARM) kod kastriranih muških štakora. Prijavitelji su dovršili pretkliničku studiju za usporedbu farmakoloških efekata i tkivne selektivnosti Spoja VI i testosteron propionata (TP) kod muških štakora varirajućeg hormonskog statusa. Muški štakori s normalnom funkcijom testisa (t.j. intaktni bez ikakve kirurške manipulacije) uključeni su da bi se ispitali efekti Spoja VI na životinje s normalnom razinom testosterona u krvi. Muški štakori koji su primili unilateralnu orhidektomiju (t.j. kirurško odstranjivanje jednog testisa) uključeni su da bi se ispitali efekti Spoja VI na životinje s blagom iscrpljenosti androgena. Muški štakori koji su primili bilateralnu orhidektomiju (t.j. kirurško odstranjivanje oba testisa) uključeni su da bi se ispitali efekti Spoja VI na životinje s deficitom androgena.

Metode: Spoj VI je sintetiziran i karakteriziran u laboratoriju Dr. Duane Miller na University of Tennessee, Memphis, TN. Muški štakori Sprague-Dawley kupljeni su od Harlan Biosciences (Indianapolis, IN). Životinje su se održavale na 12-satnom ciklusu svijetla i tame uz hranu i vodu raspoloživu ad libitum. Studije sa životinjama je pregledao i odobrio Animal Care and Use Committee of the Ohio State University, a usklađene su s Principles of Laboratory Animal Care. Nezreli muški štakori Sprague-Dawley težine 187 do 214 g su nasumce raspodijeljeni u 9 skupina od po 5 životinja. Jedan dan prije početka tretmana lijekom, skupine 4 do 6 i skupine 7 do 9 primile su unilateralnu, odnosno bilateralnu orhidektomiju, putem incizije skrotuma u srednjoj liniji. Skupine 1 do 3 nisu podvrgnute operaciji. Svi lijekovi dani životinjama su svježe pripremljeni kao otopine u polietilen glikolu 300 (PEG 300). Skupine 4 i 7 primile su tretman samo s prenosnikom (t.j. PEG 300). Životinje u skupinama 3, 6 i 9 primile su testosteron propionat (TP, 0,5 mg/dan) putem implantacije subdermalnih osmotskih pumpi (Model 2002, Durect Corporation, Palo Alto, CA). Životinje u skupinama 2, 5 i 8 primile su Spoj VI (0,5 mg/dan) putem implantacije subdermalnih osmotskih pumpi. Nakon 14 dana tretmana lijekom, štakori su izvagani, anestezirani i žrtvovani. Uzorci krvi sabrani su venipunkturom abdominalne aorte. Uzorci plazme su analizirani na testosteron, FSH, LH i osteokalcin. Koncentracije testosterona su mjerene pomoću AniLytics Inc. (Gaithersburg, MD). Razine FSH i LH mjerene su s National Hormone and Peptide Program (Dr. A F Parlow, UCLA, CA). Razine osteokalcina u plazmi određene su koristeći komercijalno raspoloživ komplet za štakorski osteokalcin EIA iz Biomedical Technologies Inc. (Stoughton, MA). Ventralne prostate, sjemene kesice i mišić levator ani su odstranjeni i izvagani. Osmotske pumpe su također uklonjene iz životinja da se provjeri ispravan rad pumpi. Težine svih organa su normalizirane na tjelesnu težinu i analizirane na bilo kakve statistički značajne razlike između skupina, koristeći single-factor ANOVA s alfa vrijednosti postavljenoj *a priori* na $p < 0,05$. Težine prostate i sjemenih kesica korištene su kao indicije za evaluaciju androgene aktivnosti, a težina mišića levator ani korištena je za evaluaciju anaboličke aktivnosti. Statističke analize parametara iz kompletne krvne slike ili serumskog kemijskog profiliranja, gdje je god bilo primjenjivo, izvedene su pomoću single-factor ANOVA s alfa vrijednosti postavljenoj *a priori* na $p < 0,05$.

5

Rezultati: Razine testosterona u plazmi su bile značajno niže kod kastriranih štakora, bez obzira na tretmansku skupinu (Tablica 1 dolje). Unilateralna orhidektomija dovela je do blagog, ali statistički beznačajnog, smanjivanja koncentracija testosterona u plazmi. Kastrirani muški štakori koji su primili egzogeni TP (0,5 mg/dan) imali su više razine testosterona u plazmi nego kontrole tretirane s prenosnikom i tretirane Spojem VI. Međutim, nije bilo nikakvih značajnih razlika u razinama testosterona u plazmi između polu-orhidektomiranih životinja u bilo kojim tretiranim skupinama. Tretman Spojem VI nije utjecao na razine testosterona kod intaktnih, polu-orhidektomiranih ili kastriranih muških štakora, demonstrirajući da Spoj VI ima mali ili nikakav efekt na endogenu produkciju androgena pri farmakološki relevantnim dozama.

10

15 **Tablica 1. Razine testosterona u plazmi (ng/ml) kod različitih skupina tretmana (n=5).**

	Kontrola	Spoj VI (0,5 mg/dan)	TP (0,5 mg/dan)
Intaktni	2,674 6 1,476	1,830 6 0,510	1,482 6 0,416
Polu-orhidektomirani	1,740 6 1,049	1,404 6 0,810	2,366 6 1,232
Kastrirani	0,036 6 0,075 †‡	0,066 6 0,148 †‡	0,258 6 0,103 *†‡

* p<0,05 u usporedbi s kontrolnom skupinom

† p<0,05 u usporedbi s intaktnom skupinom

‡ p<0,05 u usporedbi s polu-orhidektomiranom skupinom.

Razine FSH i LH u plazmi (Tablice 2 i 3 na slijedećoj stranici) značajno su povećane kod životinja koje su primile bilateralnu orhidektomiju (t.j. kastrirane kontrole). Razine FSH i LH kod polu-orhidektomiranih životinja nisu bile značajno različite od intaktnih životinja, potkrepljujući opažanje da unilateralna orhidektomija nema nikakav efekt na razine testosterona u plazmi ili hormona hipofize koji to reguliraju. Tretman s TP uzrokovao je značajno opadanje razina FSH i LH kod kastriranih muških štakora, indicirajući da TP suprimira proizvodnju hormona hipofize. Međutim, Spoj VI nije imao nikakav efekt na razine FSH i LH u plazmi. Ovi podaci indiciraju, da Spoj VI nema nikakav efekt na produkciju hormona hipofize i zbog toga je povoljan za TP za uporabu kod intaktnih životinja. Nisu opažene nikakve značajne razlike u razinama FSH ili LH kod intaktnih ili polu-orhidektomiranih životinja.

30

Tablica 2. Razine FSH u plazmi (ng/ml) kod različitih skupina tretmana (n=5).

	Kontrola	Spoj VI (0,5 mg/dan)	TP (0,5 mg/dan)
Intaktni	13,0 6 1,3	14,4 6 1,7	11,4 6 1,7
Polu-orhidektomirani	18,0 6 1,9 †	15,2 6 2,2	17,2 6 3,3 †
Kastrirani	68,6 6 6,3 †‡	69,6 6 11,7 †‡	58,0 6 6,9 *†‡

* p<0,05 u usporedbi s kontrolnom skupinom

† p<0,05 u usporedbi s intaktnom skupinom

‡ p<0,05 u usporedbi s polu-orhidektomiranom skupinom.

Tablica 3. Razine LH u plazmi (ng/ml) kod različitih skupina tretmana (n=5).

	Kontrola	Spoj VI (0,5 mg/dan)	TP (0,5 mg/dan)
Intaktni	0,160 6 0,187	0,026 6 0,037	0,168 6 0,173
Polu-orhidektomirani	0,240 6 0,268	0,124 6 1,115	0,124 6 0,092
Kastrirani	8,704 6 1,709 †‡	8,644 6 2,799 †‡	6,702 6 1,513 †‡

40

* p<0,05 u usporedbi s kontrolnom skupinom

† p<0,05 u usporedbi s intaktnom skupinom

‡ p<0,05 u usporedbi s polu-orhidektomiranom skupinom.

Ispitali su se efekti unilateralne orhidektomije, bilateralne orhidektomije, TP i Spoja VI na razine osteokalcina u plazmi (Tablica 4).

45

Osteokalcin je specifični osteoblastični marker, koji se može koristiti za evaluiranje endogene brzine formiranja kostiju. Ne postoje nikakve značajne razlike u razinama osteokalcina između intaktnih, polu-orhidektomiranih i kastriranih životinja i prenosnikom tretiranih (t.j. kontrolnih) životinja. Međutim, tretman sa Spojem VI doveo je do značajnog porasta razina osteokalcina u plazmi kod poluorhidektomiranih i kastriranih životinja. TP nije imao nikakav efekt na razine osteokalcina u plazmi. Ovi podaci demonstriraju da Spoj VI povećava brzinu formiranja kostiju kod muških životinja, bez ikakvog efekta na koncentraciju testosterona, FSH ili LH u plazmi.

Tablica 4. Razine osteokalcina LH u plazmi (ng/ml) kod različitih skupina tretmana (n=5).

	Kontrola	Spoj VI (0,5 mg/dan)	TP (0,5 mg/dan)
Intaktni	59,403 6 13,933	55,584 6 9,715	74,9526 15,399
Polu-orhidektomirani	62,110 6 14,770	89,804615,517*†	77,236 6 24,418
Kastrirani	66,965 6 11,305	94,215612,568*†	65,976611,213

* p<0,05 u usporedbi s kontrolnom skupinom

† p<0,05 u usporedbi s intaktnom skupinom

‡ p<0,05 u usporedbi s polu-orhidektomiranom skupinom.

Kod intaktnih životinja, Spoj VI smanjuje veličinu prostate do 79% od one, koja je opažena kod kontrolnih životinja, bez ikakvih statistički značajnih promjena veličine sjemenih kesica ili mišića levator ani (Tablica 5 dolje i Slika 2). Farmakološki efekti i tkivna selektivnost Spoja VI su bili očiti kod polu-orhidektomiranih životinja. Spoj VI je smanjio veličinu prostate i sjemenih kesica do 75%, odnosno 79%, a povećao veličinu mišića levator ani do 108%, od one koja je opažena kod netretiranih polu-orhidektomiranih životinja. Ova opažanja demonstriraju da Spoj VI djeluje kao djelomični agonist kod prostate i sjemenih kesica, a kao potpuni agonist kod mišića levator ani. Nisu opaženi nikakvi nepovoljni farmakološki efekti.

Tablica 5. Usporedba androgenih i anaboličkih efekata Spoja VI i TP na intaktne, polu-orhidektomirane i kastrirane štakore (% od intaktnih kontrolnih, n=5).

Organi		Kontrola	Spoj VI (0,5 mg/dan)	TP (0,5 mg/dan)
Prostata	Intaktni	100,00613,13	79,4169,32*†	97,45610,82
	Polu-	86,42619,52	74,6968,44*†	98,576 7,98
	Kastrirani	7,1961,25	32,55611,65*†‡	76,78610,43*‡
Sjemena kesica	Intaktni	100,00618,84	90,54612,10	103,95613,23
	Polu-	102,9367,47	78,55613,58†‡	114,19623,81
	Kastrirani	8,9761,23	16,4765,21*†‡	63,48617,05*‡
Levator ani	Intaktni	100,00612,69	109,15614,68	95,6169,34
	Polu-	92,9467,83	108,1068,92‡	98,63610,47
	Kastrirani	42,7465,22	100,65610,86‡	87,27610,25‡

* p<0,05 u usporedbi s intaktnom kontrolnom skupinom

† p<0,05 u usporedbi s TP istog operativnog statusa (t.j., intaktni, polu-orhidektomirani ili kastrirani).

‡ p<0,05 u usporedbi s kontrolnom skupinom istog operativnog statusa.

Spoj VI je demonstrirao potentne i tkivno selektivne farmakološke efekte kod intaktnih, polu-orhidektomiranih i kastriranih muških štakora. Spoj VI je doveo do značajnog smanjenja težina prostate kod intaktnih i polu-orhidektomiranih životinja i bio je manje učinkovit od TP kod porasta težine prostate kod kastriranih životinja. Slični su farmakološki efekti opaženi kod sjemenih kesica (drugi organ koji se općenito smatra markerom androgenih efekata), uz iznimku, da Spoj VI nije imao nikakav efekt na težinu sjemenih kesica kod intaktnih životinja. Tretman Spojem VI doveo je do značajnih porasta težine mišića levator ani kod polu-orhidektomiranih i kastriranih životinja. Ovi efekti su bili veći od onih, koji su opaženi s TP. Ovi podaci demonstriraju tkivno selektivne farmakološke efekte Spoja VI. Važno je primijetiti, da su ovi efekti opaženi u odsustvu bilo kakvih značajnih promjena koncentracija FSH, LH i testosterona u plazmi. Spoj VI je povećao koncentracije osteokalcina u plazmi. Rezimirajući, ovi podaci pokazuju da Spoj VI izaziva optimalni farmakološki profil kod muških životinja, prepoznavajući ga kao prvog člana nove klase oralno bioraspoloživih i tkivno selektivnih SARM-ova.

PRIMJER 3

Farmakološka aktivnost i tkivna selektivnost Spoja II, hidroksi-flutamida i finasterida kod intaktnih muških štakora

Spoj II je selektivni modulator androgenog receptora (SARM) kod kastriranih muških štakora. On se ponaša kao agonist u anaboličkom tkivu, dok je djelomični agonist u androgenom tkivu. Kada ga se davalo intaktnim muškim štakorima, doziranjem od 0,5 mg/dan, Spoje II je značajno smanjivao težinu prostate do 63% od one, koja je bila opažena kod intaktnih životinja tretiranih prenosnikom, bez utjecaja na težinu mišića levator ani. Spoje II je demonstrirao tkivnu selektivnost kod intaktnih muških štakora, koja bi se mogla objasniti s dva moguća mehanizma; 1) u prisutnosti endogenog testosterona, Spoje II se jednostavno ponašao kao djelomični agonist u androgenom tkivu, zavisnom od DHT; 2) Spoje II je također inhibitor 5- α reduktaze, pored svoje djelomične agonističke aktivnosti u androgenim tkivima.

Metode: Muški štakori Sprague-Dawley kupljeni su od Harlan Biosciences (Indianapolis, IN). Životinje su se održavale na 12-satnom ciklusu svijetla i tame uz hranu i vodu raspoloživu *ad libitum*. Muški štakori Sprague-Dawley težine 189 do 226 g su nasumce raspodijeljeni u skupine od po 5 životinja. Intaktni muški štakori tretirani su s hidroksi-flutamidom (0,5, 1, 5, 10 ili 25 mg/kg), finasteridom (5 mg/kg), Spojem II (0,5, 1, 5, 10, 25 mg/kg) ili prenosnikom tijekom 3, 6 ili 9 dana. Lijekovi su otopljeni u DMSO:PEG300 (20:80, v:v) i davali su se dnevno putem supkutanih injekcija, a doziranja su prilagođena tjelesnoj težini životinja, koja se mjerila na dnevnoj osnovi. Skupina kastriranih štakora (n=5) također je uključena kao kontrola za svaku vremensku točku. Na kraju svakog perioda tretiranja, životinje su žrtvovane unutar 8 sati nakon posljednje doze, androgena i anabolička tkiva (ventralna prostata, sjemena kesica i mišić levator ani) su odstranjena i izvagana, prostata je zamrznuta i spremljena na -80°C za analizu koncentracija DHT i testosterona u tkivu, a uzorci krvi prikupljeni su i korišteni za mjerenje serumskih markera uključujući FSH, LH i testosteron. Težine organa su normalizirane s tjelesnim težinama. Promjene postotaka su određene usporedbom s intaktnim životinjama. Statističke analize svih parametara izvedene su koristeći single-factor ANOVA s alfa vrijednosti postavljenoj *a priori* na $p < 0,05$.

Rezultati: Slike 3 do 5 prikazuju promjenu težina organa u svim tretiranim skupinama nakon različitih perioda tretmana. Hidroksiflutamid pri svim dozama (0,5, 1, 5, 10, 25 mg/kg), značajno je smanjio težinu vlažne prostate, sjemene kesice i mišića levator ani unutar tri dana tretmana. Međutim, nikakav tipični odgovor u odnosu na dozu nije opažen u bilo kojem od ovih organa. Slično u svim skupinama doziranja, prostata, sjemena kesica i mišić levator ani su značajno smanjeni do približno 60%, 50%, odnosno 85%. Nije bilo značajne razlike između bilo koje dvije od ovih skupina doziranja. U istoj vremenskoj točki, kastracija je značajno smanjila prostatu, sjemenu kesicu i mišić levator ani do 45%, 30%, odnosno 71%. U skupinama tretiranih Spojem II, također nije opažen nikakav tipičan odgovor u odnosu na dozu, slični rezultati su opaženi u većini skupina doziranja (0,5, 1, 5, 10, 25 mg/kg) nakon tri dana tretmana. Općenito, Spoje II je smanjio težine prostate i sjemene kesice do 80% i 70%, bez utjecaja na težinu mišića levator ani. U istoj fazi, finasterid (5 mg/kg) je značajno smanjio težinu prostate i sjemene kesice do 59% i 38%, dok nije pokazao nikakav efekt na težinu mišića levator ani.

Šest dana nakon kastracije, težine prostate, sjemene kesice i mišića levator ani smanjile su se nadalje do 22%, 24% i 65% od normalnih razina. Međutim, promjene težine organa kod životinja tretiranih hidroksi-flutamidom nisu pratile obrazac opažen nakon trodnevnog tretmana. U skupinama nižih doza (0,5, 1, 5, 10 mg/kg) životinja tretiranih hidroksi-flutamidom, nije opaženo nikakvo daljnje smanjenje težine bilo kojeg organa. Suprotno tome, težine organa u ovim skupinama doziranja vratile su se na razine opažene kod intaktnih životinja. Samo najviše doze (25 mg/kg) su značajno smanjile prostatu, sjemenu kesicu i mišić levator ani do 54%, 41%, odnosno 65%. Premda nikakav očiti odgovor u odnosu na dozu nije bio opažen kod ovih skupina tretiranih hidroksi-flutamidom, skupina najviše doze počela je da pokazuje značajnu razliku prema svim skupinama nižih doza. Kod životinja tretiranih Spojem II, promjene prostate, sjemene kesice i mišića levator ani bile su slične onima, koje su opažene nakon trodnevnog tretmana, nikakav tipični odgovor na dozu nije opažen. Pri višim dozama (5, 10, 25 mg/kg), opažena su značajna smanjenja težina prostate i sjemene kesice, u rasponu od 70 do 80% za prostatu i 45 do 68% za sjemenu kesicu. Važno je, da nijedna od ovih doza nije uzrokovala bilo kakve značajne promjene u težinama mišića levator ani, demonstrirajući tkivnu selektivnu farmakološku aktivnost Spoja II i njegovu potencijalnu vrijednost u liječenju BPH. Finasterid (5 mg/kg) značajno je smanjio težine prostate i sjemene kesice do 67% i 47%, a nikakve značajne promjene nisu viđene u težini mišića levator ani.

Devet dana nakon kastracije, težine prostate, sjemene kesice i mišića levator ani su se dalje smanjile do 15%, 14%, odnosno 62%. Promjene težine organa opažene kod životinja tretiranih finasteridom (5 mg/kg) bile su slične onima, opaženim nakon tri ili šest dana tretmana. Težine prostate i sjemene kesice smanjene su do 55% i 29%, a težina mišića levator ani se nije značajno promijenila. Kod skupina tretiranih Spojem II, povećani efekti u smanjivanju težina prostate i sjemene kesice pokazali su se u skupinama nižih doza (0,5, 1, 5 mg/kg). Međutim, smanjenja kod svih visokih doza (5, 10, 25 mg/kg) nisu bila zavisna o dozama, težine prostate i sjemene kesice su bile značajno smanjene do 50%, odnosno 45%. Nisu također opažene značajne promjene težina mišića levator ani u većini skupina doziranja nakon devet dana tretmana, osim što je značajan porast (112%) opažen u skupini najviše doze (25 mg/kg). Tretman hidroksi-flutamidom je konačno pokazao neki odgovor zavisan o dozi nakon devet dana tretmana. Različito od onoga što je opaženo nakon

5 tretmana od šest dana, umjerena smanjenja su viđena kod prostate, sjemene kesice i mišića levator ani pri nižim dozama (0,5, 1, 5, 10 mg/kg), a promjene su bile zavisne o dozi. Doza od 25 mg/kg održala je svoje efekte na težine svih organa na sličnoj razini u usporedbi s onim kod prethodnih vremenskih točaka.

10 Rezimirajući, visoka doza (25 mg/kg) hidroksi-flutamida značajno je smanjila težine prostate, sjemene kesice i mišića levator ani nakon tretmana od 3, 6 ili 9 dana. Međutim, viđena su neka kolebanja promjena kod skupina nižih doza (0,5, 1, 5, 10 mg/kg) i netipični odgovor u odnosu na dozu je opažen do kraja devetodnevnog tretmana. Finasterid pri dozi od 5 mg/kg značajno je smanjio težine prostate i sjemene kesice do sličnog opsega nakon tretmana od 3, 6 ili 9 dana, dok nije utjecao na težinu mišića levator ani. Spoj II je također bio sposoban da smanji težine prostate i sjemene kesice kod intaktnih životinja nakon tretmana od 3, 6 ili 9 dana, a nikakav tipičan odgovor u odnosu na dozu nije opažen u
15 vremenskoj točki od 3 i 6 dana, premda su neke promjene zavisne o dozi viđene pri nižim dozama (0,5, 1, 5 mg/kg) nakon 9 dana tretmana. Međutim, Spoj II nije značajno smanjio težine mišića levator ani pri bilo kojoj dozi nakon tretmana od 3, 6 ili 9 dana, tretman dozom od 25 mg/kg čak je povećao težinu mišića levator ani za 12% nakon tretmana od 9 dana. Efekti Spoja II na androgena tkiva su bili slični onima od hidroksi-flutamida, dok je njegov efekt na mišić levator ani bio sličan onome od finasterida.

20 PRIMJER 4

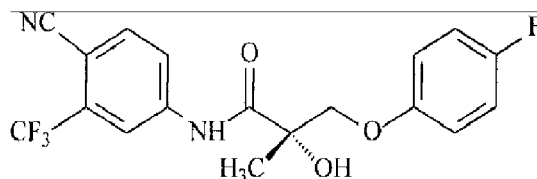
Spoj II smanjuje prostatu kod intaktnih štakora Sprague-Dawley

25 20 intaktnih muških štakora Sprague-Dawley, težine približno 100-175 grama svaki, nasumce je smješteno u 4 skupine tretmana od po 5 životinja u skupini. Životinje su tretirane oralnom gavažom s prenosnikom (10% etanol i 90% polietilen glikol) ili Spojem II (otopljenim u prenosniku) u skladu sa slijedećim skupinama tretmana: Skupina 1 = 0 mg/kg (samo prenosnik); Skupina 2 = Spoj II, 30 mg/kg; Skupina 3 = Spoj II, 100 mg/kg; Skupina 4 = Spoj II, 300 mg/kg. Svaka životinja je primila po jednu dozu dnevno tijekom sedam uzastopnih dana. Na dan 8, životinje su
30 žrtvovane i ventralna prostata iz svake životinje je izrezana i izvagana. Težine prostate (g) normalizirane su na tjelesnu težinu (g), a rezultati su prikazani na Slici 6. Životinje tretirane s 10 mg/kg Spoja II demonstrirale su izrazito smanjeni omjer težine prostate prema tijelu od 0,62% u odnosu na 0,128% u kontrolnoj skupini od 0 mg/kg (Skupini 1). U svim skupinama tretmana, Spoj II je dramatično smanjio težinu prostate (normaliziranu prema tjelesnoj težini) za više od 48,4% kada se uspoređuje s intaktnom kontrolom ($p < 0,01$). Nadalje, povećavanje doze 100 puta iznad 10 mg/kg dnevno nije značajno povećalo atrofiju prostate (10 mg/kg u usporedbi s 1000 mg/kg). Ovdje prikazani rezultati demonstriraju
35 da će Spoj II biti učinkovita intervencija za smanjivanje veličine prostate i zbog toga minimiziranje simptoma povezanih s benignom hiperplazijom prostate, pri relativno niskim farmakološkim dozama.

Stručnjak iz odgovarajućeg područja procijenit će, da predmetni izum nije ograničen na ono što je ovdje gore prikazano i opisano.

40 PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Selektivni modulator androgenog receptora (SARM), ***naznačen time*** da je predstavljen strukturom formule IX:



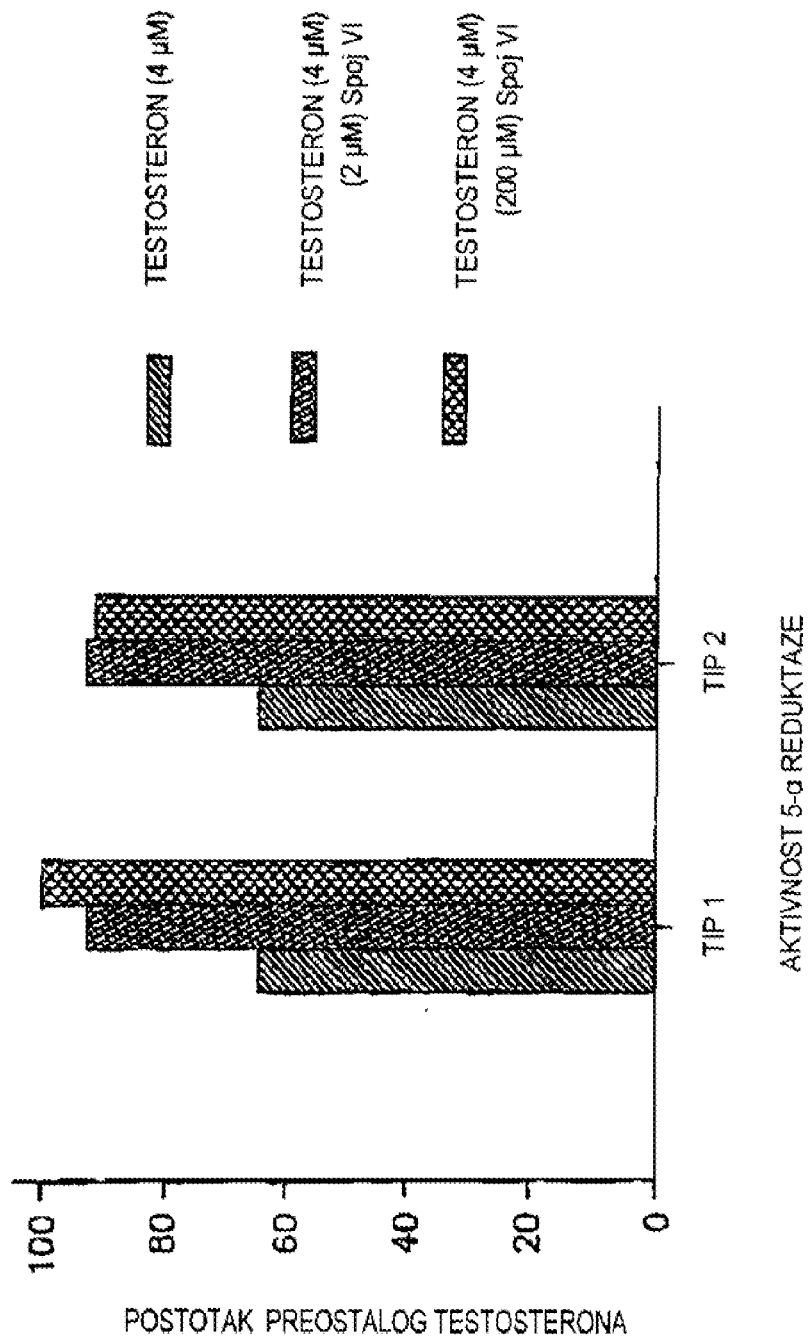
IX

- 50 ili njegov analog, derivat, izomer, metabolit, farmaceutski prihvatljiva sol, farmaceutski proizvod, hidrat ili N-oksidi, ili bilo koja njihova kombinacija.
2. Spoj prema zahtjevu 1, ***naznačen time*** da spoj sadrži isomer, farmaceutski prihvatljivu sol, hidrat ili N-oksidi navedenog SRAM-a, ili bilo koju njihovu kombinaciju.
3. Farmaceutski sastav, ***naznačen time*** da sadrži spoj prema patentnom zahtjevu 1 i farmaceutski prihvatljiv nosilac ili
55 razrjeđivač.

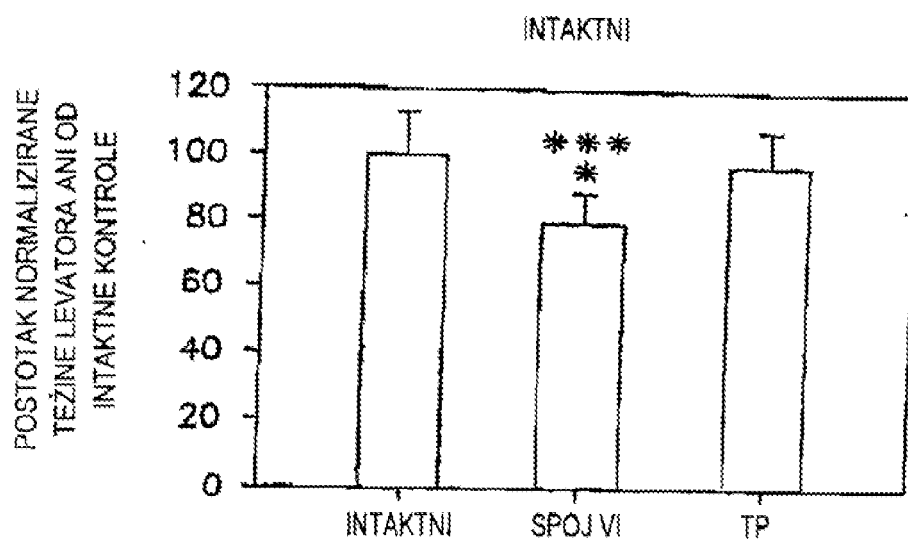
5

SAŽETAK

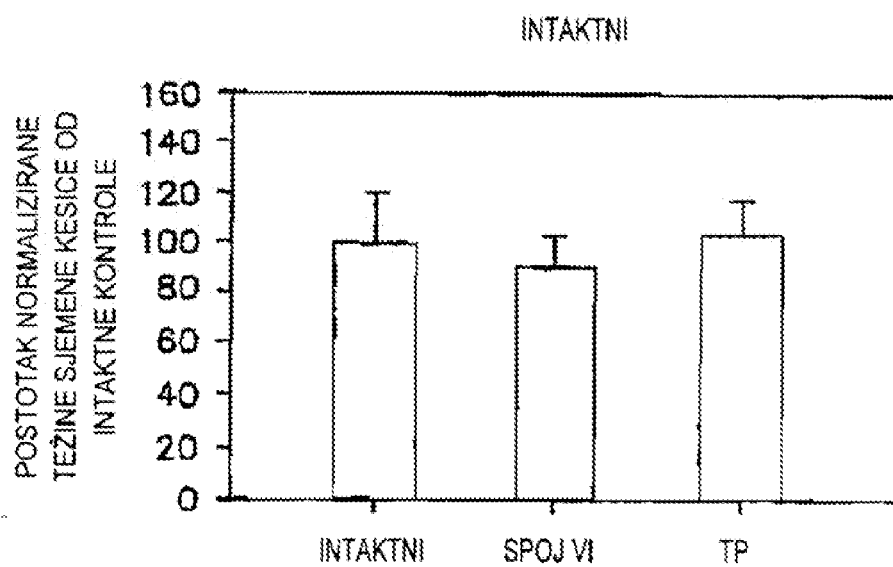
10 Ovaj izum daje metodu za liječenje, prevenciju, supresiju, inhibiciju ili smanjivanje incidencije benigne hiperplazije prostate kod muškog subjekta, davanjem subjektu selektivnog modulatora androgenog receptora (Selective Androgen Receptor Modulator, SARM) i/ili njegovog analoga, derivata, izomera, metabolita, farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutskog produkta, hidrata, N-oksida ili bilo koje njihove kombinacije, kako je ovdje opisano. Ovaj izum također daje metodu za liječenje subjekta koji pati od gubljenja dlaka, koja se metoda sastoji od koraka davanja subjektu 15 terapeutske učinkovite količine inhibitora enzima 5- α reduktaze tipa 1 i/ili tipa 2, u čemu je navedeni inhibitor selektivni modulator androgenog receptora (SARM) i/ili njegov analog, derivat, izomer, metabolit, farmaceutski prihvatljiva sol, farmaceutski produkt, hidrat, N-oksid, ili bilo koja njihova kombinacija, kako je ovdje opisano. Ovaj izum također daje metodu inhibiranja enzima 5- α reduktaze tipa 1 i/ili tipa 2, koja se sastoji od dovodenja u kontakt tog enzima 5- α reduktaze s učinkovitom inhibicijskom količinom selektivnog modulatora androgenog receptora (SARM) i/ili njegovog 20 analoga, derivata, izomera, metabolita, farmaceutski prihvatljive soli, farmaceutskog produkta, hidrata, N-oksida ili bilo koje njihove kombinacije, kako je ovdje opisano.



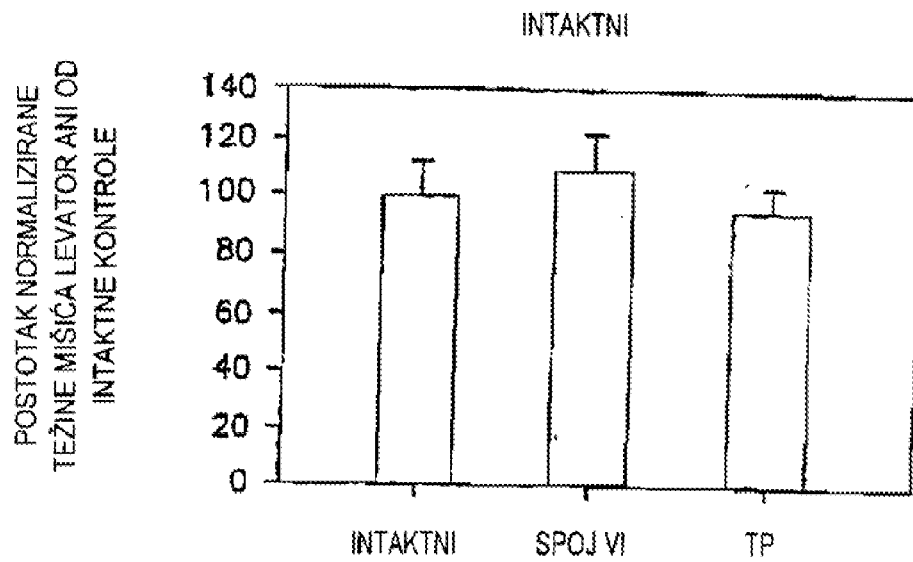
SLIKA 1



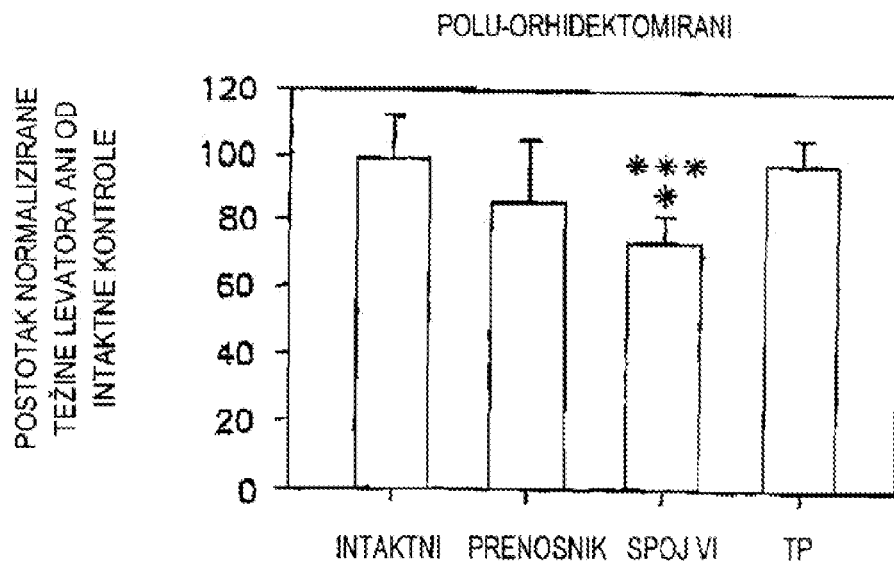
SLIKA 2A



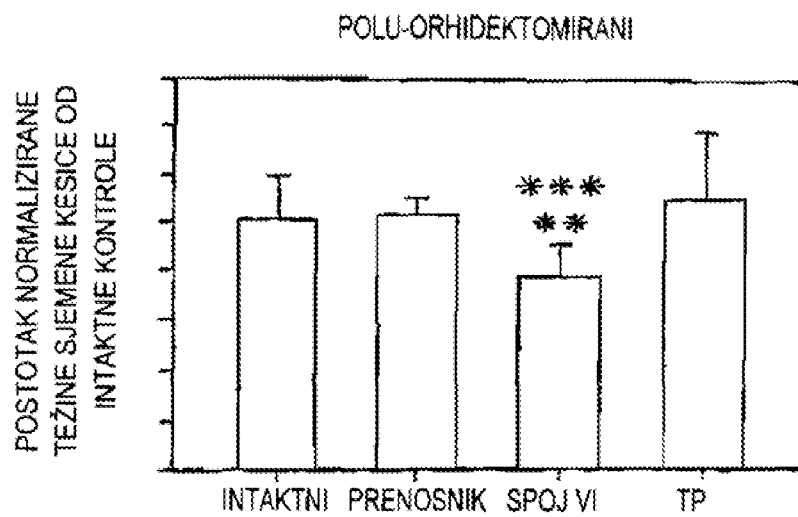
SLIKA 2B



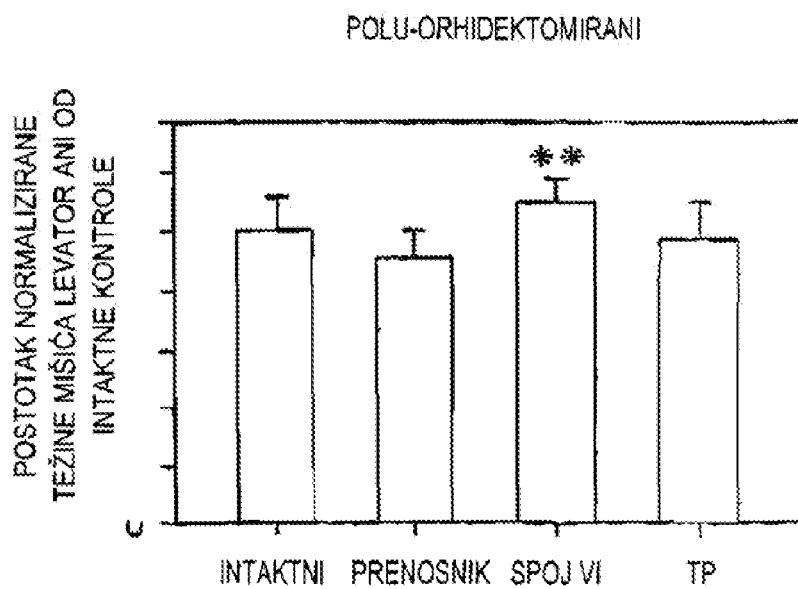
SLIKA 2C



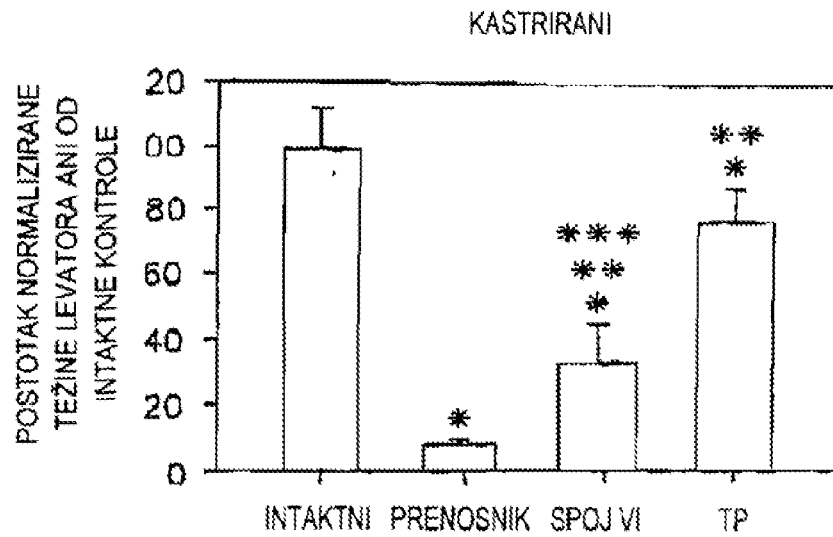
SLIKA 2D



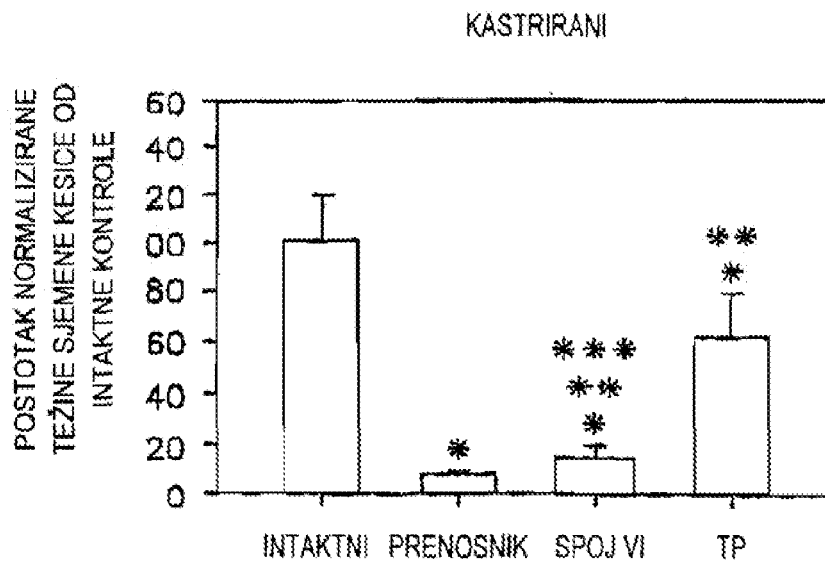
SLIKA 2E



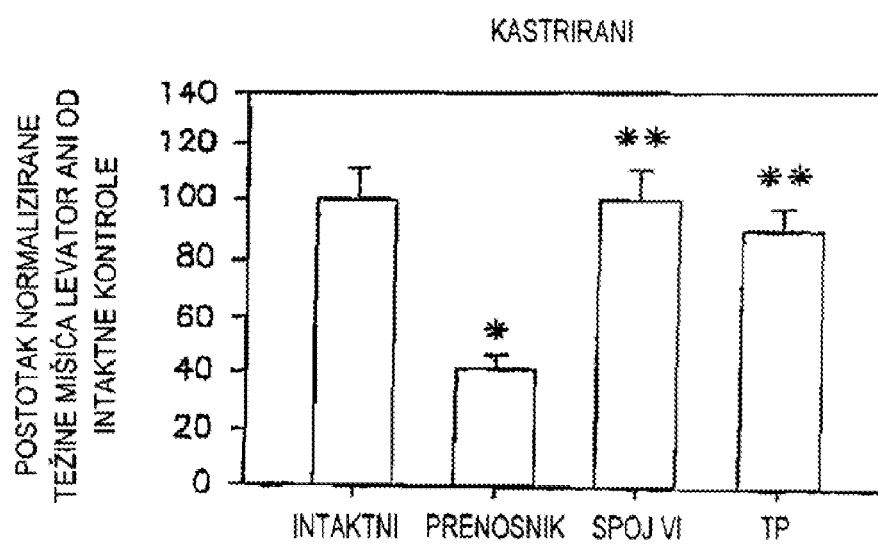
SLIKA 2F



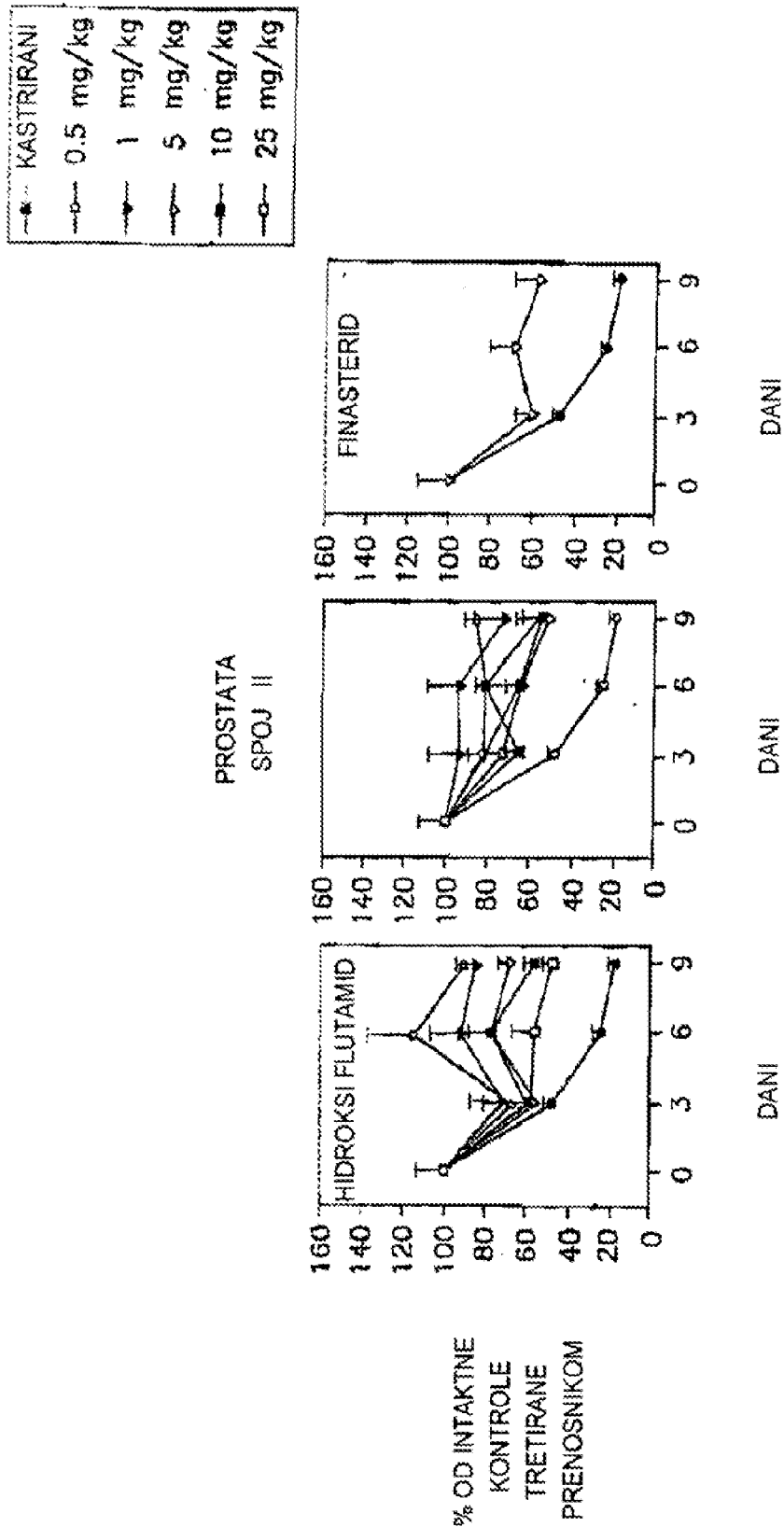
SLIKA 2G



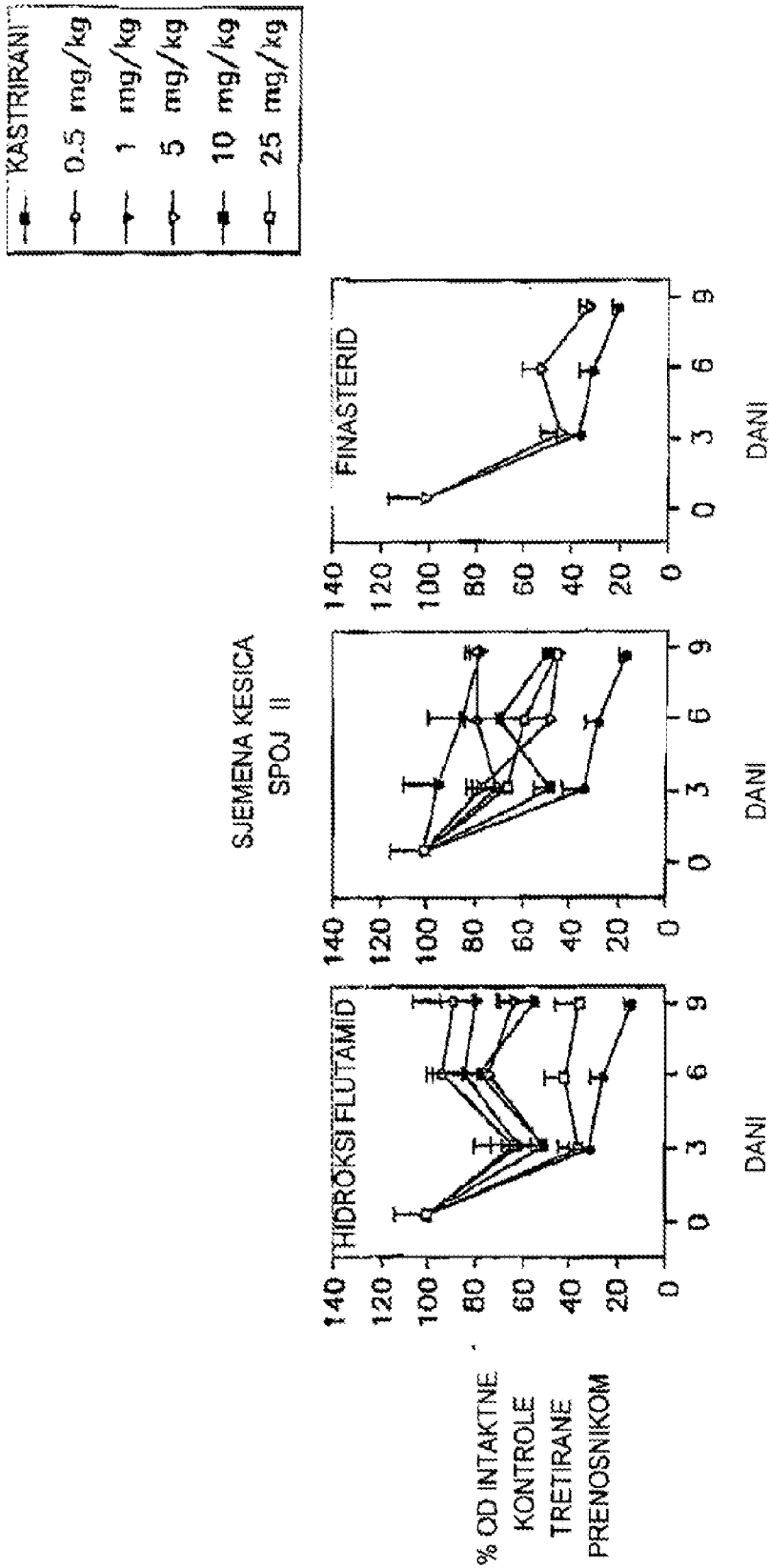
SLIKA 2H



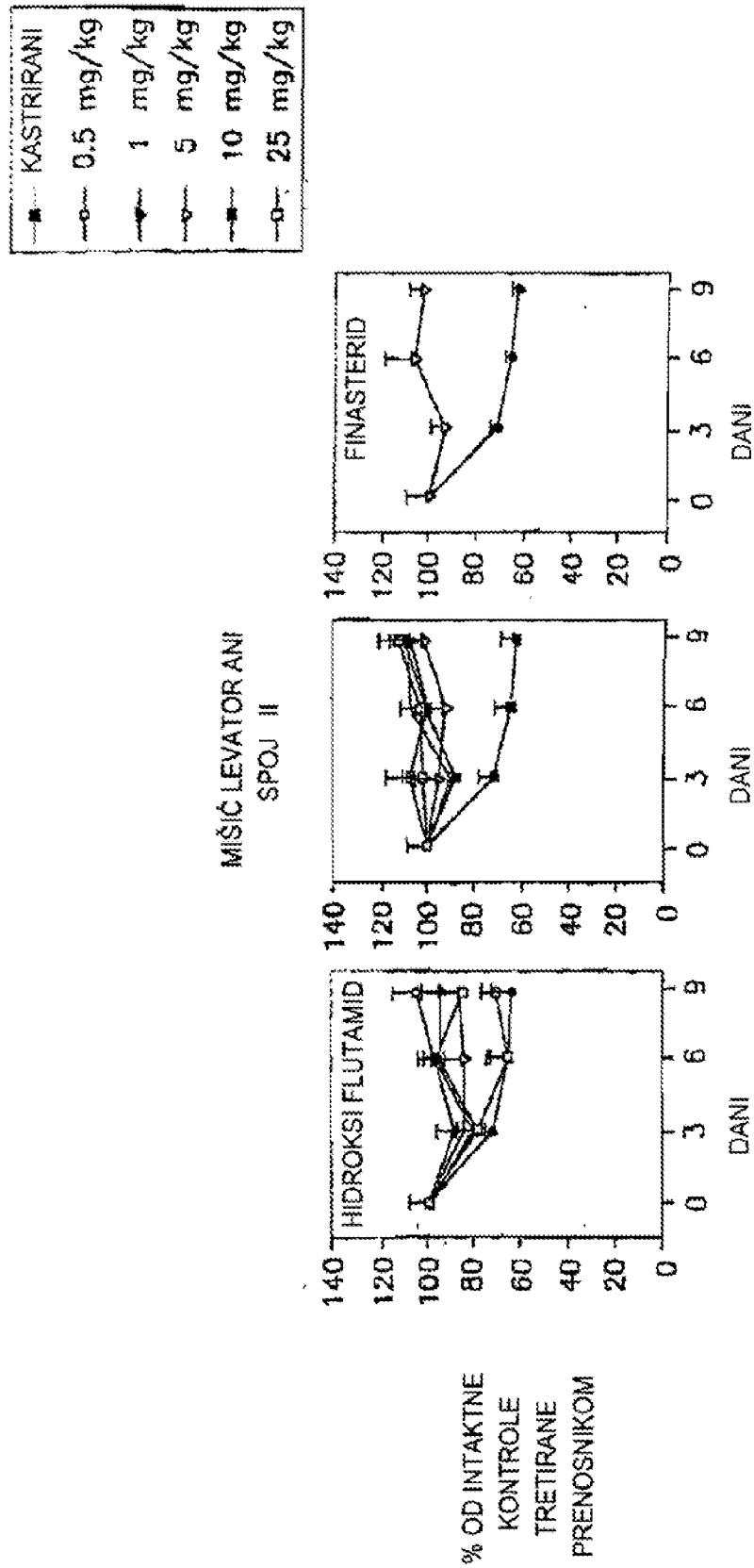
SLIKA 2 I



SLIKA 3

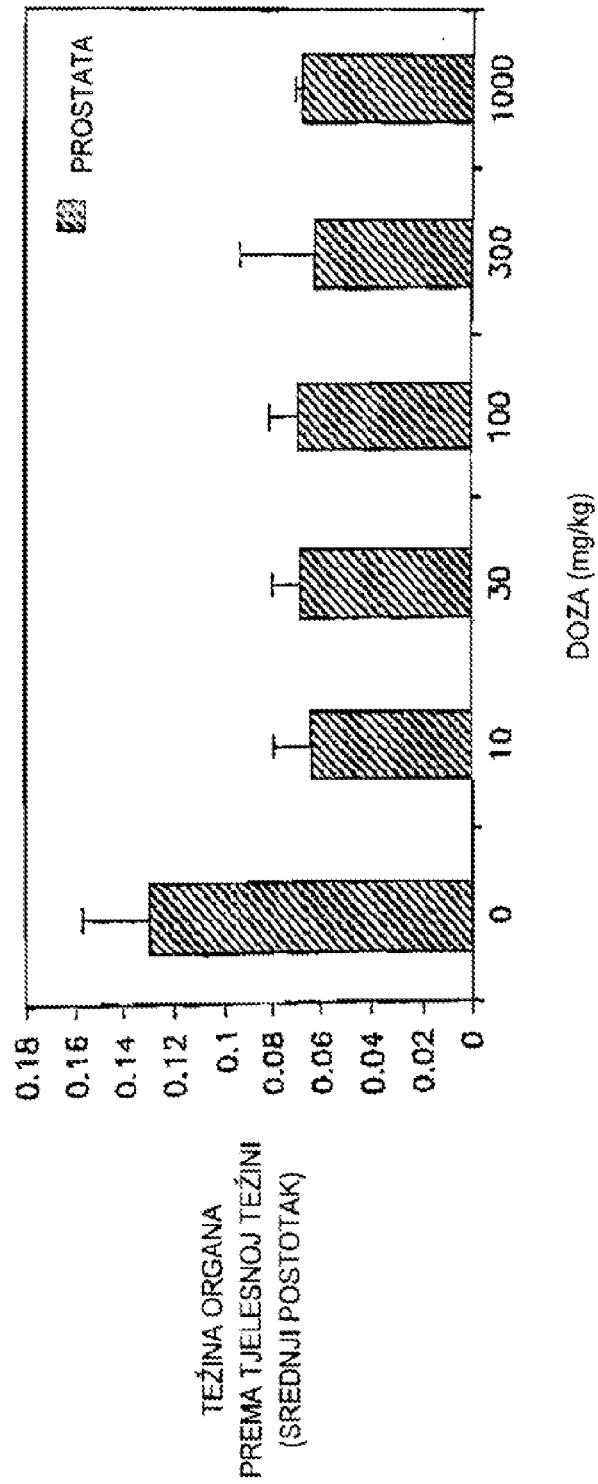


SLIKA 4



SLIKA 5

EFEKT SPOJA II NA VENTRALNU PROSTATU ŠTAKORA



SLIKA 6