



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101732298 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 19

(21) 申请号 200910161900. 3

A61P 13/08 (2006. 01)

(22) 申请日 2003. 02. 06

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

60/354, 300 2002. 02. 07 US

60/362, 997 2002. 03. 11 US

W0 9855153 A1, 1998. 12. 10, 说明书全文.

W0 9853826 A1, 1998. 12. 03, 说明书全文.

审查员 施捷

(62) 分案原申请数据

03807800. 7 2003. 02. 06

(73) 专利权人 田纳西大学研究基金会

地址 美国田纳西

(72) 发明人 米切尔·S. ·斯坦纳

卡伦·A. ·韦韦尔卡

杜安·D. ·米勒

詹姆斯·T. ·多尔顿 钟奇元

高文清

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 林晓红

(51) Int. Cl.

A61K 31/167 (2006. 01)

A61K 31/277 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 32 页 附图 10 页

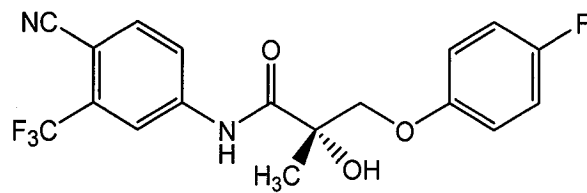
(54) 发明名称

用 SARMS 治疗良性前列腺增生

(57) 摘要

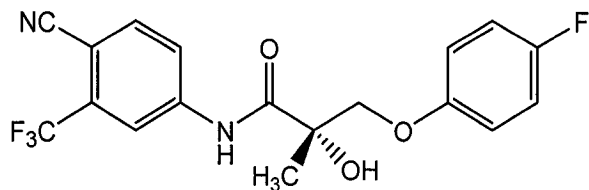
本发明提供了选择性雄激素受体调节剂化合物 (SARM) 和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学上可接受的盐、药物制品、水合物、N- 氧化物或它们中的任意组合在制备用于治疗、预防、压制、抑制或减少良性前列腺增生发生的药物中的应用。

1. 由结构式 IX 代表的选择性雄激素受体调节剂化合物：



IX

2. 由结构式 IX 代表的选择性雄激素受体调节剂化合物的药学上可接受的盐



IX

3. 一种药物组合物,其包含权利要求 1 的化合物或权利要求 2 的盐和药学上可接受的载体或稀释剂。

用 SARMS 治疗良性前列腺增生

[0001] 本申请是 2003 年 2 月 6 日提交的题为“用 SARMS 治疗良性前列腺增生”的中国专利申请 03807800.7 的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及预防和 / 或治疗良性前列腺增生 (BPH)。更特别的, 本发明涉及一种治疗、预防、压制 (suppressing)、抑制 (inhibiting) 或减少 (reducing) 患有良性前列腺增生的男性患者的良性前列腺增生的方法, 所述方法包括给所述患者施用一种选择性雄激素受体调节剂和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学上可接受的盐、药物制品、水合物、N- 氧化物或混合物。

[0003] 发明背景

[0004] 良性前列腺增生 (BPH) 是指前列腺的非恶性增大。BPH 是一种在所有内脏中最常见的非恶性增生异常, 是成年男性发病的最主要因素。BPH 的起始发展最早开始于 30 到 40 岁, 该年龄组的患病率大约是 10%。随着年龄的增长, BPH 的患病率逐渐增加。在大于 50 岁的男人有超过 75% 患有 BPH, 到 90 多岁时患病率达到 88%。预期的美国总体人口的老化以及平均寿命的增加会使得患有 BPH 的数量持续增长。

[0005] BPH 会经常导致穿过前列腺的尿道部分 (前列腺部尿道) 逐渐压迫。这使得病人经历因为膀胱的不完全排空而产生的频繁尿感, 以及在排尿期间产生烧灼感或类似不快的感觉。这种尿流的阻塞会导致对排尿失去控制, 包括: 在需要时的起始排尿困难; 由于膀胱出口堵塞而引起的尿潴留困难; 以及因为存留尿液产生的不可控制的排尿节制, 一种已知为尿失禁溢出的状态。

[0006] BPH 有两个成因, 第一个成因是由于前列腺的增大, 其可以导致尿道的压迫和对从膀胱流出的尿流的阻碍; 第二个成因是由于膀胱颈和前列腺自身的平滑肌紧张性的增加, 其与膀胱的排空相互干扰并被 $\alpha 1$ 肾上腺素受体调节 ($\alpha 1$ -Ar)。

[0007] 雄激素类睾酮和二氢睾酮 (DHT) 是在前列腺中产生 BPH 的贡献因子。睾酮可以通过 5- α -还原酶 (5- α -还原酶) 转化为 DHT, 其由于和雄激素受体较强的结合能力比睾酮的活性强 5 倍。DHT 与前列腺中胞浆受体结合, 在此启动 RNA 和 DNA 的合成。这一作用反过来诱导了蛋白质的合成和前列腺的异常生长。哺乳动物尤其是人类中有两种 5- α -还原酶的异构体, 1 型同工酶在肝脏和皮肤高度表达, 对睾酮具有较低的亲和力, 其作用更像一种分解代谢的物质。与之相对的是, 2 型同工酶主要在雄激素靶向组织表达, 对睾酮具有较高活性, 通过转化睾酮为 DHT 扩大了其促成雄性性状的效应。

[0008] 雄激素剥夺能够减轻 BPH 的阻塞性症状。而且, 目前的临床证据显示 5- α -还原酶的抑制能够翻转人类男性中 BPH 的症状 (Strauch, G. et al., Eur. Urol., Vol. 26, pp. 247-252 (1994); Rhodes, L. et al., Prostate, Vol. 22, pp. 43-51 (1993))。进而, 从 BPH 组织获得的细胞中的 5- α -还原酶的活性比从正常前列腺组织中的高。(Bone, K., The European Journal of Herbal Medicine, Vol. 4(1), pp. 15-24 (1998))。

[0009] 关于 5- α -还原酶如何调节前列腺生长的知识导致了药物的开发, 如 5- α -还原

酶 2 型选择性抑制剂非那司提 (finasteride), 其用于控制 BPH 的症状以及预防尿潴留。非那司提 (PROSCAR) 可阻断睾酮向 DHT 的转化, 并被发现能够减少前列腺的大小, 导致尿流速率峰值的增加和症状的减轻 (Strauch et al. 1994; Rhodes et al. 1993; Russel et al (1994), Annu. Rev. Biochem. 63 :25-61)。

[0010] 被诊断为 BPH 的病人通常具有以下几个治疗方案, 包括观察等待、外科手术、激光辅助前列腺切除术、热疗和药物治疗。观察等待通常被那些不能或较少被 BPH 的症状打搅的男性所采用, 它包括经常性体检和监测以观察状态是否可以容忍。外科手术是目前被接受的治疗方法, 通常被那些具有不能忍受的症状的或那些如果治疗停止就具有显著潜在症状的病人所保留。目前, 在患有 BPH 的病人中, 只有一小部分 (2-3%) 能够进行手术治疗。外科手术治疗包括经尿道前列腺切除术 (TURP)、经尿道前列腺切开术 (TUIP) 和开放性手术。手术治疗尽管在减轻 BPH 的症状方面有效, 但能致使前列腺部尿道遭受实质性损伤。激光辅助前列腺切除术和热消融性治疗, 尽管侵害性降低, 仍可对前列腺部尿道引起实质性伤害。同样, 估计 BPH 的手术治疗每年耗资超过 10 亿美元, 并可预见这一消耗将随着老年男性人口的增长而增加。

[0011] 用于治疗 BPH 的药物被设计用来通过皱缩前列腺或抑制或减慢前列腺细胞的生长治疗前列腺肥大 (其具有 BPH 的特征)。非那司提 (Proscar. RTM., Merck) 是这样一种症状性 BPH 治疗的疗法。

[0012] 非那司提是一种 5- α -还原酶 2 型的竞争性抑制剂, 该酶负责在前列腺中将睾酮转化为二氢睾酮。其他的药物被设计用来松弛前列腺和膀胱颈的肌肉来减轻尿阻塞。Terazosin (Hytrin, Abbott) 是一种雄激素受体阻断剂 (α 1-AR 阻断剂), 其可以降低前列腺、尿路和膀胱平滑肌的紧张。

[0013] 如果不进行治疗, BPH 能够对健康导致可怕的后果。BPH 能够导致急性尿潴留 (完全不能排尿)、严重威胁生命的尿路感染、尿脓毒病和永久性膀胱和肾损害。在基础研究和临床水平急需创新性的治疗 BPH 的方法。新的非侵害性的治疗方法开发将会导致选择接受治疗的 BPH 病人数量的实质性增加。本发明直接满足该需求。

[0014] 发明简述

[0015] 在一个实施方案中, 本发明涉及一种治疗患有慢性前列腺增生的雄性患者的方法, 包含给所述患者施用选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学上可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物或它们中的任意组合的步骤。

[0016] 在另一个实施方案中, 本发明涉及一种治疗、预防、压制、抑制或减少患者良性前列腺增生发生的方法, 包含给患者施用选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学上可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物或它们中的任意组合的步骤。

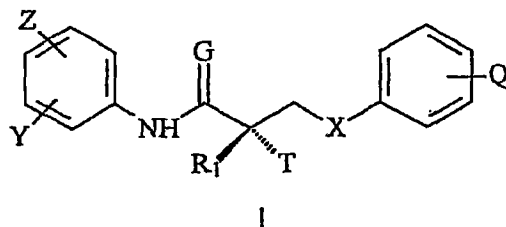
[0017] 在另一个实施方案中, 本发明涉及一种治疗遭受脱发痛苦的患者方法, 包括给所述患者施用有效治疗量的 5- α -还原酶抑制剂, 其中所述抑制剂是一种选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学上可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物或它们中的任意组合。

[0018] 本发明进一步涉及一种抑制 5- α -还原酶的方法, 包含将该酶与有效抑制 5- α -还原酶的量的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、

代谢物、药学上可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物或它们中的任意组合接触。

[0019] 在一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH ;和 / 或 b) 治疗脱发 ;和 / 或 c) 抑制 5- α -还原酶 ;和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 I 所代表的化合物。

[0020]



[0021] 其中 G 是 O 或 S ;

[0022] X 是一个键, O, CH₂, NH, Se, PR, NO 或 NR ;

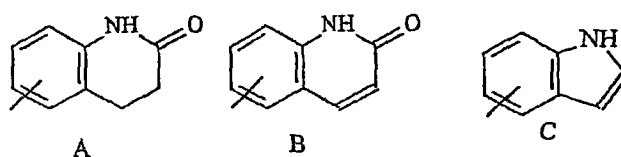
[0023] T 是 OH, OR, -NHCOR, 或 NHCOR

[0024] Z 是 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 或 CONHR ;

[0025] Y 是 CF₃, F, I, Br, Cl, CN, CR₃ 或 SnR₃ ;

[0026] Q 是烷基, 卤素, CF₃, CNCR₃, SnR₃, NR₂, NHCOR, NHCOR, NHCONHR, NHCOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCH₃, NHCSRNSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR ;或 Q 与其结合的苯环一起为结构 A、B 或 C 代表的稠合环系统 :

[0027]

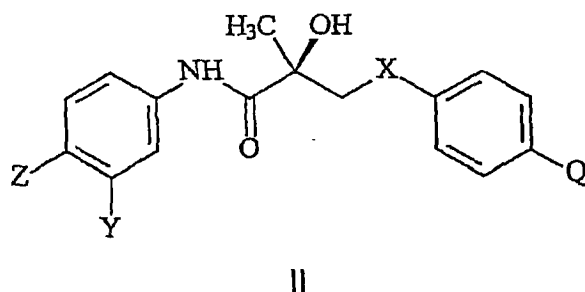


[0028] R 是烷基, 卤烷基, 二卤烷基, 三卤烷基, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 芳基, 苯基, 卤素, 链烯基或 OH ;和

[0029] R₁ 是 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 或 CF₂CF₃。

[0030] 在另一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH ;和 / 或 b) 治疗脱发 ;和 / 或 c) 抑制 5- α -还原酶 ;和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 II 所代表的化合物。

[0031]



[0032] 其中 X 是一个键, O, CH₂, NH, Se, PR, NO 或 NR ;

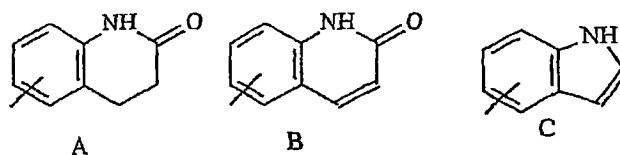
[0033] Z 是 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 或 CONHR ;

[0034] Y 是 CF₃, F, I, Br, Cl, CN, CR₃ 或 SnR₃ ;

[0035] Q 是烷基, 卤素, CF₃, CN CR₃, SnR₃, NR₂, NHCOR, NHCOR, NHCONHR, NHCOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCH₃, NHCSRNSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR ;

OCNHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR ;
或 Q 与其结合的苯环一起为结构 A、B 或 C 代表的耦合环系统 :

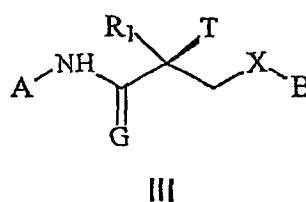
[0036]



[0037] R 是烷基, 卤烷基, 二卤烷基, 三卤烷基, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 芳基, 苯基, 卤素, 链烯基或 OH。

[0038] 在另一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH ; 和 / 或 b) 治疗脱发 ; 和 / 或 c) 抑制 5-α - 还原酶 ; 和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 III 所代表的化合物。

[0039]



[0040] 其中 X 是一个键, O, CH₂, NH, Se, PR, NO 或 NR ;

[0041] G 是 O 或 S ;

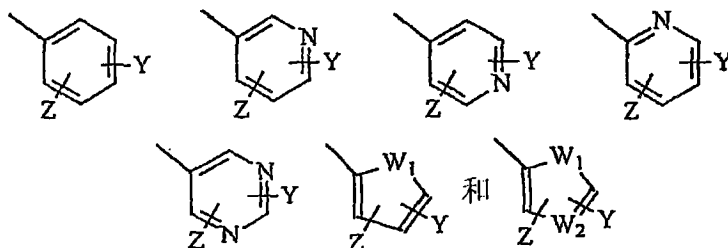
[0042] R₁ 是 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 或 CF₂CF₃ ;

[0043] T 是 OH, OR, -NHCOCH₃, 或 NHCOR ;

[0044] R 是烷基, 卤烷基, 二卤烷基, 三卤烷基, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 芳基, 苯基, 卤素, 链烯基或 OH ;

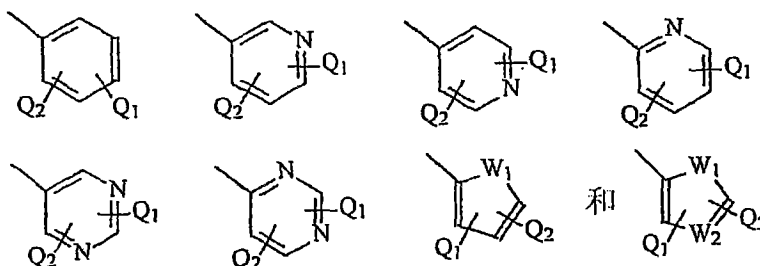
[0045] A 是选自如下的一个环 :

[0046]



[0047] B 是选自如下的一个环 :

[0048]



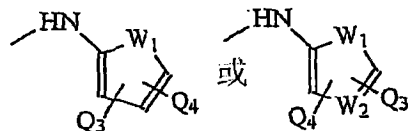
[0049] 其中 A 和 B 不能同时是一个苯环 ;

[0050] Z 是 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 或 CONHR ;

[0051] Y 是 CF_3 , F, I, Br, Cl, CN, CR_3 或 SnR_3 ;

[0052] Q_1 和 Q_2 彼此独立为氢, 烷基, 卤素, CF_3 , CNCR_3 , SnR_3 , NR_2 , NHCOCCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOR , OCONHR , CONHR , NHCSCH_3 , NHCSCF_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR,

[0053]



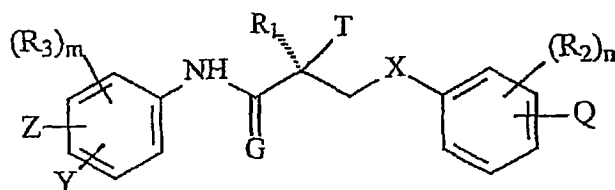
[0054] Q_3 和 Q_4 彼此独立为氢, 烷基, 卤素, CF_3 , CNCR_3 , SnR_3 , NR_2 , NHCOCCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOR , OCONHR , CONHR , NHCSCH_3 , NHCSCF_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R 或 SR ;

[0055] W_1 是 O, NH, NR, NO 或 S ;和

[0056] W_2 是 N 或 NO。

[0057] 在另一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH ;和 / 或 b) 治疗脱发 ;和 / 或 c) 抑制 $5-\alpha$ -还原酶 ;和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 IV 所代表的化合物。

[0058]



IV

[0059] 其中 X 是一个键, O, CH_2 , NH, Se, PR, NO 或 NR ;

[0060] G 是 O 或 S ;

[0061] T 是 OH, OR, $-\text{NHCOCCH}_3$, 或 NHCOR ;

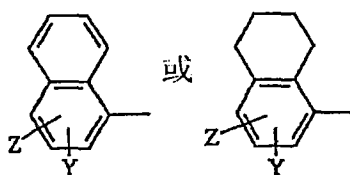
[0062] R 是烷基, 卤烷基, 二卤烷基, 三卤烷基, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 芳基, 苯基, 卤素, 链烯基或 OH ;

[0063] R_1 是 CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , 或 CF_2CF_3 ;

[0064] R_2 是 F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , OH, CN, NO_2 , NHCOCCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , 烷基, 芳基烷基, OR, NH_2 , NHR, NR_2 , SR ;

[0065] R_3 是 F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , COR, COOH, CONHR, CF_3 , SnR_3 , 或 R_3 与其结合的苯环一起为如下结构代表的稠合环系统 :

[0066]

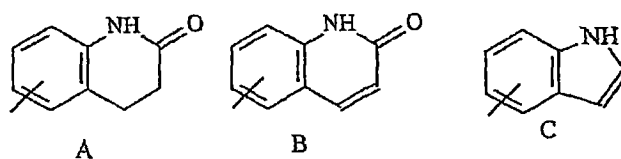


[0067] Z 是 NO_2 , CN, COR, COOH, 或 CONHR ;

[0068] Y 是 CF_3 , F, Br, Cl, I, CN, 或 SnR_3 ;

[0069] Q 是 H, 烷基, 卤素, CF_3 , CNCR_3 , SnR_3 , NR_2 , NHCCH_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 ; 或 Q 与其结合的苯环一起为结构 A、B 或 C 代表的稠合环系统:

[0070]

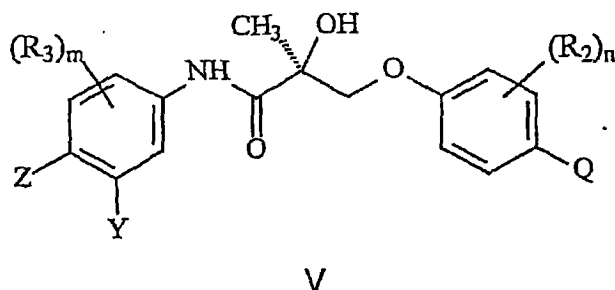


[0071] n 是 1-4 的整数;

[0072] m 是 1-3 的整数。

[0073] 在另一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH; 和 / 或 b) 治疗脱发; 和 / 或 c) 抑制 $5-\alpha$ -还原酶; 和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 V 所代表的化合物。

[0074]

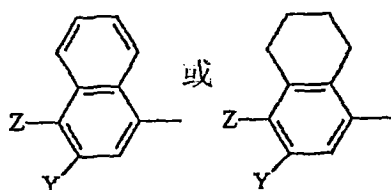


[0075] 其中

[0076] R_2 是 F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , OH , CN , NO_2 , NHCCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , 烷基, 芳基烷基, OR , NH_2 , NHR , NR_2 , SR ;

[0077] R_3 是 F, Cl, Br, I, CN , NO_2 , COR , COOH , CONHR , CF_3 , SnR_3 , 或 R_3 与其结合的苯环一起为如下结构代表的稠合环系统:

[0078]



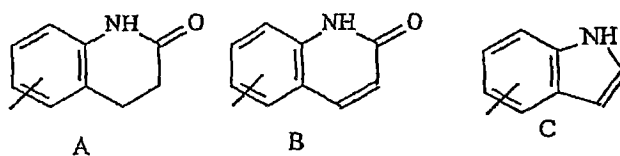
[0079] R 是烷基, 卤烷基, 二卤烷基, 三卤烷基, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 芳基, 苯基, 卤素, 链烯基或 OH ;

[0080] Z 是 NO_2 , CN , COR , COOH , 或 CONHR ;

[0081] Y 是 CF_3 , F, Br, Cl, I, CN , 或 SnR_3 ;

[0082] Q 是 H, 烷基, 卤素, CF_3 , CN , CR_3 , SnR_3 , NR_2 , NHCCH_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 ; 或 Q 与其结合的苯环一起为结构 A、B 或 C 代表的稠合环系统:

[0083]

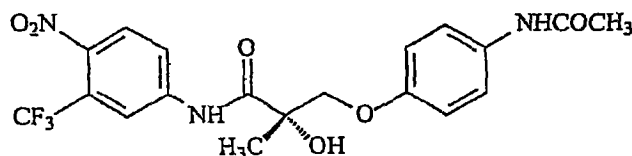


[0084] n 是 1-4 的整数；

[0085] m 是 1-3 的整数。

[0086] 在另一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH ;和 / 或 b) 治疗脱发 ;和 / 或 c) 抑制 5- α -还原酶 ;和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 VI 所代表的化合物。

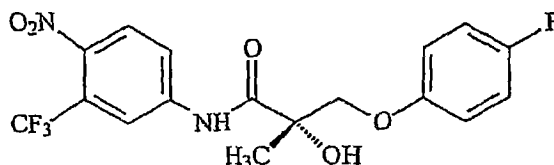
[0087]



VI

[0088] 在另一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH ;和 / 或 b) 治疗脱发 ;和 / 或 c) 抑制 5- α -还原酶 ;和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 VII 所代表的化合物。

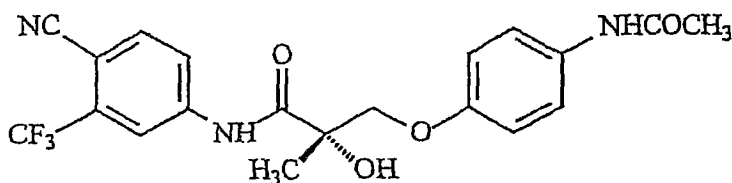
[0089]



VII

[0090] 在另一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH ;和 / 或 b) 治疗脱发 ;和 / 或 c) 抑制 5- α -还原酶 ;和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 VIII 所代表的化合物。

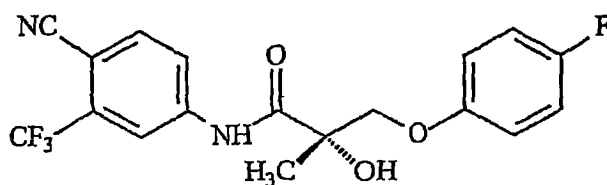
[0091]



VIII

[0092] 在另一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH ;和 / 或 b) 治疗脱发 ;和 / 或 c) 抑制 5- α -还原酶 ;和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 IX 所代表的化合物。

[0093]



IX

[0094] 在另一个实施方案中, SARM 是一种雄激素受体激动剂。在另一个实施方案中, SARM 是一种雄激素受体拮抗剂。在另一个实施方案中, SARM 是一种 5- α -还原酶的酶抑制剂。在另一个实施方案中, SARM 是一种 5- α -还原酶的竞争性抑制剂。

[0095] 在另一个实施方案中, 5- α -还原酶是 1 型 5- α -还原酶。在另一个实施方案中, 5- α -还原酶是 2 型 5- α -还原酶。在另一个实施方案中, 5- α -还原酶是睾酮 5- α -还原酶, 即该酶将睾酮 (T) 转化为二氢睾酮 (DHT)。

[0096] 本发明在一个实施方案中提供了一种阻断 DHT 诱导增生的能力的方法, 包含将雄激素受体与化合物 I-VI 中任一种或多种化合物或一种包含化合物 I-VI 中任一种或多种化合物的组合物接触, 由此阻断 DHT 诱导增生的能力。在一个实施方案中, 该化合物是化合物 II。在另一个实施方案中, 化合物为化合物 VI。

[0097] 本发明在一个实施方案中提供了一种阻断 DHT 诱导增生的能力的方法, 包含将雄激素受体与化合物 I-VI 中任一种或多种化合物或一种包含化合物 I-VI 中任一种或多种化合物的组合物接触, 由此阻断 DHT 诱导增生的能力。在一个实施方案中, 该化合物是化合物 II。在另一个实施方案中, 化合物为化合物 VI。

[0098] 在一个实施方案中, 化合物 I-VI 是一种部分激动剂和选择性激动剂, 其在与雄激素受体接触或在患者中施用通过阻断内源性配体和受体结合而防止睾酮和 DHT 的促有丝分裂的作用。在一个实施方案中, 该化合物为化合物 II。在另一个实施方案中, 该化合物为化合物 VI。

[0099] 在一个实施方案中, 化合物 I-VI 阻止雄激素应答 DNA 的辅激活物或辅调节物的募集, 并阻止 AR 依赖性细胞 (如前列腺中的腺上皮) 的生长。在一个实施方案中, 该化合物为化合物 II。在另一个实施方案中, 该化合物为化合物 VI。

[0100] 在一个实施方案中, 化合物 I-VI 阻止募集雄激素应答 DNA 的辅阻遏物, 并阻止 AR 依赖性细胞 (如前列腺中的腺上皮细胞) 的生长。在一个实施方案中, 该化合物为化合物 II。在另一个实施方案中, 该化合物为化合物 VI。

[0101] 在一个实施方案中, 化合物 I-VI 通过阻断内源性配体和受体结合的能力来防止睾酮和 DHT 促有丝分裂的作用, 以及诱导其他的以旁分泌方式发出信号诱导前列腺上皮细胞增殖的激素和生长因子的转录。在一个实施方案中, 该化合物为化合物 II。在另一个实施方案中, 该化合物为化合物 VI。

[0102] 在一个实施方案中, 化合物 I-VI 通过阻断内源性配体和受体结合的能力来防止睾酮和 DHT 促有丝分裂的作用, 以及诱发下游的诱导腺上皮细胞程序性细胞死亡的分子信号。在一个实施方案中, 该化合物为化合物 II。在另一个实施方案中, 该化合物为化合物 VI。

[0103] 本发明提供了一种安全和有效的治疗、预防、压制、抑制或降低 BPH 发病率的方法, 并特别用于治疗遭受 BPH 的症状和病征的雄性患者。

[0104] 附图简述

[0105] 图 1. 一种 SARM- 化合物 VI 对于由 1 型和 2 型 5- α - 还原酶介导的睾酮的代谢的作用 ($n = 3$)。数据经 β - 半乳糖苷酶方法测得的 UV 吸光度读数归一化。

[0106] 图 2. 化合物 VI 对于不同的激素状态的大鼠中的前列腺、提肛肌和精囊的大小的作用。

[0107] 图 3. 用羟基氟硝丁酰胺、化合物 II 和非那司提处理不同时间对完整雄性大鼠 ($n = 5$) 的腹部前列腺的重量的药理学作用。

[0108] 图 4. 用羟基氟硝丁酰胺、化合物 II 和非那司提处理不同时间对完整雄性大鼠 ($n = 5$) 的精囊重量的药理学作用。

[0109] 图 5. 用羟基氟硝丁酰胺、化合物 II 和非那司提处理不同时间对完整雄性大鼠 ($n = 5$) 的提肛肌重量的药理学作用。

[0110] 图 6. 在完整的 Sprague-Dawley 大鼠中, 化合物 II 减小了前列腺。

[0111] 发明详述

[0112] 在一个实施方案中, 本发明提供了一种通过给患有良性前列腺增生的雄性患者施用选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 而治疗、预防、压制、抑制或减少患者良性前列腺增生发生的方法。在另一个实施方案中, 本方法包括施用 SARM 的类似物。在另一个实施方案中, 本方法包括施用 SARM 的衍生物。在另一个实施方案中, 本方法包括施用 SARM 的异构体。在另一个实施方案中, 本方法包括施用 SARM 的代谢物。在另一个实施方案中, 本方法包括施用 SARM 的药物学上可接受的盐。在另一个实施方案中, 本方法包括施用 SARM 的衍生物。在另一个实施方案中, 本方法包括施用 SARM 的水合物。在另一个实施方案中, 本方法包括施用 SARM 的 N- 氧化物。在另一个实施方案中, 本方法包括施用 SARM 的药物制品。

[0113] 本发明在一个实施方案中提供了一种阻断 DHT 诱导增生能力的方法, 包含将雄激素受体与化合物 I-VI 中的任一种或多种化合物或一种包含化合物 I-VI 中任一种或多种化合物的组合物进行接触, 从而阻断 DHT 诱导增生的能力。在一个实施方案中, 该化合物是化合物 II。在另一个实施方案中, 该化合物是化合物 VI。

[0114] 本发明在一个实施方案中提供了一种阻断 DHT 诱导增生能力的方法, 包含将雄激素受体与化合物 I-VI 中的任一种或多种化合物或一种包含化合物 I-VI 中任一种或多种化合物的组合物进行接触, 从而阻断 DHT 诱导增生的能力。在一个实施方案中, 该化合物是化合物 II。在另一个实施方案中, 该化合物是化合物 VI。

[0115] 在一个实施方案中, 化合物 I-VI 是一种部分激动剂和选择性激动剂, 其在与雄激素受体接触或在患者中施用时, 以阻断内源性配体和受体结合来防止睾酮和 DHT 的促有丝分裂的作用。在一个实施方案中, 该化合物为化合物 II。在另一个实施方案中, 该化合物为化合物 VI。

[0116] 在一个实施方案中, 化合物 I-VI 阻止雄激素应答 DNA 的辅激活物或辅调节物的募集, 并阻止 AR 依赖性细胞 (如前列腺中的腺上皮) 的生长。在一个实施方案中, 该化合物为化合物 II。在另一个实施方案中, 该化合物为化合物 VI。

[0117] 在一个实施方案中, 化合物 I-VI 阻止募集雄激素应答 DNA 的辅阻遏物, 并阻止 AR 依赖性细胞 (如前列腺中的腺上皮) 的生长。在一个实施方案中, 该化合物为化合物 II。在另一个实施方案中, 该化合物为化合物 VI。

[0118] 在一个实施方案中,化合物 I-VI 通过阻断内源性配体和受体结合的能力来防止睾酮和 DHT 促有丝分裂的作用,以及诱导其他的以旁分泌方式发出信号诱导前列腺上皮细胞增殖的激素和生长因子的转录。在一个实施方案中,该化合物为化合物 II。在另一个实施方案中,该化合物为化合物 VI。

[0119] 在一个实施方案中,化合物 I-VI 通过阻断内源性配体和受体结合的能力来防止睾酮和 DHT 促有丝分裂的作用,以及诱发下游的诱导腺上皮细胞程序性细胞死亡的分子信号。在一个实施方案中,该化合物为化合物 II。在另一个实施方案中,该化合物为化合物 VI。

[0120] 在一个实施方案中,化合物 I-VI 在肌肉中是一种选择性激动剂,在前列腺中是一种部分激动剂。雄激素的作用是通过雄激素受体 (AR) 介导的。AR 是一种配体依赖性的转录因子,它通过结合 DNA 中的雄激素应答元件来调控雄激素应答基因的表达。雄激素应答基因负责雄激素依赖的细胞增殖和雄激素依赖的细胞死亡。同时,细胞信号级联中的其他基因通过 AR 和 AR 后序的信号调控细胞的增殖和抑制 (通过与 AR 依赖的 DNA 相互作用而上调,然而,通过细胞增殖中涉及的其他受体 (即 IGF-I) 而促有丝分裂)。前列腺是一个对雄激素敏感的组织,而睾酮和 DHT 保持了前列腺的正常的结构和功能的完整性 (通过 AR)。然而, T 和 DHT 在前列腺中也是有效的促细胞分裂原,并能引起 AR 依赖的细胞 (前列腺的腺上皮细胞) 的异常生长,其最终后果是导致 BPH 和癌症等前列腺疾病。通过阉割或 AR 的内源性配体的抑制 (如部分激动剂如化合物 I-VI) 去除雄激素的支持可以防止睾酮和 DHT 依赖性的代谢变化。

[0121] 在另一个实施方案中,本发明也提供了一种治疗患有脱发患者的方法,包含给患者施用一种有效治疗量的 5- α -还原酶 1 型和 / 或 2 型抑制剂,其中该抑制剂是一种选择性雄激素受体调节剂 (SARM)。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的类似物。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的衍生物。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的异构体。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的代谢物。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的药物学上可接受的盐。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的衍生物。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的水合物。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的 N-氧化物。

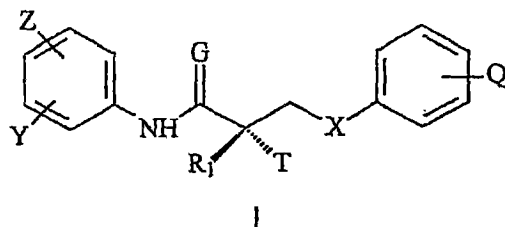
[0122] 在另一个实施方案中,本发明也提供了一种抑制 5- α -还原酶 1 型和 / 或 2 型酶的方法,包含将该酶与有效的 5- α -还原酶抑制量的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 接触。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的类似物。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的衍生物。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的异构体。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的代谢物。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的药物学上可接受的盐。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的衍生物。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的水合物。在另一个实施方案中,本方法包括施用 SARM 的 N-氧化物。

[0123] 选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 是一类雄激素受体靶向剂 (ATRA),它证明了雄激素受体的一种非甾体配体的促成雄性性状的和合成代谢的活性。这种新的物质可用于治疗男性和女性的许多种激素相关的状态,如性腺功能减退症、少肌症 (sarcopenia)、红细胞生成、勃起功能障碍、性欲缺乏、骨质疏松症和不育。而且,SARMs 可用于口服睾酮的替代疗

法,治疗前列腺癌,前列腺癌症成像以及保持妇女的性欲。

[0124] 在一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH ;和 / 或 b) 治疗脱发 ;和 / 或 c) 抑制 5- α -还原酶 ;和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 I 所代表的化合物。

[0125]



[0126] 其中 G 是 O 或 S ;

[0127] X 是一个键, O, CH₂, NH, Se, PR, NO 或 NR ;

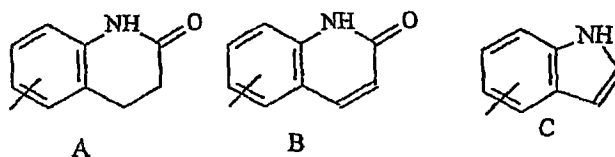
[0128] T 是 OH, OR, -NHC(=O)CH₃, 或 NHCOR

[0129] Z 是 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 或 CONHR ;

[0130] Y 是 CF₃, F, I, Br, Cl, CN, CR₃ 或 SnR₃ ;

[0131] Q 是烷基, 卤素, CF₃, CNCR₃, SnR₃, NR₂, NHC(=O)CH₃, NHC(=O)CF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCH₃, NHCSR(NH)SO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR ;或 Q 与其结合的苯环一起为结构 A、B 或 C 代表的稠合环系统 :

[0132]



[0133] R 是烷基, 卤烷基, 二卤烷基, 三卤烷基, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 芳基, 苯基, 卤素, 链烯基或 OH ;和

[0134] R₁ 是 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 或 CF₂CF₃。

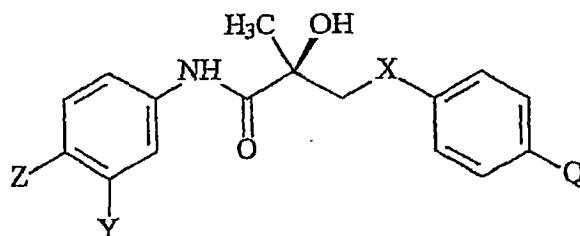
[0135] 在一个实施方案中, SARM 是结构式 I 的化合物的类似物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 I 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 I 的化合物的异构体。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 I 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 I 的化合物的药物学上可接受的盐。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 I 的化合物的药物制品。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 I 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 I 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 I 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学上可接受的盐、药物制品、水合物和 N-氧化物中的任何一种组合。

[0136] 在一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 I 中 X 为 O 的化合物。在一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 I 中 G 为 O 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 I 中 Z 为 NO₂ 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 I 中 Z 为 CN 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 I 中 Y 为 CF₃ 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 I 中 Q 为 NHC(=O)CH₃ 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 I 中 Q 为 F 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 I 中 T 为 OH

的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 I 中 R_1 为 CH_3 的化合物。

[0137] 在另一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH ;和 / 或 b) 治疗脱发 ;和 / 或 c) 抑制 5- α -还原酶 ;和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 II 所代表的化合物。

[0138]



II

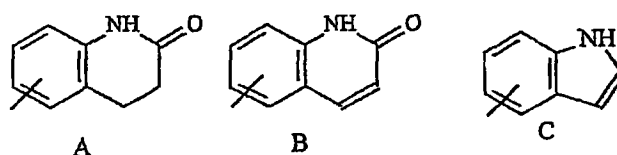
[0139] 其中 X 是一个键, O, CH_2 , NH, Se, PR, NO 或 NR ;

[0140] Z 是 NO_2 , CN, $COOH$, COR, NHCOR 或 CONHR ;

[0141] Y 是 CF_3 , F, I, Br, Cl, CN, CR_3 或 SnR_3 ;

[0142] Q 是烷基, 卤素, CF_3 , CN, CR_3 , SnR_3 , NR_2 , $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, NHCOR, NHCONHR, $NHCOOR$, $ONCONHR$, CONHR, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR ; 或 Q 与其结合的苯环一起为结构 A、B 或 C 代表的稠合环系统 :

[0143]



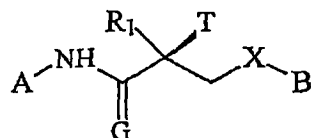
[0144] R 是烷基, 卤烷基, 二卤烷基, 三卤烷基, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 芳基, 苯基, 卤素, 链烯基或 OH。

[0145] 在一个实施方案中, SARM 是结构式 II 的化合物的类似物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 II 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 II 的化合物的异构体。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 II 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 II 的化合物的药理学上可接受的盐。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 II 的化合物的药物制品。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 II 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 II 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 II 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药理学上可接受的盐、药物制品、水合物和 N-氧化物中的任何一种组合。

[0146] 在一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 II 中 X 为 O 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 II 中 Z 为 NO_2 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 II 中 Z 为 CN 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 II 中 Y 为 CF_3 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 II 中 Q 为 $NHCOCH_3$ 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 II 中 Q 为 F 的化合物。

[0147] 在另一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH ;和 / 或 b) 治疗脱发 ;和 / 或 c) 抑制 5- α -还原酶 ;和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 III 所代表的化合物。

[0148]



III

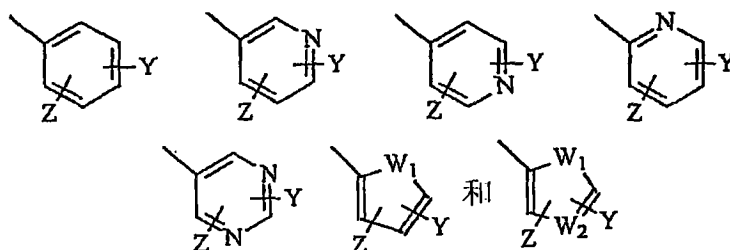
[0149] 其中 X 是一个键, O, CH₂, NH, Se, PR, NO 或 NR ;

[0150] G 是 O 或 S ;

[0151] R₁ 是 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 或 CF₂CF₃ ;[0152] T 是 OH, OR, -NHCOCH₃, 或 NHCOR ;[0153] R 是烷基, 卤烷基, 二卤烷基, 三卤烷基, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 芳基, 苯基, 卤素, 链烯基或 OH ;

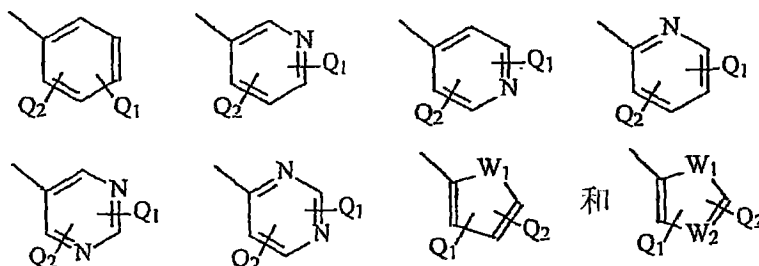
[0154] A 是选自如下的一个环 :

[0155]



[0156] B 是选自如下的一个环 :

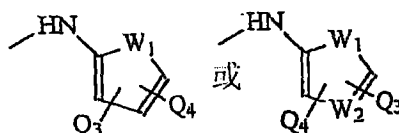
[0157]



[0158] 其中 A 和 B 不能同时是一个苯环 ;

[0159] Z 是 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 或 CONHR ;[0160] Y 是 CF₃, F, I, Br, Cl, CN, CR₃ 或 SnR₃ ; Q₁ 和 Q₂ 彼此独立为氢, 烷基, 卤素, CF₃, CNCR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR,

[0161]

[0162] Q₃ 和 Q₄ 彼此独立为氢, 烷基, 卤素, CF₃, CNCR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 或 SR ;[0163] W₁ 是 O, NH, NR, NO 或 S ;和

[0164] W_2 是 N 或 NO。

[0165] 在一个实施方案中, SARM 是结构式 III 的化合物的类似物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 III 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 III 的化合物的异构体。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 III 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 III 的化合物的药物学上可接受的盐。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 III 的化合物的药物制品。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 III 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 III 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 III 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学上可接受的盐、药物制品、水合物和 N-氧化物中的任何一种组合。

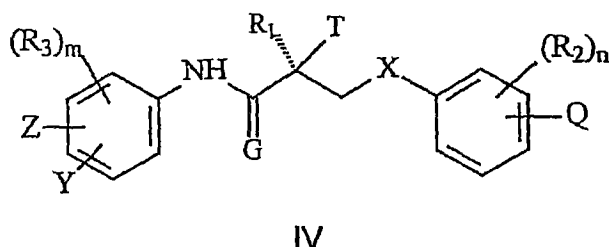
[0166] 在一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 III 中 X 为 O 的化合物。在一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 III 中 G 为 O 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 III 中 T 为 OH 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 III 中 R_1 为 CH_3 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 III 中 Z 为 NO_2 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 III 中 Z 为 CN 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 III 中 Y 为 CF_3 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 III 中 Q_1 为 $NHCOCH_3$ 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 III 中 Q_1 为 F 的化合物。

[0167] 取代基 Z 和 Y 可以在含有这些取代基的环(下文中的“A 环”)的任何位置。在一个实施方案中, 取代基 Z 在 A 环的对位。在另一个实施方案中, 取代基 Y 在 A 环的间位。在另一个实施方案中, 取代基 Z 在 A 环的对位, 并且取代基 Y 在 A 环的间位。

[0168] 取代基 Q_1 和 Q_2 可以在含有这些取代基的环(下文中的“B 环”)的任何位置。在一个实施方案中, 取代基 Q_1 在 B 环的对位。在另一个实施方案中, 取代基 Q_2 是 H。在另一个实施方案中, 取代基 Q_1 在 B 环的对位, 并且取代基 Q_2 是 H。在另一个实施方案中, 取代基 Q_1 是 $NHCOCH_3$ 并在 B 环的对位, 同时取代基 Q_2 是 H。

[0169] 在另一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH; 和 / 或 b) 治疗脱发; 和 / 或 c) 抑制 5- α -还原酶; 和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 IV 所代表的化合物。

[0170]



[0171] 其中 X 是一个键, O, CH_2 , NH, Se, PR, NO or NR;

[0172] G 是 O 或 S;

[0173] T 是 OH, OR, $-NHCOCH_3$, 或 $NHCOR$;

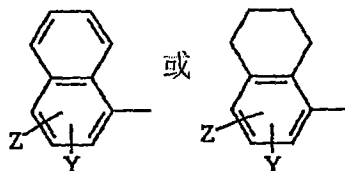
[0174] R 是烷基, 卤烷基, 二卤烷基, 三卤烷基, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 芳基, 苯基, 卤素, 链烯基或 OH;

[0175] R_1 是 CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , 或 CF_2CF_3 ;

[0176] R_2 是 F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , OH, CN, NO_2 , $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, 烷基, 芳基烷基, OR, NH_2 , NHR , NR_2 , SR ;

[0177] R_3 是 F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , COR, COOH, CONHR, CF_3 , SnR_3 , 或 R_3 与其结合的苯环一起为如下结构代表的稠合环系统 :

[0178]

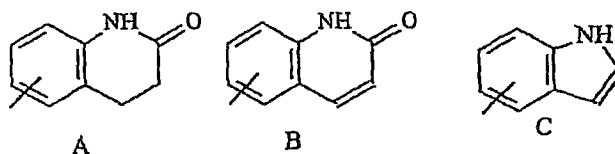


[0179] Z 是 NO_2 , CN, COR, COOH, 或 CONHR ;

[0180] Y 是 CF_3 , F, Br, Cl, I, CN, 或 SnR_3 ;

[0181] Q 是 H, 烷基, 卤素, CF_3 , $CNCR_3$, SnR_3 , NR_2 , $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $CONHR$, $NHCSR$, $NHSCF_3$, $NHSCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OH, OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR ;或 Q 与其结合的苯环一起为结构 A、B 或 C 代表的稠合环系统 :

[0182]



[0183] n 是 1-4 的整数 ;m 是 1-3 的整数。

[0184] 在一个实施方案中, SARM 是结构式 IV 的化合物的类似物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IV 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IV 的化合物的异构体。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IV 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IV 的化合物的药物学上可接受的盐。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IV 的化合物的药物制品。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IV 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IV 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IV 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学上可接受的盐、药物制品、水合物和 N-氧化物中的任何一种组合。

[0185] 在一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 IV 中 X 为 O 的化合物。在一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 IV 中 G 为 O 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 IV 中 Z 为 NO_2 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 IV 中 Z 为 CN 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 IV 中 Y 为 CF_3 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 IV 中 Q 为 $NHCOCH_3$ 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 IV 中 Q 为 F 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 IV 中 T 为 OH 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 IV 中 R_1 为 CH_3 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 IV 中 Q 为 F 且 R_2 是 CH_3 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 IV 中 Q 为 F 且 R_2 是 Cl 的化合物。

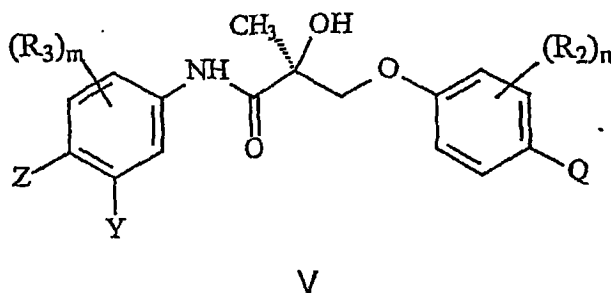
[0186] 取代基 Z、Y 和 R_3 可以在含有这些取代基的环 (下文中的“ A 环”) 的任何位置。在一个实施方案中, 取代基 Z 在 A 环的对位。在另一个实施方案中, 取代基 Y 在 A 环的间位。在另一个实施方案中, 取代基 Z 在 A 环的对位, 并且取代基 Y 在 A 环的间位。

[0187] 取代基 Q 和 R_2 可以在含有这些取代基的环（下文中的“B 环”）的任何位置。在一个实施方案中，取代基 Q 在 B 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Q 在 B 环的对位。在另一个实施方案中，取代基 Q 是 NHCCH_3 并在 B 环的对位。

[0188] 正如在这里所涉及的，当整数 m 和 n 大于 1 时，取代基 R_2 和 R_3 并不受限于一个特定的取代基，其可以是以上列举的取代基的任意组合。

[0189] 在另一个实施方案中，a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH；和 / 或 b) 治疗脱发；和 / 或 c) 抑制 5- α -还原酶；和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM，是一种如结构式 V 所代表的化合物。

[0190]

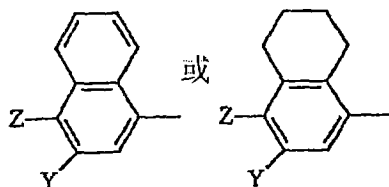


[0191] 其中

[0192] R_2 是 F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , OH, CN, NO_2 , NHCCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , 烷基, 芳基烷基, OR, NH_2 , NHR , NR_2 , SR；

[0193] R_3 是 F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , COR, COOH, CONHR, CF_3 , SnR_3 , 或 R_3 与其结合的苯环一起为如下结构代表的稠合环系统：

[0194]



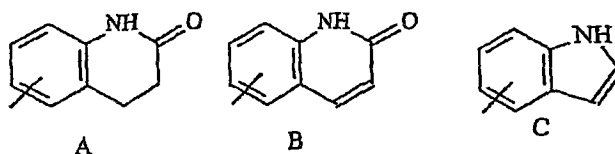
[0195] R 是烷基, 卤烷基, 二卤烷基, 三卤烷基, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 芳基, 苯基, 卤素, 链烯基或 OH；

[0196] Z 是 NO_2 , CN, COR, COOH, 或 CONHR；

[0197] Y 是 CF_3 , F, Br, Cl, I, CN, 或 SnR_3 ；

[0198] Q 是 H, 烷基, 卤素, CF_3 , CN, CR_3 , SnR_3 , NR_2 , NHCCH_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；或 Q 与其结合的苯环一起为结构 A、B 或 C 代表的稠合环系统：

[0199]



[0200] n 是 1-4 的整数；m 是 1-3 的整数。

[0201] 在一个实施方案中，SARM 是结构式 V 的化合物的类似物。在另一个实施方案中，SARM 是结构式 V 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中，SARM 是结构式 V 的化合物的异

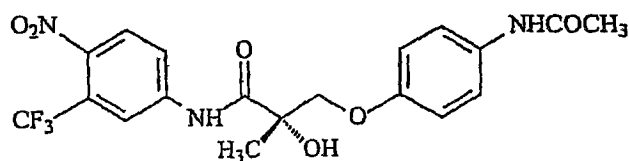
构体。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 V 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 V 的化合物的药物学上可接受的盐。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 V 的化合物的药物制品。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 V 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 V 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 V 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学上可接受的盐、药物制品、水合物和 N-氧化物中的任何一种组合。

[0202] 在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 V 中 Z 为 NO₂ 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 V 中 Z 为 CN 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 V 中 Y 为 CF₃ 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 V 中 Q 为 NHCOCH₃ 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 V 中 Q 为 F 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 V 中 Q 为 F 且 R₂ 是 CH₃ 的化合物。在另一个实施方案中, SARM 化合物是结构式 V 中 Q 为 F 且 R₂ 是 Cl 的化合物。

[0203] 取代基 Z、Y 和 R₃ 可以在 A 环的任何位置, 并且 Q 和 R₂ 可以在 B 环的任何位置, 正如以上对化合物 IV 的讨论一样。而且, 正如以上所讨论的, 当整数 m 和 n 大于 1 时, 取代基 R₂ 和 R₃ 并不受限于一个特定的取代基, 其可以是以上列举的取代基的任意组合。

[0204] 在另一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH ; 和 / 或 b) 治疗脱发 ; 和 / 或 c) 抑制 5-α - 还原酶 ; 和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 VI 所代表的化合物。

[0205]

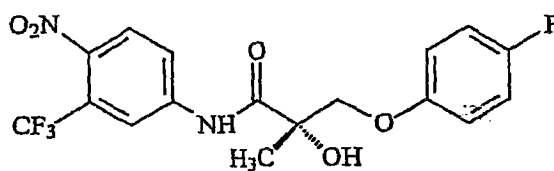


VI

[0206] 在一个实施方案中, SARM 是结构式 VI 的化合物的类似物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VI 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VI 的化合物的异构体。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VI 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VI 的化合物的药物学上可接受的盐。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VI 的化合物的药物制品。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VI 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VI 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VI 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学上可接受的盐、药物制品、水合物和 N-氧化物中的任何一种组合。

[0207] 在另一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH ; 和 / 或 b) 治疗脱发 ; 和 / 或 c) 抑制 5-α - 还原酶 ; 和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 VII 所代表的化合物。

[0208]

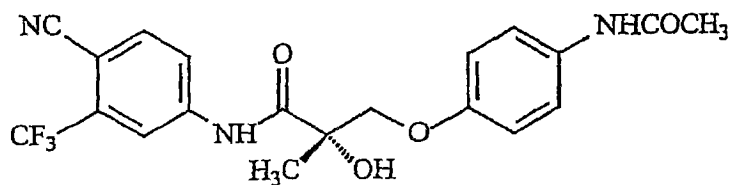


VII

[0209] 在一个实施方案中, SARM 是结构式 VII 的化合物的类似物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VII 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VII 的化合物的异构体。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VII 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VII 的化合物的药物学上可接受的盐。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VII 的化合物的药物制品。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VII 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VII 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VII 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学上可接受的盐、药物制品、水合物和 N-氧化物中的任何一种组合。

[0210] 在另一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH ;和 / 或 b) 治疗脱发 ;和 / 或 c) 抑制 5- α -还原酶 ;和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 VIII 所代表的化合物。

[0211]

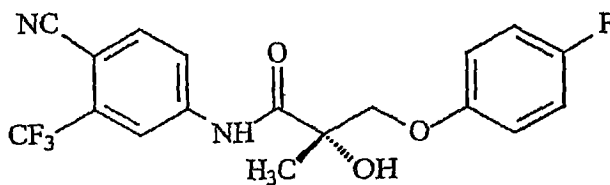


VIII

[0212] 在一个实施方案中, SARM 是结构式 VIII 的化合物的类似物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VIII 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VIII 的化合物的异构体。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VIII 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VIII 的化合物的药物学上可接受的盐。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VIII 的化合物的药物制品。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VIII 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VIII 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 VIII 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学上可接受的盐、药物制品、水合物和 N-氧化物中的任何一种组合。

[0213] 在另一个实施方案中, a) 治疗、预防、抑制或压制 BPH ;和 / 或 b) 治疗脱发 ;和 / 或 c) 抑制 5- α -还原酶 ;和 / 或 d) 拮抗雄激素受体的 SARM, 是一种如结构式 IX 所代表的化合物。

[0214]



IX

[0215] 在一个实施方案中, SARM 是结构式 IX 的化合物的类似物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IX 的化合物的衍生物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IX 的化合物的异构体。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IX 的化合物的代谢物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IX 的化合物的药物学上可接受的盐。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IX 的化合物的药物制品。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IX 的化合物的水合物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IX 的化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, SARM 是结构式 IX 的化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学上可接受的盐、药物制品、水合物和 N-氧化物中的任何一种组合。

[0216] 化合物 (I) 和 (II) 中的取代基 R 在文中被定义为烷基, 卤烷基, 二卤烷基, 三卤烷基, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 芳基, 苯基, 卤素, 链烯基或 OH。

[0217] “烷基”基团是指饱和脂族烃, 包括直链、支链和环烷基基团。在一个实施方案中, 烷基有 1-12 个碳原子。在另一个实施方案中, 烷基有 1-7 个碳原子。在另一个实施方案中, 烷基有 1-6 个碳原子。在另一个实施方案中, 烷基有 1-4 个碳原子。烷基可以不被取代或被一个或多个选自卤素、羟基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代 (thio) 和硫烷基的基团取代。

[0218] “链烯基”基团是指不饱和烃, 包括具有一个或多个双键的直链、支链和环状基团。链烯基基团可以含有一个双键, 两个双键, 三个双键等等。链烯基基团的例子如乙烯基、丙烯基、丁烯基、环己烯基等等。链烯基基团可以不被取代或被一个或多个选自卤素、羟基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和硫烷基的基团取代。

[0219] 卤烷基是指如上定义的烷基被一个或多个卤素原子如 F, Cl, Br 或 I 取代。

[0220] “芳基”基团是指一个具有至少一个碳环芳香基团或杂环芳香基团的芳香基团, 其可以不被取代或被一个或多个选自卤素、卤烷基、羟基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和硫烷基的基团取代。芳基环的非限制性例子为苯基、萘基、吡喃基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、吡啶基、嘧啶基 (pyridinyl)、呋喃基、苯硫基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基等。

[0221] “羟基”基团是指 OH 基团。“链烯基”基团是指一个含有至少一个碳碳双键的基团。卤素基团是指 F, Cl, Br 或 I。

[0222] “芳烷基”是指一个烷基和一个芳基键合, 其中芳基和烷基如上所定义。芳烷基的一个例子是苄基。

[0223] 如这里所涉及的, 本发明提供了一种通过给患有良性前列腺增生的雄性患者施用选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 而治疗、预防、压制、抑制或减少患者良性前列腺增生发生的方法。在另一个实施方案中, 本方法包括施用所述 SARM 的类似物。在另一个实施方案中, 本方法包括施用所述 SARM 的衍生物。在另一个实施方案中, 本方法包括施用所述 SARM 的异构体。在另一个实施方案中, 本方法包括施用所述 SARM 的代谢物。在另一个实施方案中, 本方法包括施用所述 SARM 的药物学上可接受的盐。在另一个实施方案中, 本方法包括施用所述 SARM 的水合物。在另一个实施方案中, 本方法包括施用所述 SARM 的 N-氧化物。在另一个实施方案中, 本方法包括施用所述 SARM 的药物制品。

[0224] 如文中所定义的, 术语“异构体”包括, 但不限于光学异构体及其类似物, 结构异构

体及其类似物,构象异构体及其类似物等。

[0225] 在一个实施方案中,本发明包含 SARM 化合物的不同光学异构体的使用。本领域技术人员能理解的是本发明的 SARM 包含至少一个手性中心。因此,本发明的方法中使用的 SARM 可以以光学活性或外消旋的形式存在或分离。可以理解本发明包含任何的外消旋、光学活性、多形性或立体异构形式或它们的组合物,这些形式具有具有可用在文中所述的 BPH 治疗中的性质。在一个实施方案中,SARM 是纯的 (R)- 异构体。在另一个实施方案中,SARM 是纯的 (S)- 异构体。在另一个实施方案中,SARM 是 (R) 和 (S)- 异构体的混合物。在另一个实施方案中,SARM 是包含等量 (R) 和 (S)- 异构体的外消旋混合物。本领域熟知如何制备光学活性形式(例如,通过重结晶技术、通过光学活性的开始原料合成、通过手性合成、或通过使用手性固定相进行色谱分离而拆分外消旋形式)。

[0226] 本发明包括氨基取代的化合物与有机或无机酸,例如柠檬酸和盐酸所形成的“药学上可接受的盐”。本发明还包括这里所述的化合物的氨基取代基的 N- 氧化物。药学上可接受的盐还可以通过用无机碱,例如氢氧化钠,处理酚类化合物而制备。而且,酚类化合物的酯类可以用脂族羧酸或芳香羧酸,例如乙酸和苯甲酸酯制备。

[0227] 本发明进而包括 SARM 化合物的衍生物。术语“衍生物”包括但不限于醚衍生物、酸衍生物、酰胺衍生物、酯衍生物等。此外,本发明还包括 SARM 化合物的水合物。术语“水合物”包括但不限于半水合物、一水合物、二水合物、三水合物等。

[0228] 本发明还包括 SARM 化合物的代谢物。术语“代谢物”意指由一种物质经代谢或代谢过程产生的任何物质。

[0229] 本发明还包括 SARM 化合物的药物制品。术语“药物制品”在这里定义为适于药用的组合物(药物组合物)。

[0230] 选择性雄激素调节剂化合物的生物活性

[0231] 正如这里所涉及的,用于预防和治疗 BPH 的 SARM 可以分为雄激素受体激动剂(AR 激动剂)或雄激素受体拮抗剂(AR 拮抗剂)。

[0232] AR 是一种配体激活的转录调节蛋白,其通过与内源性雄激素(雄性性激素)的活性介导雄性性的发育和功能。雄性激素是甾族化合物类,在体内通过睾丸和肾上腺皮质产生。雄激素甾族化合物类在许多生理过程中发挥非常重要的作用,包括雄性性征如肌肉和骨质量、前列腺的生长、精子发生以及雄性的毛发形成(Matsumoto, Endocrinol. Met. Clin. N. Am. 23 :857-75(1994))。内源性甾族雄激素包括睾酮和二氢睾酮(“DHT”)。其它甾族雄激素包括睾酮的酯类,如环戊烷丙酸酯、丙酸酯、苯丙酸酯、环苯丙酸酯、异己酸酯(isocarporate)、庚酸酯和癸酸酯;以及其它合成的雄激素,如 7- 甲基-Nortestosterone(“MENT”)和它的乙酸酯类(Sundaram et al., “7Alpha-Methyl-Nortestosterone(MENT):The Optimal Androgen For Male Contraception,” Ann. Med., 25 :199-205(1993)(“Sundaram”))。

[0233] 受体激动剂是一种结合受体并将其活化的物质。受体拮抗剂是一种结合受体并将其失活的物质。在一个实施方案中,用于治疗和预防 BPH 的 SARM 是 AR 激动剂,因此用于结合并激活 AR。在另一个实施方案中,用于治疗和预防 BPH 的 SARM 是 AR 拮抗剂,因此是结合 AR 并使其失活。用于确定本发明的化合物是否是 AR 的激动剂还是拮抗剂对本领域的技术人员是熟知的。例如,AR 激动剂的活性可以通过监测 SARM 化合物保持和 / 或刺激含有

AR 组织如前列腺和精囊的生长来进行,如可以用重量衡量。AR 的拮抗剂活性可以通过监测 SARM 化合物抑制含有 AR 组织来进行。

[0234] 在另一个实施方案中,本发明的 SARM 化合物可以分为 AR 的部分激动剂 / 拮抗剂。SARM 在某些组织中,是 AR 激动剂,其导致 AR 应答基因转录的增加(例如肌肉合成代谢作用)。在其它组织中,这些化合物用作 AR 的睾酮 /DHT 竞争性抑制剂,以阻止天然雄激素的激动作用。

[0235] 本发明的 SARM 化合物可逆或不可逆地结合雄激素受体。在一个实施方案中,SARM 化合物可逆地结合雄激素受体。在另一个实施方案中,SARM 化合物不可逆地结合雄激素受体。本发明的化合物可能含有允许将雄激素受体烷基化(即形成共价键)的官能团(亲和力标记)。因而,在这种情况下,化合物不可逆地结合受体,从而不能被甾类物质,例如内源性配体 DHT 和睾酮取代。

[0236] 正如这里所证明的,本发明的 SARM 化合物是 5- α -还原酶的有效抑制剂。因此,在一个实施方案中,本发明提供了一个抑制 5- α -还原酶的方法,包括将该酶与一种有效 5- α -还原酶抑制量的选择性雄激素受体调节剂(SARM)和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学上可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物及其组合。在一个实施方案中,被示为 5- α -还原酶有效抑制剂的 SARM 化合物是结构式 I 的化合物。在另一个实施方案中,被示为 5- α -还原酶有效抑制剂的 SARM 化合物是结构式 II 的化合物。在另一个实施方案中,被示为 5- α -还原酶有效抑制剂的 SARM 化合物是结构式 III 的化合物。在另一个实施方案中,被示为 5- α -还原酶有效抑制剂的 SARM 化合物是结构式 IV 的化合物。在另一个实施方案中,被示为 5- α -还原酶有效抑制剂的 SARM 化合物是结构式 V 的化合物。在另一个实施方案中,被示为 5- α -还原酶有效抑制剂的 SARM 化合物是结构式 VI 的化合物。在另一个实施方案中,被示为 5- α -还原酶有效抑制剂的 SARM 化合物是结构式 VII 的化合物。在另一个实施方案中,被示为 5- α -还原酶有效抑制剂的 SARM 化合物是结构式 VIII 的化合物。在另一个实施方案中,被示为 5- α -还原酶有效抑制剂的 SARM 化合物是结构式 IX 的化合物。

[0237] 在本发明的一个实施方案中,5- α -还原酶是睾酮 5- α -还原酶。睾酮 5- α -还原酶是一种能够将睾酮(T)转化为二氢睾酮(DHT)的酶。DHT 和人的雄激素受体结合的亲和力高 5 倍,被认为在许多组织中作为雄激素作用的介导者。DHT 导致前列腺组织的增值,多余的 DHT 水平伴随着多余的细胞增殖,这反过来引起前列腺的肥大。通过使用本发明中的 SARM 化合物抑制了睾酮 5- α -还原酶的活性,可以减少 DHT 的形成,并希望阻断前列腺的肥大。

[0238] 5- α -还原酶有两种同工型:1 型同工酶主要在肝脏和皮肤表达,2 型同工酶主要在前列腺表达。正如这里所证明的,本发明的 SARM 在抑制 1 型和 2 型 5- α -还原酶方面都很有效。因此,在一个实施方案中,被示为 5- α -还原酶有效抑制剂的 SARM 化合物是 5- α -还原酶 1 型的有效抑制剂。在另一个实施方案中,被示为 5- α -还原酶有效抑制剂的 SARM 化合物是 5- α -还原酶 2 型的有效抑制剂。

[0239] 在另一个实施方案中,如这里所证明的,被示为 5- α -还原酶有效抑制剂的 SARM 化合物是 5- α -还原酶的竞争性抑制剂。

[0240] 这里定义的“接触”意指将本发明的 SARM 化合物加到在试管、烧瓶、组织培养物、

芯片、阵列、平板、微板、毛细管等中的包含酶的样品,并在足以允许 SARM 与酶结合的温度和时间下培养。使样品与 SARM 或其它特异性结合组分接触的方法对本领域技术人员来说是已知的,并可以根据所进行的试验方案的类型来选择。孵育方法也是标准的,并是本领域技术人员已知的。

[0241] 在另一个实施方案中,术语“接触”意指将本发明的 SARM 化合物引入接受治疗的患者,并使 SARM 化合物与雄激素受体在体内发生接触。

[0242] 如上所述,如睾酮和 DHT 等的雄激素类激素在许多生理过程发挥非常重要的作用。包括雄性毛发形成的保持和发育。正如这里证明的,本发明的 SARM 化合物抑制 5- α -还原酶抑制剂可对雄性脱发起作用。本发明提供了一种治疗患有脱发的患者的方法,包括给患者施用有效治疗量的 5- α -还原酶抑制剂的步骤。其中所述抑制剂是一种选择性的雄激素调节剂 (SARM) 和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学上可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物及此处所述成分的组合。

[0243] 如这里所使用的,术语“治疗”包括去除病症的治疗。

[0244] 本发明提供了一种在雄性患者中使用一种组合物和一种药物组合物来治疗、预防、压制、抑制或降低良性前列腺增生的方法,该组合物包含一种选择性的雄激素调节剂 (SARM) 和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学上可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物及此处所述成分的组合,在药物组合物中进一步含有合适的载体或稀释剂。

[0245] 本发明进一步提供了一种使用一种组合物和一种药物组合物来治疗患有脱发患者的方法,该组合物包含一种有效治疗量的 5- α -还原酶抑制剂,其中的抑制剂是一种选择性的雄激素调节剂 (SARM) 和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学上可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物及此处所述成分的组合。

[0246] 本发明提供了一种安全有效的方法来治疗、预防、压制、抑制或降低 BPH,并特别用来在患有 BPH 的患者中减轻 BPH 相关的症状和病症。本发明进一步提供了一种安全有效的方法来治疗患有脱发的患者。在另一个实施方案中,该患者是人。在另一个实施方案中,该患者是雄性患者。

[0247] 药物组合物

[0248] 本文所用的“药物组合物”意指“治疗有效量”的活性成份即 SARM 化合物和制药学上可接受的载体或稀释剂。这里所用的“治疗有效量”指对确定的病症和给药方案产生治疗效果量。

[0249] 包含 SARM 试剂的药物组合物可以通过任何本领域技术人员已知的方法,例如通过肠胃外、癌旁、透粘膜、透皮、肌内、静脉内、真皮内、皮下、腹膜内、心室内、颅内、阴道内或瘤内等途径施用于患者。

[0250] 在一个实施方案中,药物组合物口服,并因此制成适于口服的形式,即作为固体或液体制剂。适宜的固体口服制剂包括片剂、胶囊、丸剂、颗粒剂、药丸剂等。适宜的液体口服制剂包括溶液、悬浮液、分散液、乳液、油等。在本发明的一个实施方案中,SARM 化合物制成胶囊。根据此实施方案,本发明的组合物包含 SARM 活性化合物和惰性载体或稀释剂和硬凝胶胶囊。

[0251] 进而,在另一个实施方案中,药物组合物通过静脉内、动脉内或肌内注射液体制剂来给药。适宜的液体制剂包括溶液、悬浮液、分散液、乳液、油等。在一个实施方案中,药物

组合物静脉内施用,并因此制成适于静脉给药的形式。在另一个实施方案中,药物组合物动脉内施用,并因此制成适于动脉给药的形式。在另一个实施方案中,药物组合物肌肉施用,并因此制成适于肌内给药的形式。

[0252] 进而,在另一个实施方案中,药物组合物局部施用于身体,因此制成适于局部给药的形式。适宜的局部制剂包括凝胶、软膏、乳膏、洗液、滴剂等。对于局部给药,SARM 试剂或它们的生理学上耐受的衍生物,例如盐、酯、N-氧化物等,和含有或不含有药物载体的生理学上可接受的稀释剂制备成溶液、悬浮液或乳液等剂型应用。

[0253] 进而,在另一个实施方案中,药物组合物制成栓剂,例如直肠栓剂或尿道栓剂。进而,在另一个实施方案中,药物组合物通过皮下植入药丸的形式而施用。在另一个实施方案中,药丸在一定时间内控制释放 SARM 试剂。

[0254] 在另一个实施方案中,活性化合物可以包被在囊泡,特别是脂质体中,进行输送(参见 Langer, Science 249:1527-1533(1990); Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler(eds.), Liss, New York, pp. 353-365(1989); Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; see generally ibid)。

[0255] 这里所用的“制药学上可接受的载体或稀释剂”是本领域技术人员众所周知的。载体或稀释剂可以是用于固体制剂的固体载体或稀释剂、用于液体制剂的液体载体或稀释剂以及它们的混合物。

[0256] 固体载体/稀释剂包括但不限于树胶、淀粉(例如玉米淀粉、预凝胶化淀粉)、糖(例如乳糖、甘露糖醇、蔗糖、右旋糖)、纤维素材料(例如微晶纤维素、羧甲基纤维素)、环糊精、丙烯酸酯(例如聚甲基丙烯酸酯)、碳酸钙、氧化镁、滑石或它们的混合物。

[0257] 对于液体制剂,制药学上可接受的载体可以是水或非水溶液、悬浮液、乳液或油类。非水溶剂的实例有丙二醇、聚乙二醇和注射有机酯,如油酸乙酯。含水载体包括水、醇/水溶液、乳液或悬浮液,包括盐水和缓冲介质。油类的实例为石油、动物、蔬菜或合成来源的油,例如花生油、大豆油、矿物油、橄榄油、向日葵油和鱼肝油。

[0258] 肠胃外赋形剂(用于皮下、静脉内、动脉内或肌内注射)包括氯化钠溶液、林格(Ringer's)右旋糖、右旋糖和氯化钠、乳酸化林格和不挥发油类。静脉内赋形剂包括液体和营养补充剂、电解质补充剂(如基于林格右旋糖的电解质补充剂)等。实例为无菌液体,例如水和油,其加入或不加入表面活性剂和其它制药学上可接受的辅料。一般地,水、盐水、右旋糖水溶液和相关的糖溶液,以及二醇类如丙二醇或聚乙二醇是优选的液体载体,特别是用于注射溶液。油的实例为石油、动物、蔬菜或合成来源的油,例如花生油、大豆油、矿物油、橄榄油、向日葵油和鱼肝油。

[0259] 此外,组合物还可以包含粘合剂(例如阿拉伯胶、玉米淀粉、明胶、炭、纤维素乙酯、瓜尔胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮)、崩解剂(例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸、二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、瓜尔胶、羟乙酸淀粉钠)、多种 pH 和离子强度的缓冲液(例如 Tris-HCl、乙酸盐、磷酸盐)、用于防止表面吸附的添加剂如白蛋白和明胶、洗涤剂(例如吐温(Tween) 20、吐温 80、Pluronic(聚丙二醇与环氧乙烷的加聚物) F68、胆酸盐)、蛋白酶抑制剂、表面活性剂(例如月桂基硫酸钠)、渗透增强剂、增溶剂(例如甘油、聚乙烯甘油)、抗氧剂(例如抗坏血酸、金属重亚硫酸钠、丁基化羟基茴香醚)、

稳定剂（例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素）、粘性增加试剂（例如炭、胶体二氧化硅、乙基纤维素、瓜尔胶）、甜味剂（例如天冬甜素、柠檬酸）、防腐剂（例如硫汞撒、苧醇、对羟基苯甲酸酯）、润滑剂（例如硬脂酸、硬脂酸镁、聚乙二醇、月桂基硫酸钠）、助流剂（例如胶体二氧化硅）、增塑剂（例如邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯）、乳化剂（例如炭、羟丙基纤维素、月桂基硫酸钠）、聚合物包衣（例如泊咯沙姆或 poloxamine）、包衣和薄膜形成试剂（例如纤维素乙酯、丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯）和 / 或佐剂。

[0260] 在一个实施方案中，这里提供的药物组合物是控释组合物，即控制 SARM 化合物在给药后一段时间内释放的组合物。控释或持续释放组合物包括亲脂性储存体 (depot)（例如脂肪酸、蜡、油类）的制剂。在另一个实施方案中，组合物为即时释放组合物，即所有的 SARM 化合物在给药后立即释放的组合物。

[0261] 在另一个实施方案中，药物组合物可以在控制释放系统中输送。例如，试剂可以通过静脉内输液、植入渗透泵、透皮贴、脂质体或其它施用方式给药。在一个实施方案中，可以使用泵（参见 Langer, *supra*; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14 :201(1987) ; Buchwald 等人, *Surgery* 88 :507(1980) ; Saudek 等人, *N. Engl. J. Med.* 321 :574(1989)）。在另一个实施方案中，可以使用聚合材料。在另一个实施方案中，控释系统可以置于治疗靶标即脑的邻近处，从而仅需要部分系统剂量（参见，如 Goodson, in *Medical Applications of controlled Release*, *supra*, vol. 2, pp. 115-138(1984)）。其它控释系统在 Langer 的综述中讨论 (*Science* 249 :1527-1533(1990))。

[0262] 组合物还可以包括将活性物质加入进聚合化合物如聚乙酸、聚乙醇酸、水凝胶等的颗粒制剂中或所述颗粒制剂上，或加到脂质体、微乳液、胶束、单层或多层囊泡、红细胞血影或球状体上。这些组合物将影响物理状态、溶解性、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。

[0263] 本发明还包括用聚合物（例如泊咯沙姆或 poloxamine）包被的颗粒组合物），以及与靶向组织特异性受体的抗体、配体或抗原偶联的化合物，或者与组织特异性受体的配体偶联的化合物。

[0264] 本发明还包括通过水溶性聚合物如丙二醇、聚乙二醇和聚丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、右旋糖酐、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或聚脯氨酸的共价结合而修饰的化合物。与对应的未修饰的化合物相比，已知被修饰的化合物在静脉注射后在血液中表现出充分延长的半衰期 (Abuchowski 等人, 1981 ; Newmark 等人, 1982 ; 和 Katre 等人, 1987)。这些修饰还可以增加化合物在水溶液中的溶解度，消除聚集，提高化合物的物理和化学稳定性，并大大降低化合物的免疫原性和反应性。结果是，理想的体内生物活性可以通过以比未修饰的化合物更低的频率或更小的剂量施用这种聚合物 - 化合物的加合物来实现。

[0265] 包含活性组份的药物组合物的制备在本技术领域是已知的，例如采用混合、制粒或片剂形成的方法。一般将活性治疗成份与制药学上可接受和与活性成分相容的载体混合。对于口服药，将 SARM 试剂和它们的生理耐受的衍生物如盐、酯、N-氧化物等，与常用于此目的的添加剂如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂混合，并通过常规方法转化成为适于给药的形式，例如片剂、包衣片、硬或软明胶胶囊、水、醇或油溶液。对于肠胃外给药，如果需要的话，用通常和适合用于此目的的物质如稳定剂或其它物质，将 SARM 试剂或它们的生理耐受的衍生物如盐、酯、N-氧化物等转化成溶液、悬浮液或乳液。

[0266] 可以将活性组分制成中和的药学上可接受的盐的形式组合物。药学上可接受的盐包括加酸成盐（与多肽或抗体分子的游离氨基形成），可用无机酸如盐酸或磷酸，或者有机酸如乙酸、草酸、酒石酸、杏仁酸等。由游离羧基形成的盐可以与无机碱，如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁，以及有机碱，如异丙基胺、三甲基胺、2-乙基氨基乙醇、组胺、普鲁卡因等形成。

[0267] 为作药用，SARM 的盐应该是药学上可接受的盐。但是其它的盐也可以用于制备本发明的化合物或它们的药学上可接受的盐。本发明化合物的适宜的药学上可接受的盐包括加酸成盐，例如，通过将本发明的化合物的溶液与制药学上可接受的酸如盐酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、草酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸混合而得。

[0268] 这里定义的“接触”意指将本发明的 SARM 化合物加到在试管、烧瓶、组织培养物、芯片、阵列、平板、微板、毛细管等中的包含酶的样品，并在足以允许 SARM 与酶结合的温度和时间下培养。使样品与 SARM 或其它特异性结合组分接触的方法对本领域技术人员来说是已知的，并可以根据所进行的试验方案的类型来选择。孵育方法也是标准的，并是本领域技术人员已知的。

[0269] 在另一个实施方案中，术语“接触”意指将本发明的 SARM 化合物引入接受治疗的患者，并使 SARM 化合物与雄激素受体在体内发生接触。

[0270] 本文所用的术语“治疗 (treating)”包括预防性和病症缓解性治疗。本文所用的术语“减少 (reducing)”、“压制 (suppressing)”和“抑制 (inhibiting)”的常规理解的含义是减少或降低。本文所用的术语“发展 (progression)”意指范围和严重程度增加、进展、生长或变糟。本文所用的术语“复发”意指缓解后疾病的反复。

[0271] 本文所用的术语“施用 (administering)”指使患者与本发明的 SARM 化合物接触。这里所用的施用可以在体外，即在试管，或者在体内，即在活生物体如人的细胞或组织中完成。在一个实施方案中，本发明包括给患者施用本发明的化合物。

[0272] 在一个实施方案中，本发明的方法包含将 SARM 化合物作为唯一活性组分进行施用。然而，也包含在本发明范围之内的是如文中所公开的治疗 BPH 的方法，其包含施用 SARM 化合物并与一种或几种治疗物质相结合。这些治疗物质包括，但不限于：LHRH 类似物、可逆的抗雄激素物质、抗雌激素、抗癌药物、5- α -还原酶抑制剂、芳香酶抑制剂、孕酮或通过其它核受体起作用的物质。

[0273] 在一个实施方案中，本发明提供了包含一种选择性雄激素受体调节剂化合物并联合一种 LHRH 类似物的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供了包含一种选择性雄激素受体调节剂化合物并联合一种可逆的抗雄激素物质的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供了包含一种选择性雄激素受体调节剂化合物并联合一种抗癌药物的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供了包含一种选择性雄激素受体调节剂化合物并联合一种 5- α -还原酶抑制剂的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供了包含一种选择性雄激素受体调节剂化合物并联合一种芳香酶抑制剂的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供了包含一种选择性雄激素受体调节剂化合物并联合一种孕酮的组合物和药物组合物。在另一个实施方案中，本发明提供了包含一种选择性雄激素受体调节剂化合物并联合一种通过其它核受体起作用的物质的组合物和药物组合物。

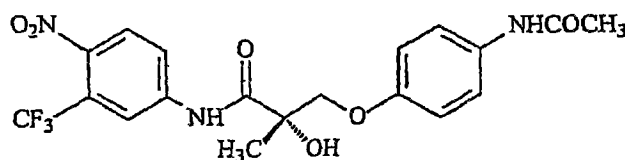
[0274] 以下提供的实施例用于更为充分地解释本发明的某些实施方案,但是不应以任何方式将它们理解为限定本发明的宽保护范围。

[0275] 实验详述部分

[0276] 实施例 1 :

[0277] 化合物 VI 和人类 5- α -还原酶的相互作用

[0278]



VI

[0279] 睾酮可以被 5- α -还原酶还原为二氢睾酮 (DHT)。DHT 可以以 5 倍高的亲和力同人类雄激素受体结合,并被认为是许多组织中雄激素效应的介质。由于化合物 VI 在许多体内和体外的组织中能够模拟睾酮的效应,因此检测化合物 VI 以测定它是否能够和 5- α -还原酶相互作用。本研究 (1) 测定了化合物 VI 是否是 5- α -还原酶的一个底物,以及 (2) 测定了化合物 VI 对睾酮通过 5- α -还原酶转化为 DHT 的过程是否有影响。

[0280] 方法:以 60,000 细胞/孔的密度在 12 孔培养板接种 COS1 细胞 (American Type Culture Collection, Manassas, VA) 并瞬时转染人 5- α -还原酶的表达载体 (从 David W. Russell 博士处获得, Southwestern Medical Center, Dallas, TX)。使用 LipofectAMINE PLUSTM 试剂 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 做转染。共转染 pCMV $\cdot$ SPORT- β gal 质粒 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 以监测转染效率。转染后 48 小时,在培养基中加入睾酮 (4 μ M) 和/或化合物 VI (2 或 200 μ M) 并在 37 $^{\circ}$ C 温育,2 小时后从培养基取出等分并加入冰冷的乙腈 (1:1, 体积:体积) 以终止反应。温育液中的睾酮和化合物 VI 的浓度通过装有反相柱 (pLBondaPak C18, 3.9 $\times$ 300mm, Waters 公司, Milford, MA) 的 HPLC 进行测定,流动相是 38% 的乙腈的去离子水溶液其流速为 1.5ml/min,分析 254nm 处的 UV 吸收进行检测。使用峰面积制作校正曲线,并计算睾酮和化合物 VI 的在反应终止时在温育液中的浓度。反应结束后细胞被裂解,使用细胞的上清来测定 β -半乳糖苷酶的活性并以此保证细胞之间具有相同的转染效率。

[0281] 结果:化合物 VI (2 μ M) 和 1 型或 2 型 5- α -还原酶温育的结果表明该化合物不能被该酶所代谢 (图 1)。在两个小时的温育期内,化合物 VI 的浓度变化不大,说明化合物 VI 不是这些酶的底物。睾酮 (4 μ M) 当与 1 型或 2 型 5- α -还原酶温育时很快转化为 DHT,在这些酶的存在下,浓度分别降低了 34% 和 35%。睾酮向 DHT 的转化在存在化合物 VI 时被抑制,在存在化合物 VI (2 μ M 或 200 μ M) 时,可以观察到睾酮浓度的降低少于 10%。这些数据表明化合物 VI 是 1 型或 2 型 5- α -还原酶的竞争性抑制剂,因此化合物 VI 如申请人以前在完整的和单侧睾丸切除的动物上观察的,对前列腺和精囊的重量具有抑制效果。

[0282] 化合物 VI 不是 1 型或 2 型 5- α -还原酶的底物但是可以用作竞争性抑制剂。

[0283] 实施例 2 :

[0284] 化合物 VI 对不同激素状态的大鼠的药理学活性和组织选择性

[0285] 选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 有广泛的潜在的治疗用途, 包括雄性性腺功能减退症、骨质疏松症、肌消耗 (muscle wasting) 病症、性欲和节育等。申请人前期的研究证明化合物 VI 在阉割的雄性大鼠中是一个有效和有利的选择性雄激素受体调节剂 (SARM)。申请人完成了在雄性的具有不同激素状态的大鼠中比较化合物 VI 和丙酸睾酮 (TP) 的药理学作用和组织选择性的临床前研究。具有正常睾丸功能的雄性大鼠 (即完整的没有进行外科手术的) 被纳入以检测化合物 VI 对在血液中具有正常睾酮水平的动物的效果。接受单侧睾丸切除术的雄性大鼠 (即采用外科手术去除一个睾丸) 被用来检测化合物 VI 对有轻度雄激素去除的动物的效果。接受双侧睾丸切除术的雄性大鼠 (即采用外科手术去除两个睾丸) 被用来检测化合物 VI 对雄激素缺陷的动物的效果。

[0286] 方法: 化合物 VI 在田纳西大学 (Memphis, TN.) Duane Miller 博士的实验室被合成和鉴定。雄性 Sprague-Dawley 大鼠购自 Harlan Biosciences (Indianapolis, IN)。将动物保持 12 小时亮和暗的循环, 并任意获得食物和水。所有的动物研究经过俄亥俄州大学动物爱护和使用委员会的复审和批准, 并遵守实验室动物爱护原则 (NIH publication #85-23, 1985 修订)

[0287] 将称重为 187-214g 的不成熟雄性 Sprague-Dawley 大鼠随机分成 9 组, 每组 5 只动物。在开始药物处理前 1 天, 第 4 组至第 6 组以及第 7 组至第 9 组分别经阴囊中线进行切割而接受单侧或双侧睾丸切除术。第 1 组至第 3 组不经受外科手术。所有施用于动物的药物均用聚乙二醇 300 (PEG 300) 溶解制备成新鲜的溶液。第 4 组和第 7 组只用载体 (即 PEG 300) 处理。第 3、6 和 9 组动物通过植入皮下渗透泵 (Model 2002, Durect Corporation, Palo Alto, CA) 而接受丙酸睾酮 (TP, 0.5mg/天)。第 2、5 和 8 组动物通过植入皮下渗透泵而接受化合物 VI (0.5mg/天)。在药物处理 14 天后, 将大鼠称重、麻醉并处死。血液样品通过对腹部主动脉进行静脉穿刺获得。分析血浆样品以测定睾酮、FSH、LH 和骨钙素。睾酮的浓度由 Anilytics Inc. (Gaithersburg, MD) 测定。FSH 和 LH 的水平由国家激素和肽项目 (National Hormone and Peptide Program) (AF Parlow 博士, UCLA, CA) 测定。血浆骨钙素水平通过商业化来源的大鼠骨钙素 EIA 试剂盒 (Biomedical Technologies Inc. (Stoughton, MA).) 测定。移出腹部前列腺、精囊和提肛肌并称重。还从动物中移出渗透泵并检查泵运作是否正确。将所有器官的重量用体重进行归一化, 并使用单因素 ANOVA 分析组间的任何差异在统计学上是否显著, α 值在 $p < 0.05$ 下预先设定。前列腺和精囊的重量用作评价雄激素活性的指数, 而提肛肌重量用于评价合成代谢活性。在任何可以应用的地方, 通过单因素 ANOVA 统计学进行全血含量分析或血清化学物质曲线图的分析, α 值在 $p < 0.05$ 下预先设定。

[0288] 结果: 在阉割的大鼠中, 不考虑处理组, 血浆睾酮的水平是非常低的 (如下表 1)。单侧睾丸切除术导致血浆睾酮浓度轻微的但统计学上不显著的降低。接受外源性 TP (0.5mg/天) 的阉割大鼠比载体和化合物 VI 处理的对照组有较高的血浆睾酮水平。然而, 单侧睾丸切除术的动物的血浆睾酮水平在任意处理的组中没有显著性的差异。化合物 VI 的处理并没有影响完整组、单侧睾丸切除术组或阉割组的睾酮水平, 证明了化合物 VI 在药理学相关的浓度水平上对内源性的雄激素产生几乎没有至没有效应。

[0289] 表 1. 不同处理组 ($n = 5$) 的血浆睾酮水平 (ng/ml)

	对照	化合物 VI (0.5mg/天)	TP (0.5mg/天)
[0290] 完整组	2.674 ± 1.476	1.830 ± 0.510	1.482 ± 0.416
[0290] 单侧睾丸切除的	1.740 ± 1.049	1.404 ± 0.810	2.366 ± 1.232
阉割的	0.036 ± 0.075 †	0.066 ± 0.148 † ‡	0.258 ± 0.103 *† ‡

[0291] * p < 0.05 与对照组相比

[0292] † p < 0.05 与完整组相比

[0293] ‡ p < 0.05 与单侧睾丸切除的组相比

[0294] 在接受双侧睾丸切除术（即阉割对照）的动物中，血浆 FSH 和 LH 水平（表 2 和 3）明显升高。单侧睾丸切除的动物中的血浆 FSH 水平和 LH 水平同完整动物相比没有显著的差异，验证了单侧睾丸切除术对血浆睾酮水平或调节它的垂体激素没有明显影响的观察。TP 的处理导致阉割雄性大鼠中的 FSH 和 LH 水平显著降低，表明 TP 抑制了垂体激素的产生。然而，化合物 VI 对血浆 FSH 和 LH 水平没有影响。这些数据表明化合物 VI 对垂体激素的产生没有影响，因此对于在完整动物上的使用非常有利。在完整或单侧睾丸切除的动物中 FSH 和 LH 水平没有显著差异。

[0295] 表 2. 在不同处理组 (n = 5) 的血浆 FSH 水平 (ng/ml)

	对照	化合物 VI (0.5mg/天)	TP (0.5mg/天)
[0296] 完整组	13.0 ± 1.3	14.4 ± 1.7	11.4 ± 1.7
[0296] 单侧睾丸切除的	18.0 ± 1.9 †	15.2 ± 2.2	17.2 ± 3.3 †
阉割的	68.6 ± 6.3 † ‡	69.6 ± 11.7 † ‡	58.0 ± 6.9 *† ‡

[0297] * p < 0.05 与对照组相比

[0298] † p < 0.05 与完整组相比

[0299] ‡ p < 0.05 与单侧睾丸切除的组相比

[0300] 表 3. 在不同处理组 (n = 5) 的血浆 LH 水平 (ng/ml)

	对照	化合物 VI (0.5mg/天)	TP (0.5mg/天)
[0301] 完整组	0.160 ± 0.187	0.026 ± 0.037	0.168 ± 0.173
[0301] 单侧睾丸切除的	0.240 ± 0.268	0.124 ± 0.115	0.124 ± 0.092
阉割的	8.704 ± 1.709 †	8.644 ± 2.799 † ‡	6.702 ± 1.513 † ‡

[0302] * $p < 0.05$ 与对照组相比

[0303] † $p < 0.05$ 与完整组相比

[0304] ‡ $p < 0.05$ 与单侧睾丸切除的组相比

[0305] 检测了单侧睾丸切除术、双侧睾丸切除术、TP 和化合物 VI 对血浆骨钙素水平的影响（表 4）。骨钙素是一个特异的成骨细胞的标志，可用于衡量内源性骨形成的速率。在载体处理的（即对照）动物中，在完整组、单侧睾丸切除的和阉割的动物之间没有显著的差异。然而，化合物 VI 的处理导致单侧睾丸切除的和阉割的动物中血浆骨钙素的水平显著升高。这些数据证实化合物 VI 增加了骨形成的速率，但对血浆睾酮、FSH 或 LH 的浓度没有影响。

[0306] 表 4. 在不同处理组 ($n = 5$) 的血浆骨钙素水平 (ng/ml)

	对照	化合物 VI (0.5mg/天)	TP (0.5mg/天)
完整组	59.403 13.933	± 55.584 ± 9.715	74.952 ± 15.399
[0307] 单侧睾丸 切除的	62.110 14.770	± 89.804 ± 15.517*†	77.236 ± 24.418
阉割的	66.965 11.305	± 94.215 ± 12.568*†	65.976 ± 11.213

[0308] * $p < 0.05$ 与对照组相比

[0309] † $p < 0.05$ 与完整组相比

[0310] ‡ $p < 0.05$ 与单侧睾丸切除的组相比

[0311] 在完整动物中，化合物 VI 使得前列腺的大小比在对照动物中降低到 79%，但对精囊和提肛肌的大小没有统计学显著的变化（下面的表 5，图 2）

[0312] 化合物 VI 的药理学作用和组织选择性在单侧睾丸切除的动物中更为明显。化合物 VI 分别将前列腺和精囊的大小降低到 75% 和 79%，将提肛肌的大小增加到在未处理的单侧睾丸切除的动物 108%。这些观察证明了化合物 VI 可以在前列腺和精囊中作为一种部分激动剂，在提肛肌中作为一种完全的激动剂。没有观察到负的药理学作用。

[0313] 表 5. 对比化合物 VI 和 TP 对完整的、部分睾丸切除的和阉割的大鼠的雄激素与合成代谢的作用（完整组对照的百分比（%）， $n = 5$ ）。

器官		对照	化合物 VI (0.5 mg/天)	TP (0.5 mg/天)
前列腺	完整的	100.00 ± 13.13	79.41 ± 9.32*†	97.45 ± 10.82
	单侧的	86.42 ± 19.52	74.69 ± 8.44*†	98.57 ± 7.98
	阉割的	7.19 ± 1.25	32.55 ± 11.65*†‡	76.78 ± 10.43*‡
[0314] 精囊	完整的	100.00 ± 18.84	90.54 ± 12.10	103.95 ± 13.23
	单侧的	102.93 ± 7.47	78.55 ± 13.58†‡	114.19 ± 23.81
	阉割的	8.97 ± 1.23	16.47 ± 5.21*†‡	63.48 ± 17.05*‡
提肛肌	完整的	100.00 ± 12.69	109.15 ± 14.68	95.61 ± 9.34
	单侧的	92.94 ± 7.83	108.10 ± 8.92‡	98.63 ± 10.47
	阉割的	42.74 ± 5.22	100.65 ± 10.86‡	87.27 ± 10.25‡

[0315] * $p < 0.05$ 与完整对照组相比

[0316] † $p < 0.05$ 与相同外科手术状态时（即，完整的、单侧睾丸切除的或阉割的）的 TP 对比

[0317] ‡ $p < 0.05$ 与相同外科手术状态时的对照组对比

[0318] 化合物 VI 证实其在完整的、单侧睾丸切除的和阉割的雄性大鼠身上具有有效的和组织选择性的药理学作用。化合物 VI 导致完整的和单侧睾丸切除的动物的前列腺重量显著增加，在阉割的动物对前列腺的增重不如 TP 有效。类似的药理学效应也发生在精囊（另一个通常被认为是雄激素效应标志的器官），例外的是化合物 VI 对完整动物的精囊重量没有影响。化合物 VI 的作用导致在单侧睾丸切除的和阉割的动物的提肛肌的重量增加。这些效应比所观察的 TP 的效应要大得多。这些数据表明化合物 VI 的组织选择性的药理学作用。重要的是应该注意到，这些效应是在 FSH、LH 和睾酮的血浆浓度没有发生显著变化的情况下观察到的。化合物 VI 增加了骨钙素的血浆浓度。总之，这些数据表明化合物 VI 在雄性动物上诱发最佳的药理学事件，确证它作为一种新型口服生物利用的和组织选择性的 SARM 的第一个成员。

[0319] 实施例 3：

[0320] 化合物 II、羟基氟硝丁酰胺和非那司提对完整雄性大鼠的药理学活性和组织选择性

[0321] 化合物 II 在阉割雄性大鼠中是一种选择性雄激素受体调节剂（SARM）。它在合成代谢组织中作为一种激动剂，而在促成雄性性状的组织中作为一种部分激动剂。当它以 0.5mg/天的剂量率施用给完整雄性大鼠时，化合物 II 使前列腺的重量显著降低到载体治疗的完整大鼠的 63%，而不影响提肛肌的重量。化合物 II 在完整雄性大鼠中表现的组织选择性可以由以下两个可能的机制来解释：1) 在内源性睾酮的存在下，化合物 II 在 DHT- 依赖的雄激素组织中简单的作为一种部分拮抗剂；2) 化合物 II 在促成雄性性状的组织中，除了它的部分激动剂作用之外，还可以作为 5- α -脱氢酶的抑制剂。

[0322] 方法:雄性 Sprague-Dawley 大鼠购自 Harlan Biosciences (Indianapolis, IN)。将动物保持 12 小时亮和暗的循环,并任意获得食物和水。体重在 189 到 226g 之间的雄性 Sprague-Dawley 大鼠被随机的分为每 5 只动物一组。完整的雄性大鼠用羟基氟硝丁酰胺 (0.5, 1, 5, 10 或 25mg/kg)、非那司提 (5mg/kg)、化合物 II (0.5, 1, 5, 10 或 25mg/kg) 或载体处理 3, 6 或 9 天。药物由 DMSO:PEG300 (20 : 80, V : V) 溶解并经皮下注射施用,剂量根据动物的体重进行调节,其体重每日进行测量。一组阉割的大鼠 ($n = 5$) 也被纳入作为每个时间点的对照。到每个处理期间的终点,动物在最后一次给药剂量的 8 小时内被处死,促成雄性性状的和合成代谢的组织 (腹部的前列腺、精囊和提肛肌) 被取出并称重,前列腺被冷冻并储存在 -80°C , 以分析组织的 DHT 和睾酮浓度,血液样品被收集并用来测定血清指标,包括 FSH、LH 和睾酮。器官重量根据体重进行归一化。变化的百分比根据与完整动物的比较得以测定。所有参数的统计学分析由单因素 ANOVA 进行, α 值在 $p < 0.05$ 下预先设定。

[0323] 结果:图 3 到 5 表明所有处理组在经过不同处理期间的器官重量的变化。在三天的处理期内,羟基氟硝丁酰胺 (0.5, 1, 5, 10 或 25mg/kg) 显著降低了前列腺、精囊和提肛肌的湿重。但是在其中任一器官没有观察到典型的剂量相应关系。与所有剂量组类似的,前列腺、精囊和提肛肌分别被降低到大约 60%、50% 和 85%。在这些剂量组的任何两个之间没有显著性的差异。在同一时间点,阉割显著降低前列腺、精囊和提肛肌分别到 45%、30% 和 71%。在化合物 II 的处理组,同样没有观察到典型的剂量相应关系,处理三天后类似的结果在大多数剂量组 (0.5, 1, 5, 10 或 25mg/kg) 观察到。一般的,化合物 II 降低前列腺和精囊的重量到 80% 和 70%,对提肛肌的重量没有影响。在同一阶段,非那司提 (5mg/kg) 显著降低前列腺和精囊的重量到 59% 和 38%,同时对提肛肌的重量没有影响。

[0324] 阉割 6 天后,前列腺、精囊和提肛肌的重量进一步降低到正常水平的 22%、24% 和 65%。然而,羟基氟硝丁酰胺处理的动物并没有延续处理三天时的方式。在低剂量羟基氟硝丁酰胺 (0.5, 1, 5 或 10mg/kg) 处理的动物组,任何一个器官的重量没有被观察到进一步降低。相反地是,在这些剂量组的器官重量返回到所观察的完整动物组的水平。只有最高剂量组 (25mg/kg) 显著降低,前列腺、精囊和提肛肌的重量到 54%、41% 和 65%。尽管在这些羟基氟硝丁酰胺处理的组中,没有观察到明显的剂量响应关系,最高剂量组开始表现出与所有低剂量组的显著的不同。在化合物 II 处理的动物组,前列腺、精囊和提肛肌的变化与处理三天时所观察的一致,没有观察到明显的剂量响应关系。在高剂量组 (5、10 和 25mg/kg) 观察到前列腺和精囊的重量发生了显著的降低,前列腺的变化范围是 70 到 80%,精囊是 45 到 68%。重要的是,没有一个剂量对提肛肌的重量产生显著的变化,证明了化合物 II 的组织选择性的药理学活性以及它在治疗 BPH 的潜在的价值。非那司提 (5mg/kg) 显著降低前列腺和精囊的重量到 67% 和 47%,对提肛肌的重量没有显著的变化。

[0325] 阉割 9 天后,前列腺、精囊和提肛肌的重量甚至进一步分别降低到 15%、14% 和 62%。在非那司提 (5mg/kg) 处理的动物中,器官的重量变化与在处理三天或六天时所观察的类似,前列腺和精囊的重量降低到 55% 和 29%,提肛肌的重量没有显著的变化。在化合物 II 处理的组,低剂量组 (0.5, 1, 5mg/kg) 表示出在降低前列腺和精囊重量的增加的效应。在所有高剂量组 (5, 10, 25mg/kg) 的不是剂量依赖的,前列腺和精囊的重量被分别显著降低到 50% 和 45%。另外,在处理 9 天后,大多数的剂量组中没有观察到提肛肌的重量发生明显的变化,除了最高剂量组 (25mg/kg) 发生显著的升高 (112%)。9 天处理后,羟基氟

硝丁酰胺的处理最终显示出一些剂量反应关系。与处理 6 天所观察到的不同,前列腺、精囊和提肛肌的重量在低剂量时 (0.5, 1, 5, 10mg/kg) 发生中等的降低。与以前的时间点对比, 25mg/kg 的剂量保持了它对所有器官重量的效应。

[0326] 总之,高剂量 (25mg/kg) 的羟基氟硝丁酰胺在处理 3、6 或 9 天时显著降低了前列腺、精囊和提肛肌的重量。然而,在低剂量组 (0.5, 1, 5, 10mg/kg) 可以看到这些变化的一些波动,直到 9 天处理的最终阶段,没有观察到典型的剂量反应关系。非那司提在剂量为 5mg/kg 时,在处理 3、6 和 9 天时将前列腺和精囊的重量显著降低到类似的程度,同时它对提肛肌的重量没有影响。化合物 II 在完整动物中处理 3、6 或 9 天能够降低前列腺和精囊的重量,在 3 和 6 天的时间点没有观察到显著的剂量反应关系,尽管在处理 9 天后一些剂量依赖的变化在低剂量组 (0.5, 1, 5mg/kg) 被观察到。然而,任何剂量的化合物 II 在处理 3、6 或 9 天时不能显著的降低提肛肌的重量,25mg/kg 的剂量甚至在处理 9 天后增加了 12% 的提肛肌的重量。化合物 II 对促成雄性性状的组织的作用与羟基氟硝丁酰胺类似,而它对提肛肌的作用与非那司提类似。

[0327] 实施例 4:

[0328] 化合物 II 减小了完整的 Sprague-Dawley 大鼠的前列腺

[0329] 20 只完整的雄性 Sprague-Dawley 大鼠,每只重量大约在 100-175g,被随机分为 4 个处理组,每组 5 只动物。根据如下处理组,动物经口服管饲载体 (10% 乙醇和 90% 聚乙二醇)、化合物 II (溶解在载体里) 处理:组 1 = 0mg/kg (只有载体);组 2 = 化合物 II, 30mg/kg;组 3 = 化合物 II, 100mg/kg;组 4 = 化合物 II, 300mg/kg。每只动物连续 7 天只接受每日一次剂量。在第 8 天,动物被处死,每只动物腹部的前列腺被取出并称重。前列腺的重量 (g) 根据体重 (g) 归一化,结果在图 6 中显示。

[0330] 用 10mg/kg 的化合物 II 处理的动物被证实,前列腺 - 比 - 比重的比率有显著的降低,相对于 0mg/kg 的对照组 (组 1) 变为 0.62%。在所有的处理组,当与完整的对照组相比时 ($p < 0.01$),化合物 II 显著降低前列腺的重量 (以体重进行归一化) 大于 48.4%。进而,在每天 10mg/kg 以上增加剂量 100 倍不能显著的增加前列腺的萎缩 (10mg/kg 与 1000mg/kg 相比)。结果在这里证实化合物 II 将会是一种减小前列腺大小并且在相对较低药理学浓度减轻慢性前列腺增生相关症状的有效的干预。

[0331] 本领域的技术人员将会理解本发明不仅限于在上文中典型的给出和描述的部分。

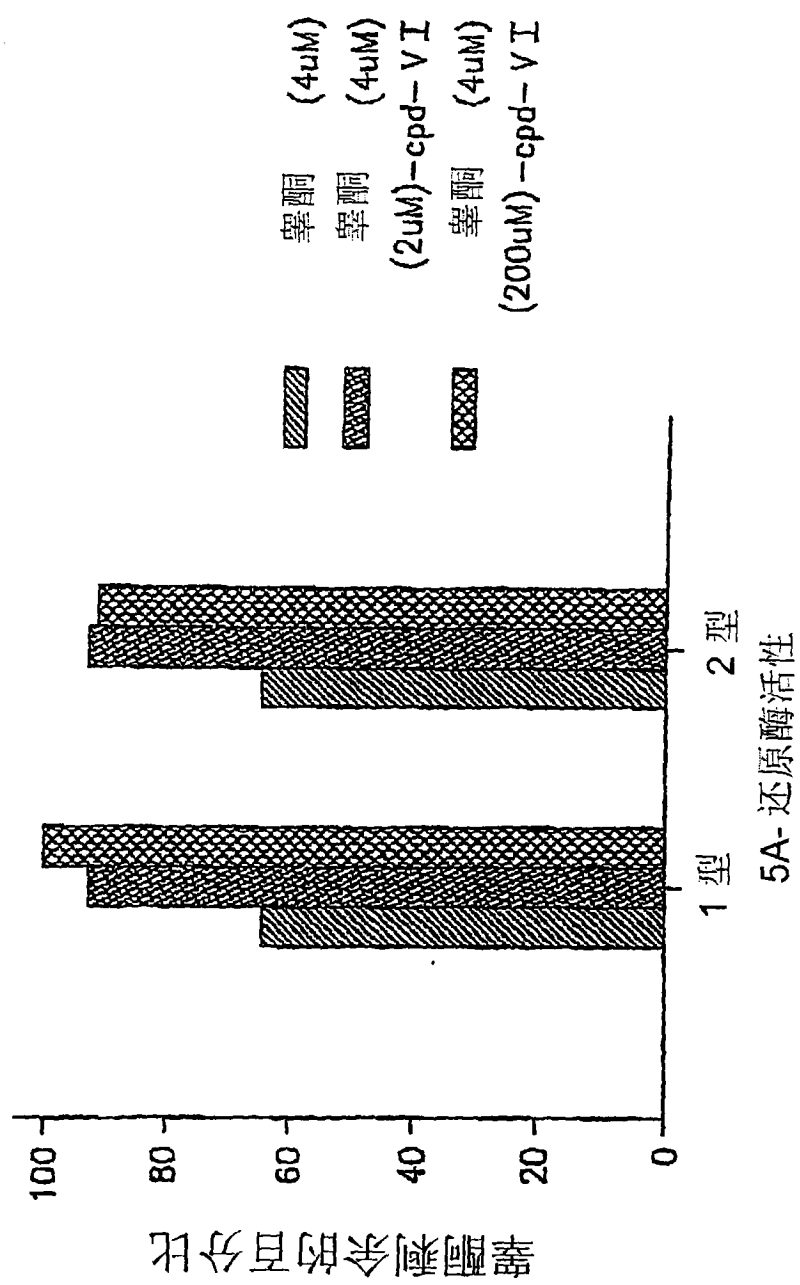


图 1

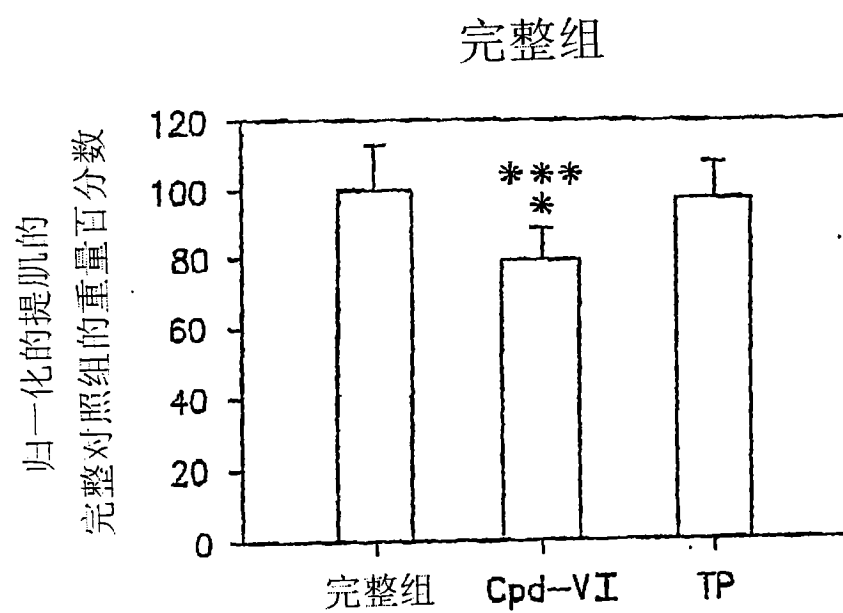


图 2A

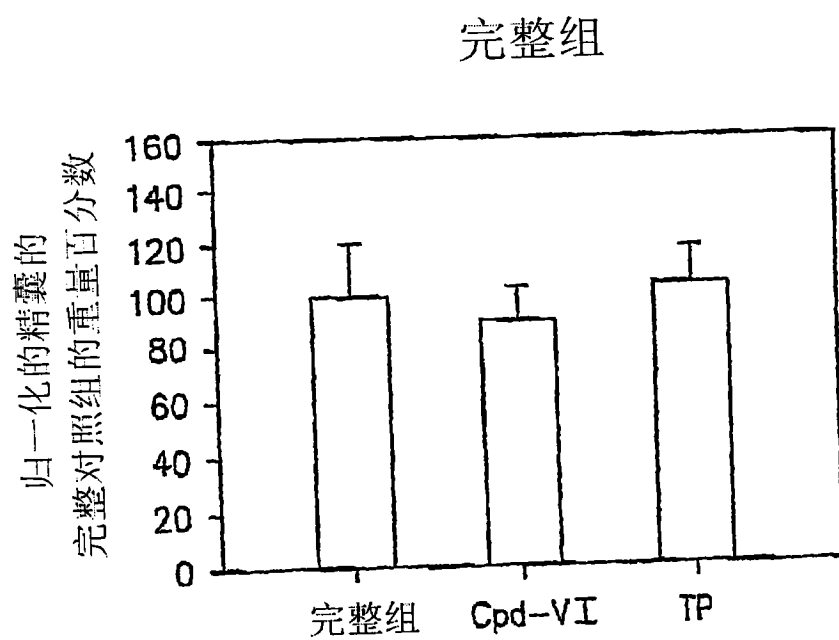


图 2B

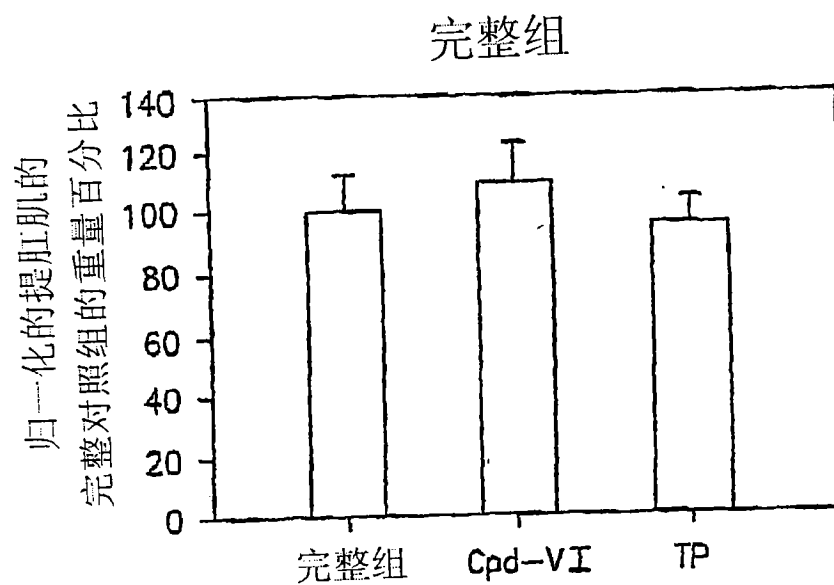


图 2C

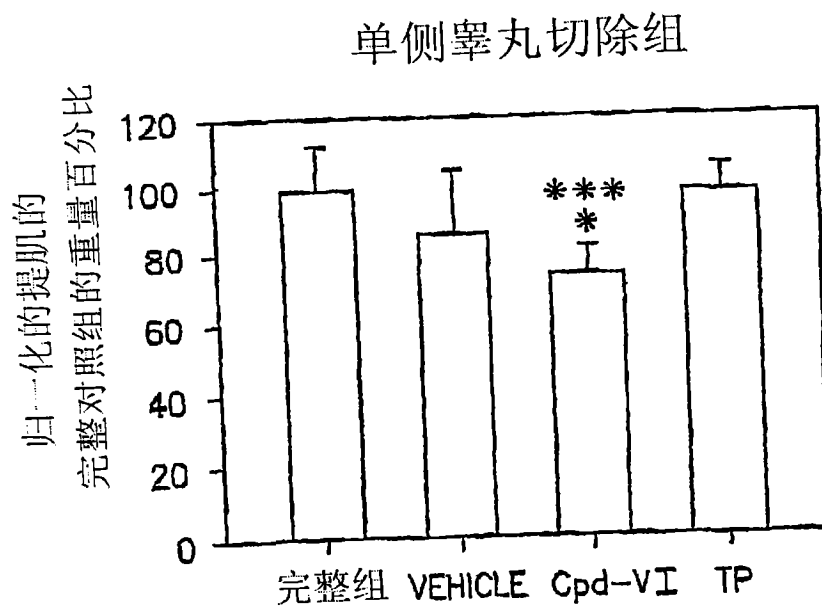


图 2D

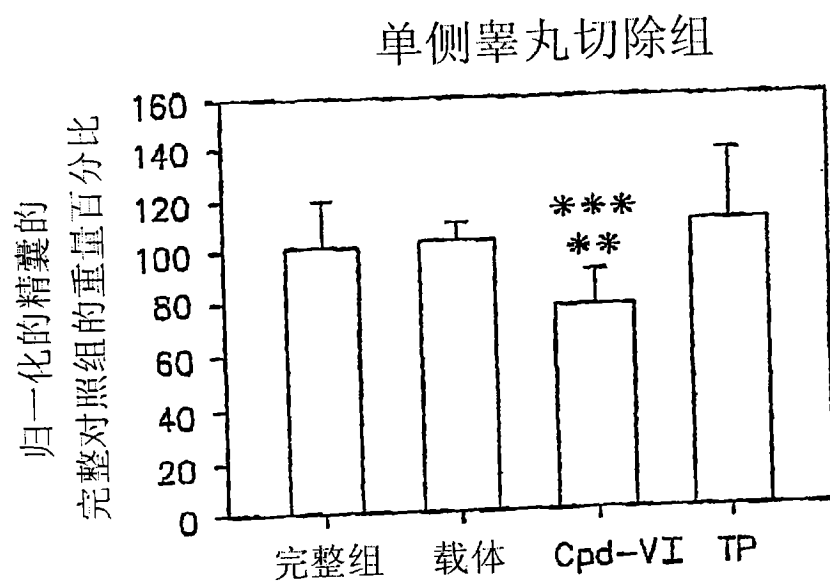


图 2E

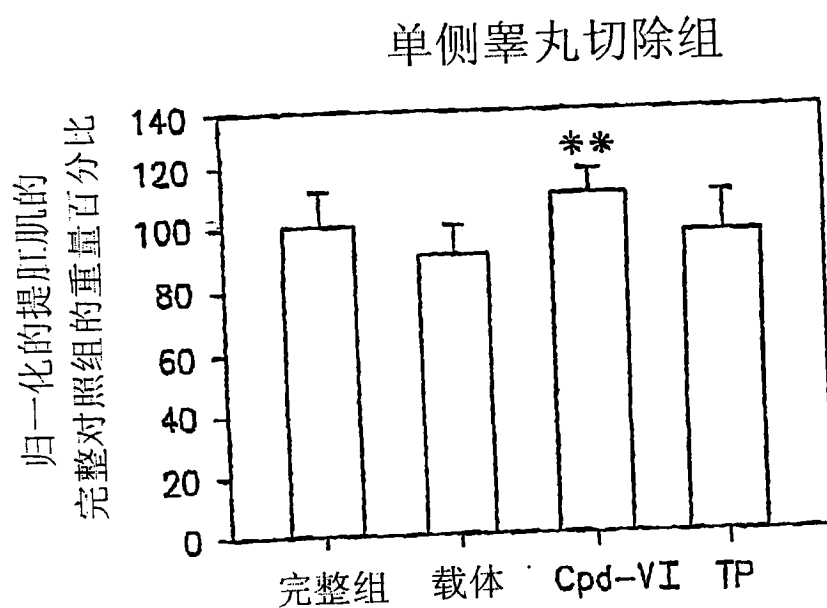


图 2F

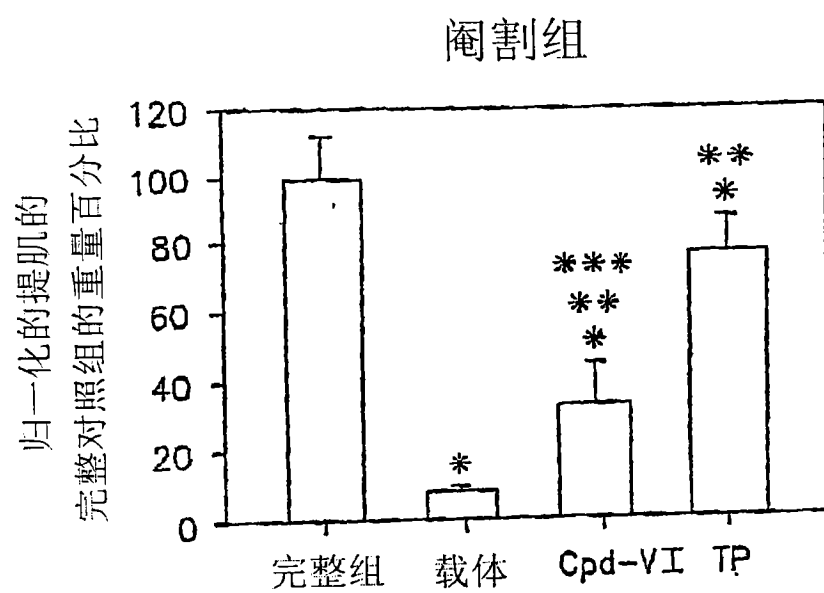


图 2G

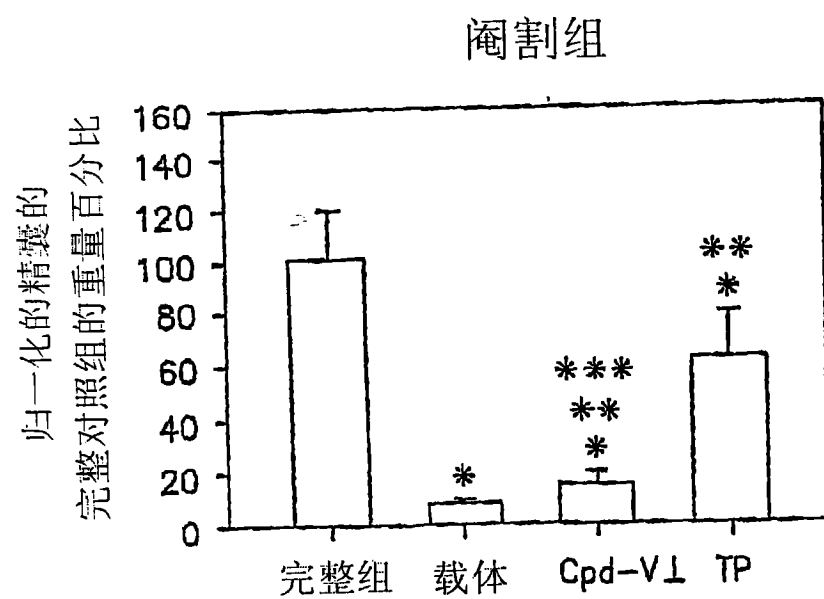


图 2H

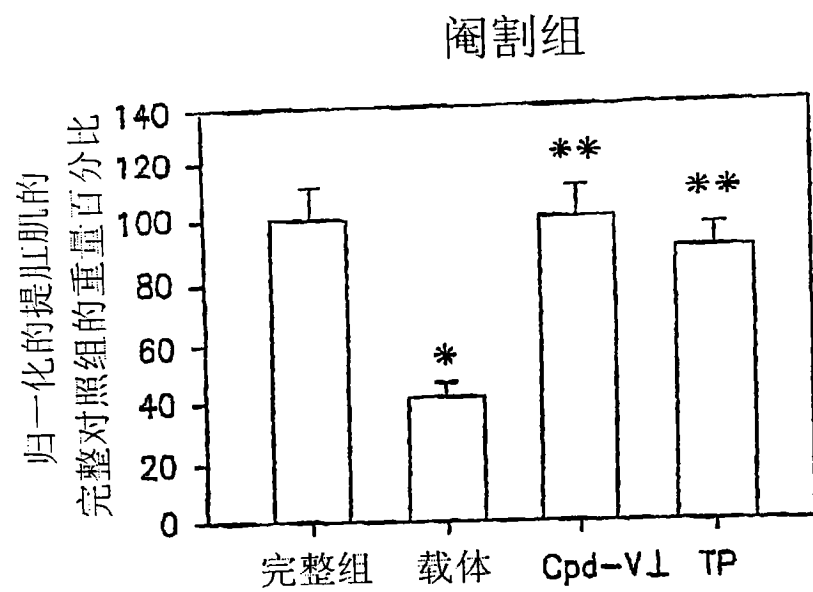


图 2I

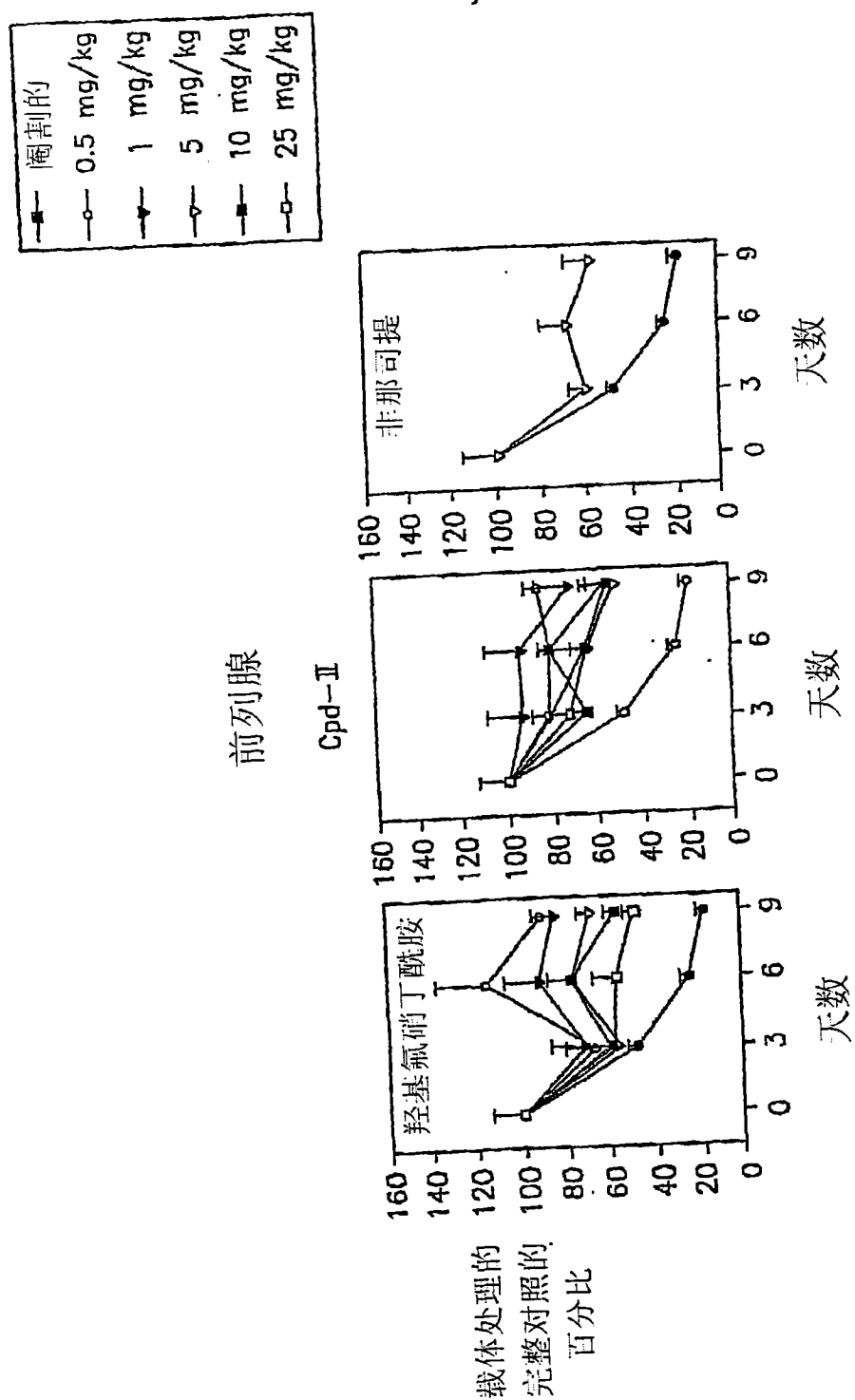


图 3

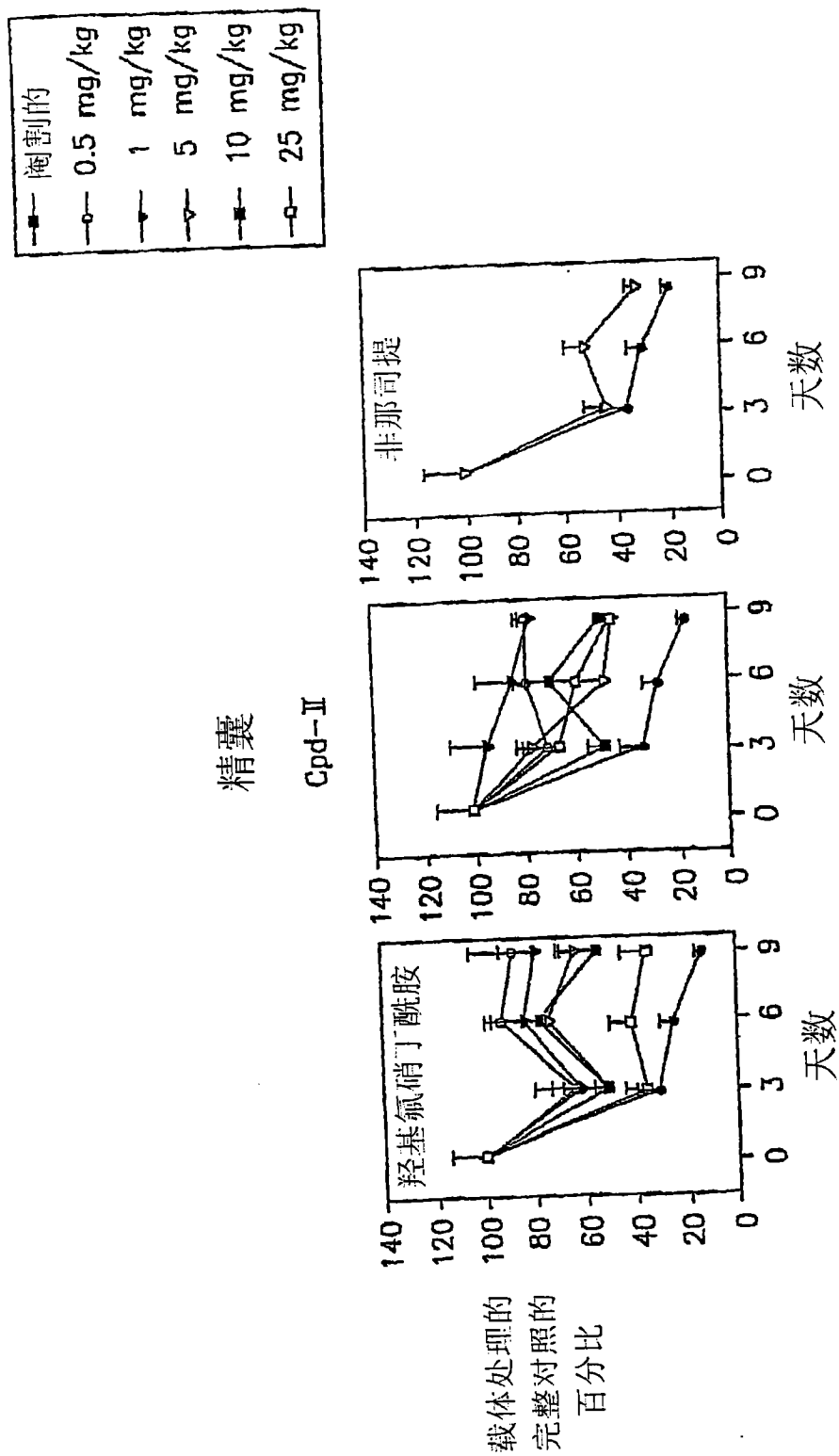


图 4

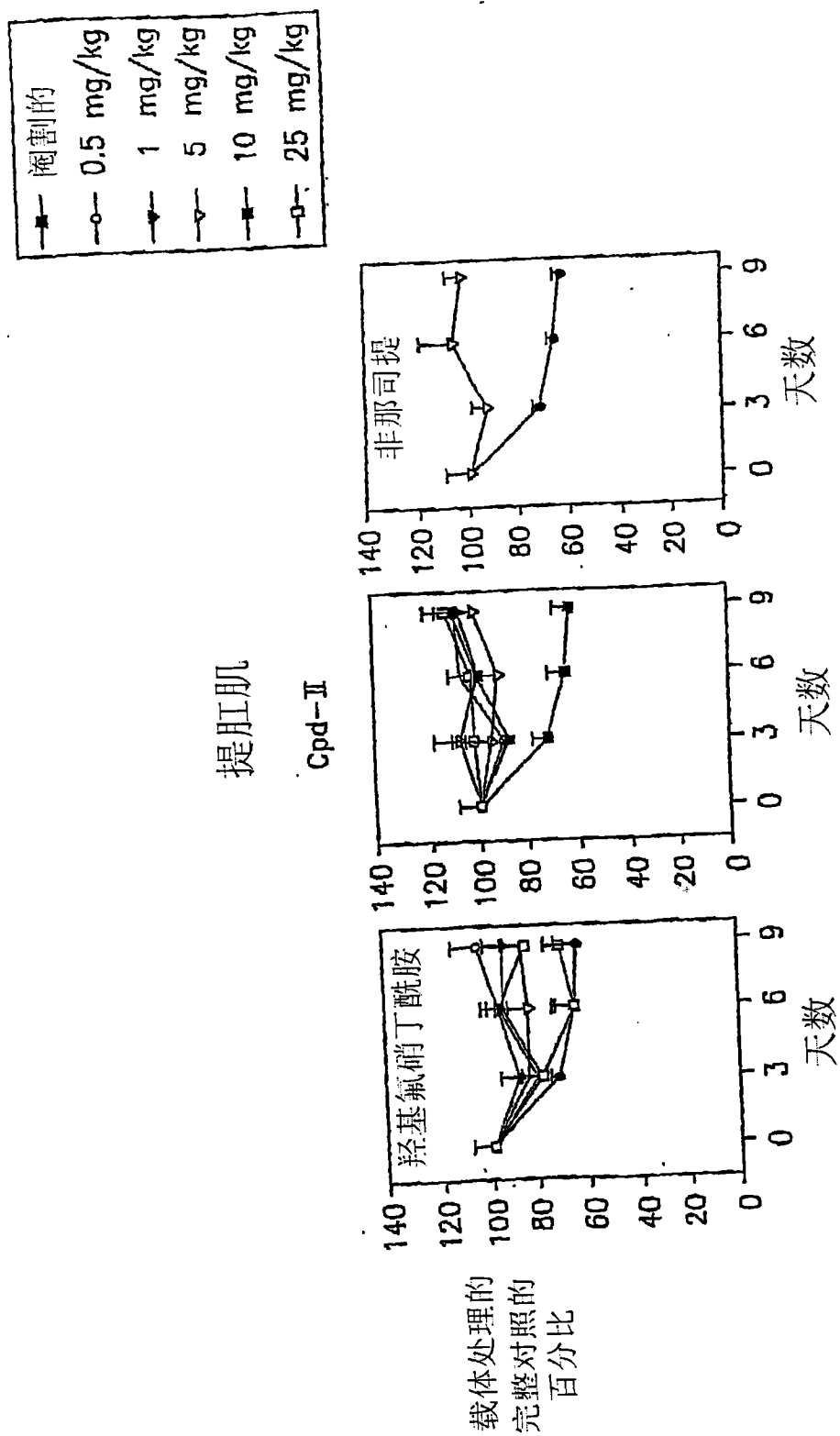


图 5

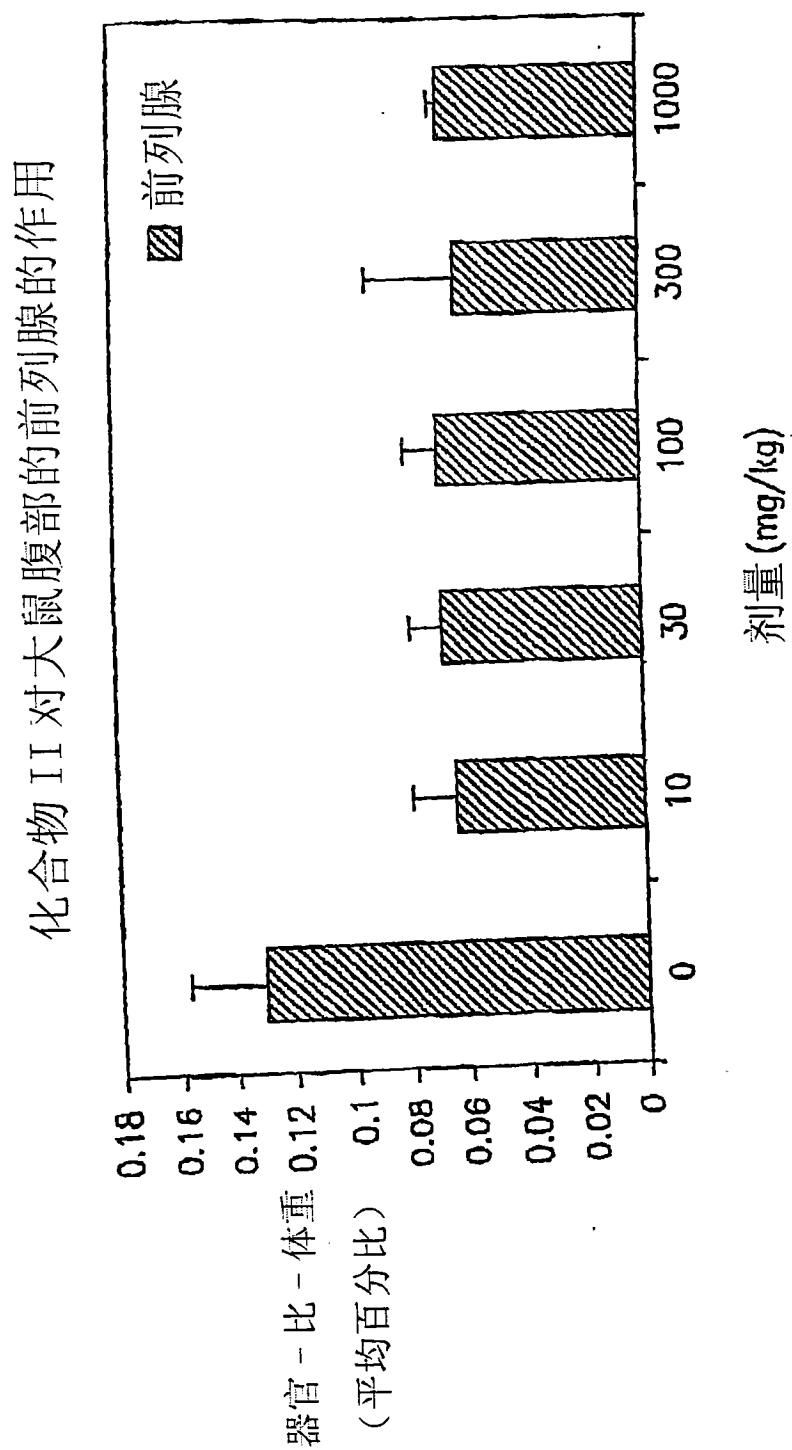


图 6