

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380106309.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 1 月 25 日

[11] 公开号 CN 1726020A

[22] 申请日 2003.10.14

[21] 申请号 200380106309.9

[30] 优先权

[32] 2002.10.16 [33] US [31] 60/418,336

[86] 国际申请 PCT/US2003/032513 2003.10.14

[87] 国际公布 WO2004/035739 英 2004.4.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.16

[71] 申请人 GTX 公司

地址 美国田纳西

[72] 发明人 詹姆斯·T·多尔顿

杜安·D·米勒

米切尔·S·斯坦纳

卡伦·A·韦韦尔卡

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 38 页 说明书 51 页 附图 16 页

[54] 发明名称

用 SARM 治疗老年男性雄激素缺乏 (ADAM)
相关的疾病

[57] 摘要

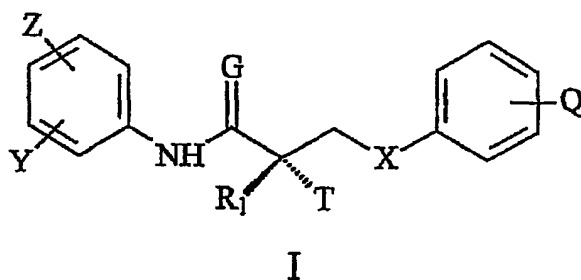
本发明提供一种通过向患者给药选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体或其任意组合以治疗、预防、压制、抑制或减少男性患者中老年男性雄激素缺乏 (ADAM) 相关疾病的发病率。本发明还提供一种通过向患者给药选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体或其任意组合以治疗、预防、压制、抑制或减少男性患者中由于老年男性雄激素缺乏 (ADAM) 引起的性功能障碍、性欲减退、勃起功能障碍、性腺机能减退、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、认知和情

绪变化、抑郁症、贫血、毛发脱落、肥胖症、良性前列腺增生或前列腺癌的发病率。

1. 一种治疗患有老年男性雄激素缺乏 (ADAM) 相关疾病的男性患者的方法, 所述方法包括向所述患者给药选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其包括给药所述 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体、或其任意组合。

3. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述 SARM 化合物如通式 I 结构所示:



其中:

G 为 O 或 S;

X 为一个键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

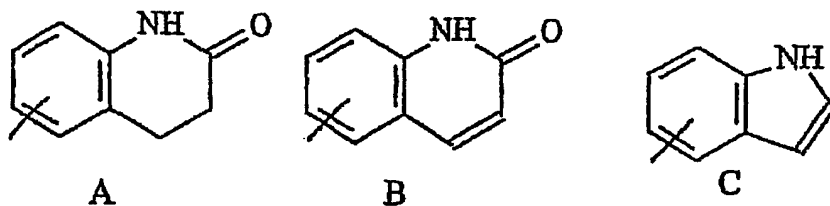
T 为 OH、OR、-NHC(=O)CH₃ 或 NHC(=O)R;

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHC(=O)R 或 C(=O)NHR;

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃;

Q 为烷基、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHC(=O)CH₃、NHC(=O)CF₃、NHC(=O)R、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH(SO₂)CH₃、NH(SO₂)R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、NCS、SCN、NCO、OCN; 或 Q 与其所连

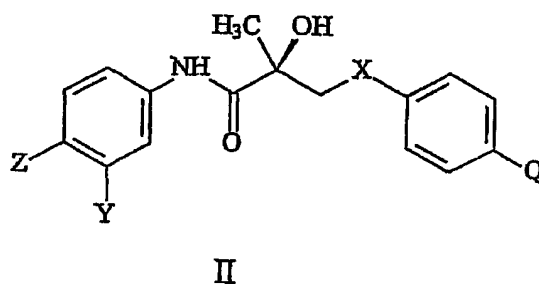
的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统：



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

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

4. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述 SARM 化合物如通式 II 结构所示：



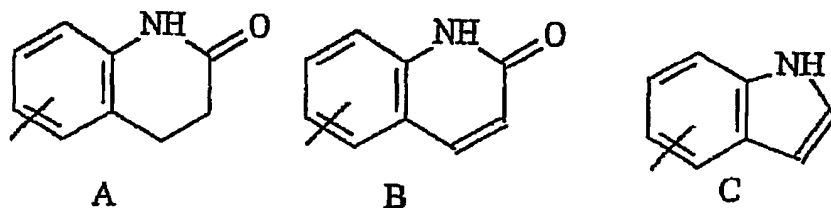
其中：

X 为一个键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR；

Z 为 NO_2 、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

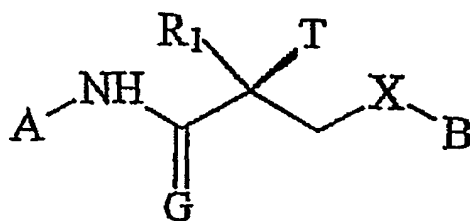
Y 为 CF_3 、F、I、Br、Cl、CN、 CR_3 或 SnR_3 ；

Q 为烷基、F、Cl、Br、I、 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 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR、NCS、SCN、NCO、OCN；或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统：



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

5. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述 SARM 化合物如通式 III 结构所示：



III

其中：

X 为一个键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR；

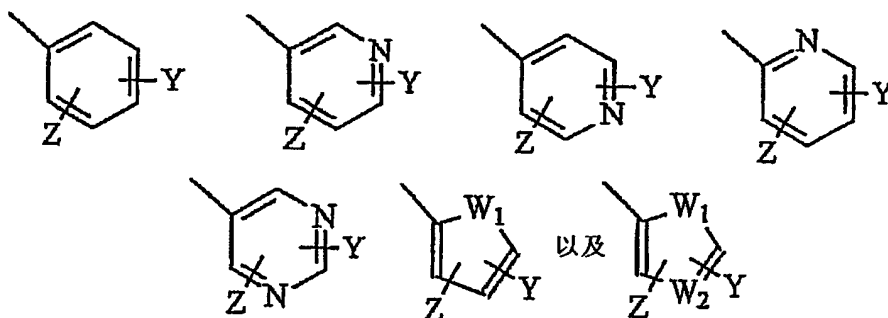
G 为 O 或 S；

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

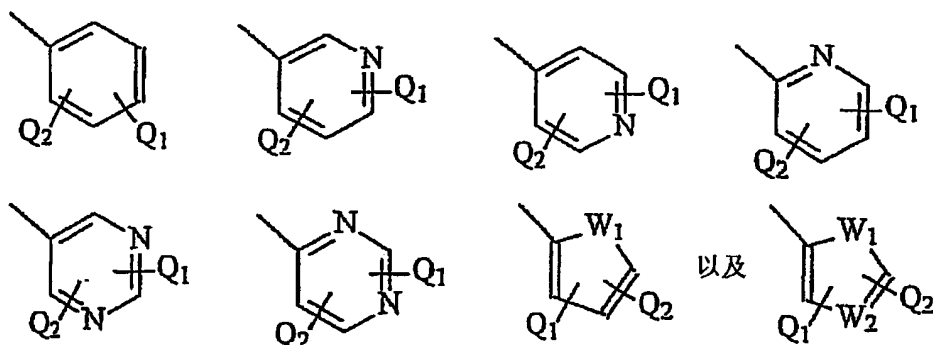
T 为 OH、OR、 $-\text{NHCOCH}_3$ 或 NHCOR ；

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

A 为选自以下结构的环：



B 为选自以下结构的环:



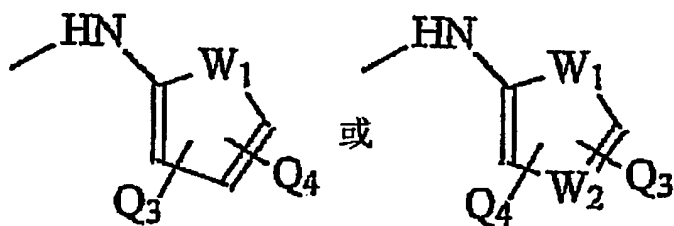
其中:

A 和 B 不能同时为苯环;

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

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

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



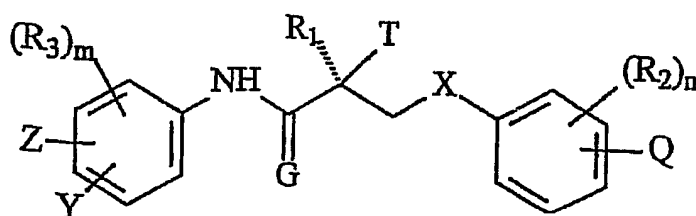
Q_3 和 Q_4 互相独立地为氢、烷基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、

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 、 NCS 、 SCN 、 NCO 或 OCN ;

W_1 为 O 、 NH 、 NR 、 NO 或 S ; 且

W_2 为 N 或 NO 。

6. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述 SARM 化合物如通式 IV 结构所示:



IV

其中:

X 为一个键、 O 、 CH_2 、 NH 、 Se 、 PR 、 NO 或 NR ;

G 为 O 或 S ;

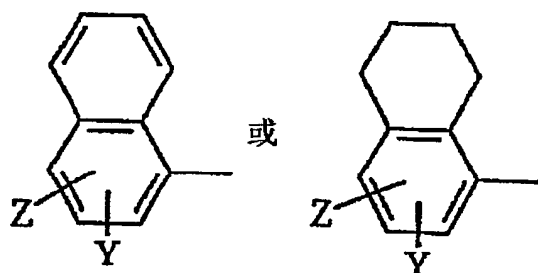
T 为 OH 、 OR 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 或 NHCOR ;

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

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

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

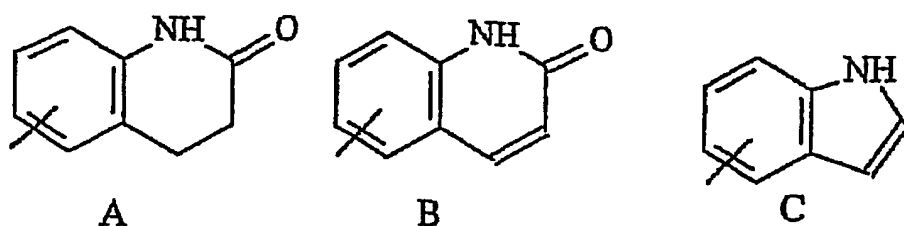
R_3 为 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 COR 、 COOH 、 CONHR 、 CF_3 、 SnR_3 , 或 R_3 与其所连的苯环一同形成以下结构所代表的稠环系统:



Z 为 NO_2 、 CN 、 COR 、 COOH 或 CONHR ;

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

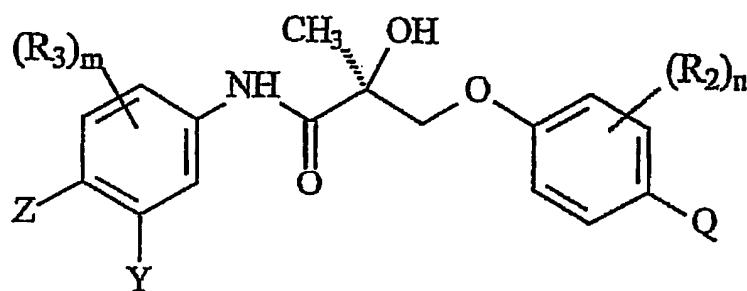
Q 为 H 、烷基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OH 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 NCS 、 SCN 、 NCO 、 OCN ; 或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统:



n 为 1-4 的整数; 以及

m 为 1-3 的整数。

7. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述 SARM 化合物如通式 V 结构所示:

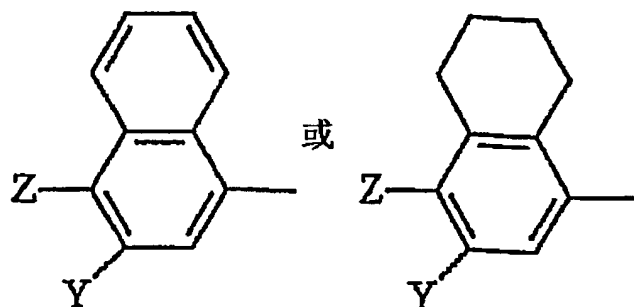


V

其中:

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

R_3 为 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 SnR_3 ，或 R_3 与其所连的苯环一同形成以下结构所代表的稠环系统:

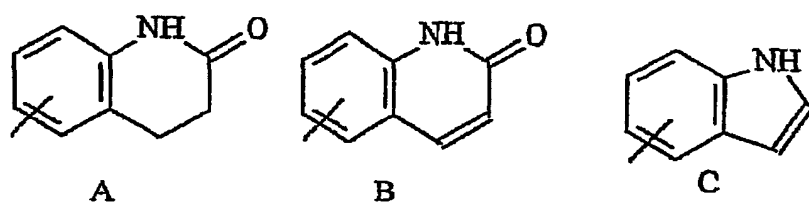


R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或 OH;

Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN、或 SnR_3 ;

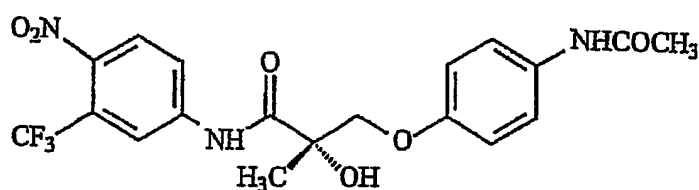
Q 为 H、烷基、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、CONHR、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR、NCS、SCN、NCO、OCN; 或 Q 与其所连的苯环一同为结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统:



n 是 1-4 的整数；以及

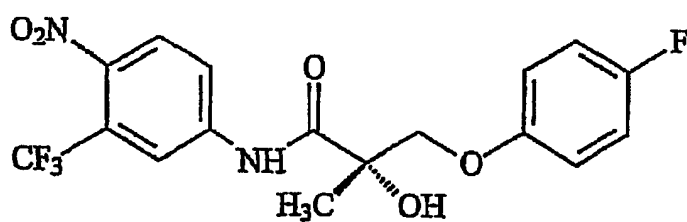
m 是 1-3 的整数。

8. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述 SARM 化合物如通式 VI 结构所示：



VI

9. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述 SARM 化合物如通式 VII 结构所示：



VII

10. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述 SARM 化合物为雄激素受体激动剂。

11.如权利要求1所述的方法,其中所述 SARM 化合物为雄激素受体拮抗剂。

12.如权利要求1所述的方法,其中所述 SARM 化合物对肌肉或骨骼具激动作用。

13.如权利要求12所述的方法,其中所述 SARM 化合物对前列腺无效或有拮抗作用。

14.如权利要求1所述的方法,其中所述 SARM 化合物对肌肉或骨骼无效。

15.如权利要求14所述的方法,其中所述 SARM 化合物对前列腺无效或具拮抗作用。

16.如权利要求1所述的方法,其中所述 SARM 化合物对前列腺无效或具拮抗作用。

17.如权利要求1所述的方法,其中所述 SARM 化合物可透过中枢神经系统(CNS)。

18.如权利要求1所述的方法,其中所述 SARM 化合物不可透过中枢神经系统(CNS)。

19.如权利要求1所述的方法,其包括给药包含所述 SARM 化合物和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体、或其任意组合以及药

物学可接受的载体的药物制剂。

20.如权利要求 19 所述的方法，其包括向所述患者静脉内、动脉内、肌肉内注射液体形式的所述药物制剂；为所述患者皮下埋植包含所述药物制剂的微型片剂；向所述患者口服给药液体或固体形式的所述药物制剂；或将所述药物制剂局部施用于所述患者的皮肤表面。

21.如权利要求 19 所述的方法，其中所述的药物制剂为微型片剂、片剂、胶囊、溶液、混悬剂、乳剂、酏剂、凝胶、乳膏、栓剂或胃肠道外剂型。

22.如权利要求 1 所述的方法，其中所述 ADAM-相关疾病为性功能障碍、性欲下降、勃起功能障碍、性腺机能减退、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、认知和情绪变化、抑郁症、贫血、毛发脱落、肥胖症、良性前列腺增生、前列腺癌或其任意组合。

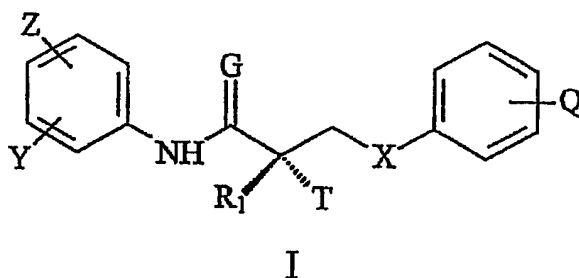
23.如权利要求 1 所述的方法，其中所述患者为老年男性患者。

24.一种预防、压制、抑制或减少男性患者中老年男性雄激素缺乏（ADAM）相关疾病的发病率的方法，所述方法包括向所述患者给药选择性雄激素受体调节剂（SARM）化合物。

25.如权利要求 24 所述的方法，其包括给药所述 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体、或其任意组合。

26.如权利要求 24 所述的方法，其中所述 SARM 化合物如通式 I 结构

所示:



其中:

G 为 O 或 S;

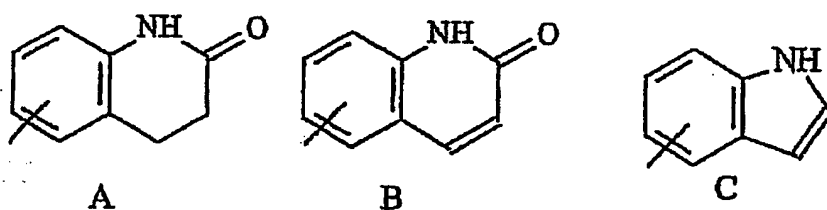
X 为一个键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃;

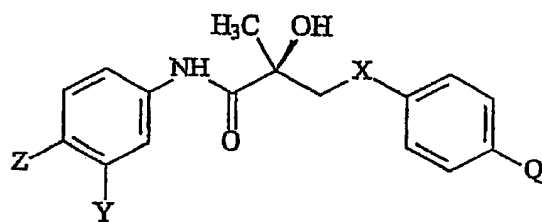
Q 为烷基、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCCH₃、NHCCH₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCH₃、NHCSR、NHCH₂CH₃、NHCH₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、NCS、SCN、NCO、OCN; 或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统:



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

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

27. 如权利要求 24 所述的方法, 其中所述 SARM 化合物如通式 II 结构所示:



II

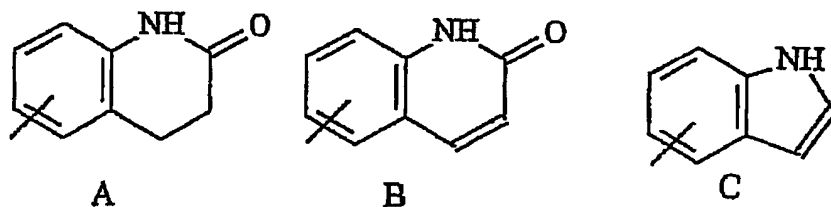
其中：

X 为一个键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

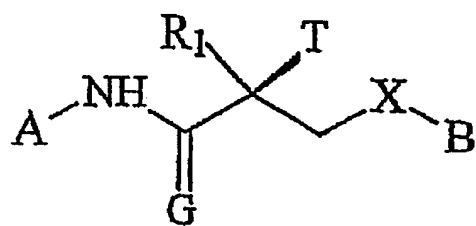
Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

Q 为烷基、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、NCS、SCN、NCO、OCN；或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统：



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

28.如权利要求 24 所述的方法，其中所述 SARM 化合物如通式III结构所示：



III

其中:

X 为一个键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

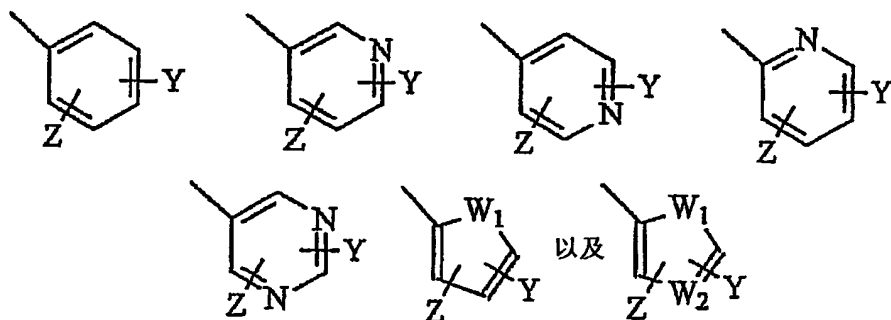
G 为 O 或 S;

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

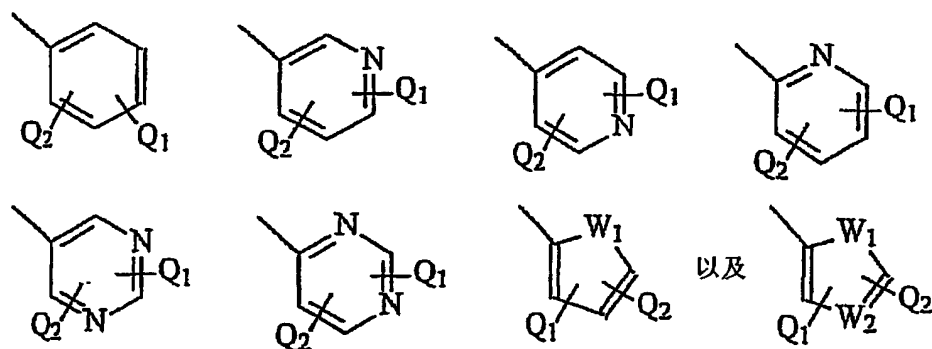
T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

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

A 为选自以下结构的环:



B 为选自以下结构的环:



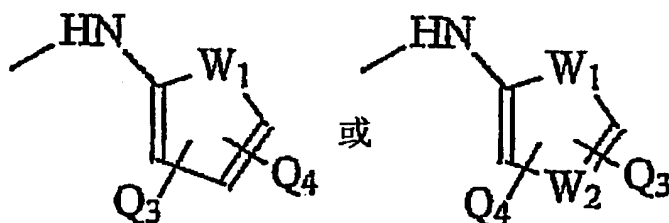
其中:

A 和 B 不能同时为苯环;

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

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

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

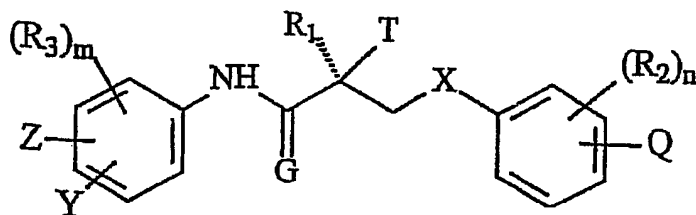


Q_3 和 Q_4 互相独立地为氢、烷基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 NCS 、 SCN 、 NCO 或 OCN ;

W_1 为 O 、 NH 、 NR 、 NO 或 S ; 且

W_2 为 N 或 NO 。

29.如权利要求 24 所述的方法,其中所述 SARM 化合物如通式IV结构所示:



IV

其中:

X 为一个键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 为 O 或 S;

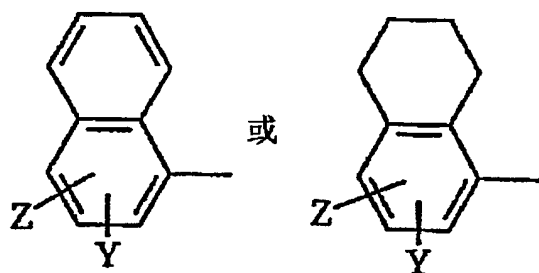
T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

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

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

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

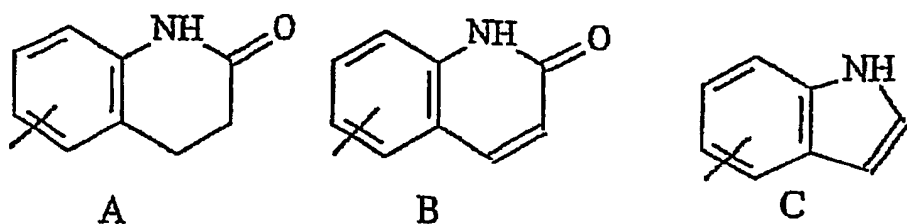
R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃、SnR₃, 或 R₃ 与其所连的苯环一同形成以下结构所代表的稠环系统:



Z 为 NO₂、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、Br、Cl、I、CN、或 SnR₃;

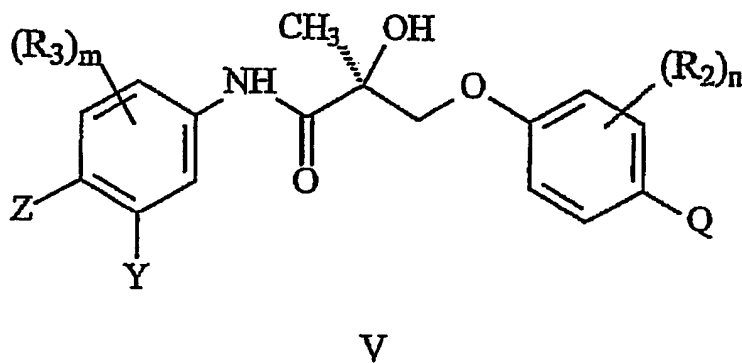
Q 为 H、烷基、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OH、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、NCS、SCN、NCO、OCN; 或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统:



n 为 1-4 的整数；以及

m 为 1-3 的整数。

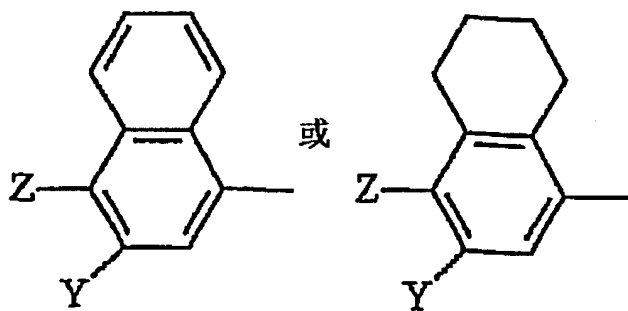
30. 如权利要求 24 所述的方法，其中所述 SARM 化合物如通式 V 结构所示：



其中：

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

R_3 为 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 SnR_3 ，或 R_3 与其所连的苯环一同形成以下结构所代表的稠环系统：



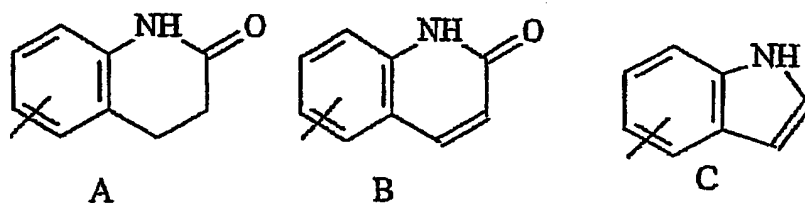
R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、

CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或OH;

Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN、或 SnR_3 ;

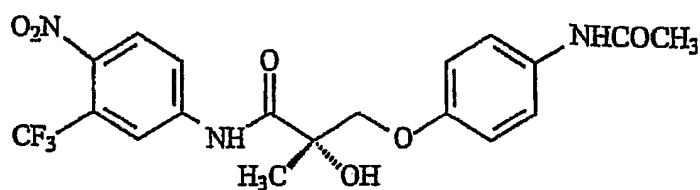
Q 为 H、烷基、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、CONHR、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR、NCS、SCN、NCO、OCN; 或 Q 与其所连的苯环一同为结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统:



n 是 1-4 的整数; 以及

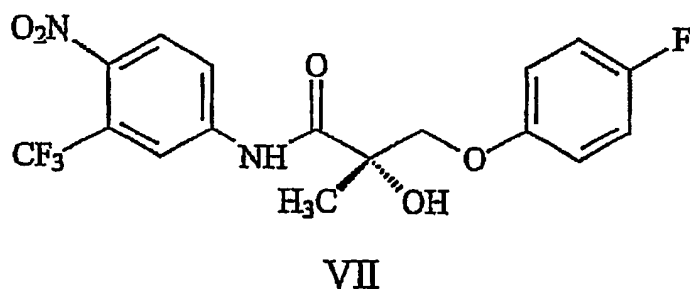
m 是 1-3 的整数。

31. 如权利要求 24 所述的方法, 其中所述 SARM 化合物如通式 VI 结构所示:



VI

32. 如权利要求 24 所述的方法, 其中所述 SARM 化合物如通式 VII 结构所示:



33.如权利要求 24 所述的方法,其中所述 SARM 化合物为雄激素受体激动剂。

34.如权利要求 24 所述的方法,其中所述 SARM 化合物为雄激素受体拮抗剂。

35.如权利要求 24 所述的方法,其中所述 SARM 化合物对肌肉或骨骼具激动作用。

36.如权利要求 34 所述的方法,其中所述 SARM 化合物对前列腺无效或有拮抗作用。

37.如权利要求 24 所述的方法,其中所述 SARM 化合物对肌肉或骨骼无效。

38.如权利要求 37 所述的方法,其中所述 SARM 化合物对前列腺无效或具拮抗作用。

39.如权利要求 24 所述的方法,其中所述 SARM 化合物对前列腺无效或具拮抗作用。

40.如权利要求 24 所述的方法,其中所述 SARM 化合物可透过中枢神经系统 (CNS)。

41.如权利要求 24 所述的方法,其中所述 SARM 化合物不可透过中枢神经系统 (CNS)。

42.如权利要求 24 所述的方法,其包括给药包含所述 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药理学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体、或其任意组合以及药理学可接受的载体的药物制剂。

43.如权利要求 42 所述的方法,其包括向所述患者静脉内、动脉内、肌肉内注射液体形式的所述药物制剂;为所述患者皮下埋植包含所述药物制剂的微型片剂;向所述患者口服给药液体或固体形式的所述药物制剂;或将所述药物制剂局部施用于所述患者的皮肤表面。

44.如权利要求 42 所述的方法,其中所述的药物制剂为微型片剂、片剂、胶囊、溶液、混悬剂、乳剂、酏剂、凝胶、乳膏、栓剂或胃肠道外剂型。

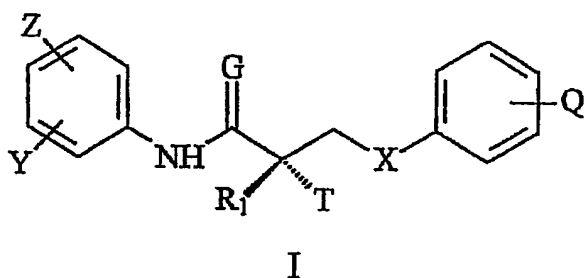
45.如权利要求 24 所述的方法,其中所述 ADAM-相关疾病为性功能障碍、性欲下降、勃起功能障碍、性腺机能减退、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、认知和情绪变化、抑郁症、贫血、毛发脱落、肥胖症、良性前列腺增生、前列腺癌或其任意组合。

46.如权利要求 24 所述的方法,其中所述患者为老年男性患者。

47.一种治疗患有因老年男性雄激素缺乏（ADAM）引起的性功能障碍、性欲下降、勃起功能障碍、性腺机能减退、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、认知和情绪变化、抑郁症、贫血、毛发脱落、肥胖症、良性前列腺增生或前列腺癌的男性患者的方法，所述方法包括向所述患者给药选择性雄激素受体调节剂（SARM）化合物。

48.如权利要求 47 所述的方法，其包括给药所述 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体、或其任意组合。

49.如权利要求 47 所述的方法，其中所述 SARM 化合物如通式 I 结构所示：



其中：

G 为 O 或 S；

X 为一个键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

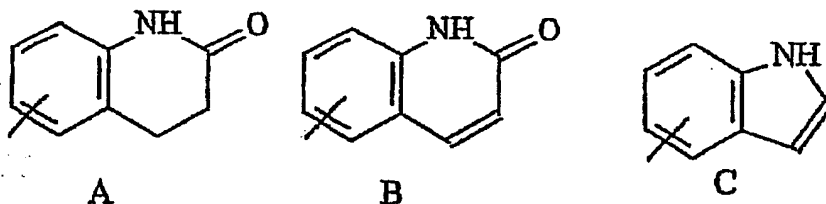
T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR；

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

Q 为烷基、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、

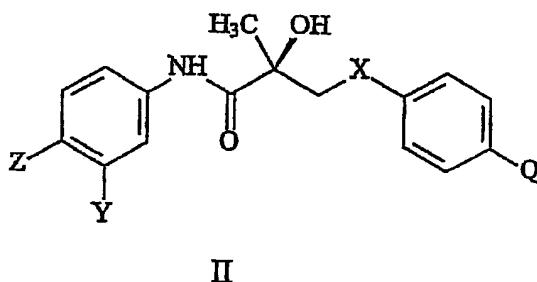
OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、NCS、SCN、NCO、OCN；或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统：



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

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

50. 如权利要求 47 所述的方法，其中所述 SARM 化合物如通式 II 结构所示：



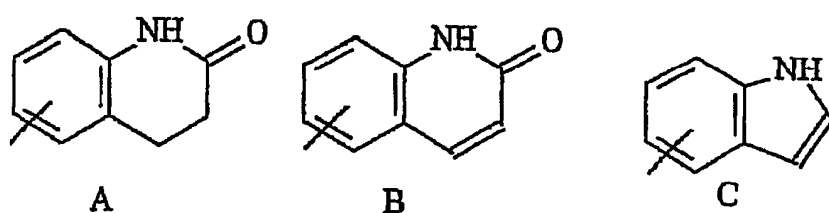
其中：

X 为一个键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

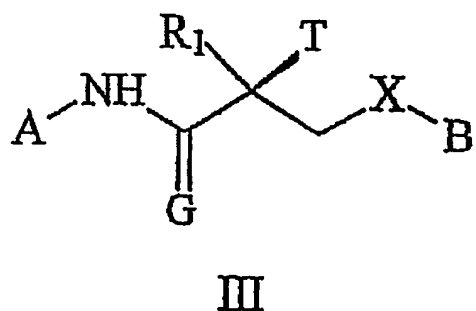
Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

Q 为烷基、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、NCS、SCN、NCO、OCN；或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统：



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

51.如权利要求 47 所述的方法,其中所述 SARM 化合物如通式III结构所示:



其中:

X 为一个键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR;

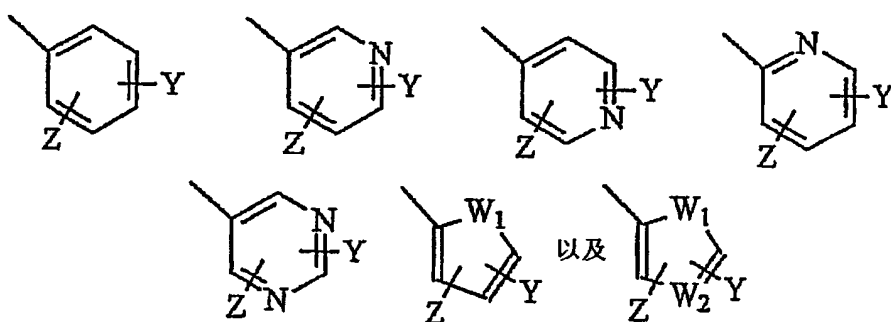
G 为 O 或 S;

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

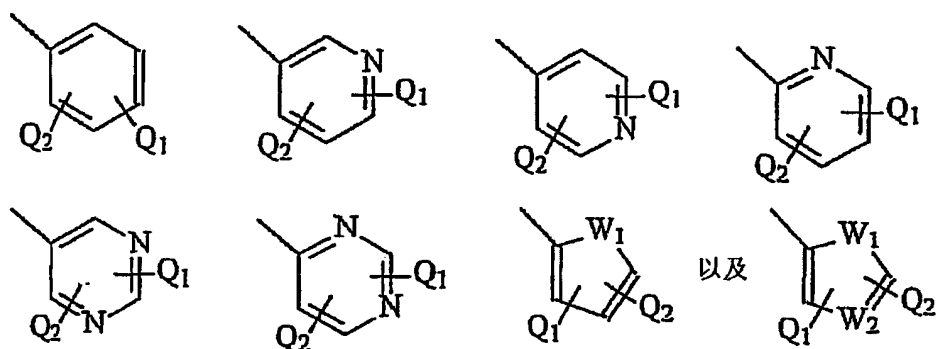
T 为 OH、OR、 $-\text{NHCOCH}_3$ 或 NHCOR ;

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

A 为选自以下结构的环:



B 为选自以下结构的环:



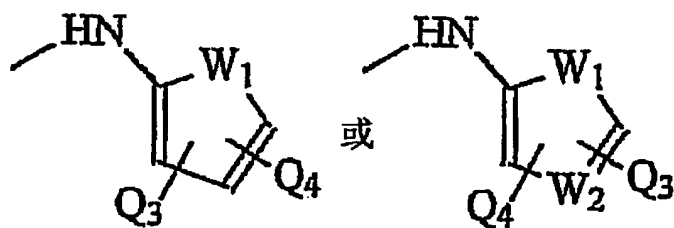
其中:

A 和 B 不能同时为苯环;

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

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

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



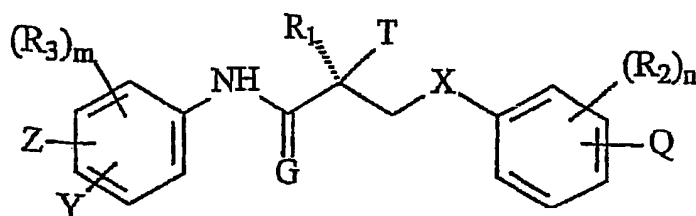
Q_3 和 Q_4 互相独立地为氢、烷基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、

SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、
 OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、
 NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、NCS、SCN、NCO
 或 OCN;

W₁ 为 O、NH、NR、NO 或 S; 且

W₂ 为 N 或 NO。

52.如权利要求 47 所述的方法,其中所述 SARM 化合物如通式IV结构所示:



IV

其中:

X 为一个键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 为 O 或 S;

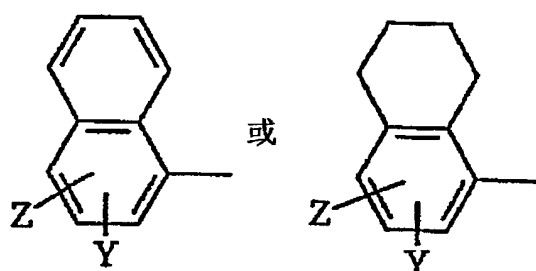
T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

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

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

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

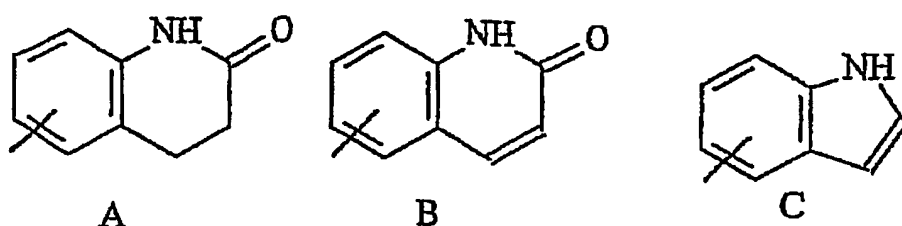
R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃、SnR₃,
 或 R₃ 与其所连的苯环一同形成以下结构所代表的稠环系统:



Z 为 NO_2 、 CN 、 COR 、 COOH 或 CONHR ;

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

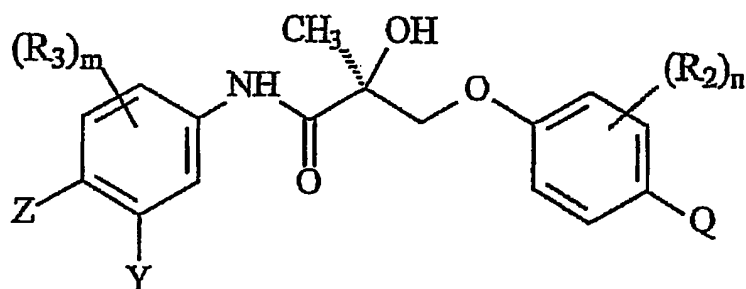
Q 为 H 、烷基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OH 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 NCS 、 SCN 、 NCO 、 OCN ; 或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统:



n 为 1-4 的整数; 以及

m 为 1-3 的整数。

53. 如权利要求 47 所述的方法, 其中所述 SARM 化合物如通式 V 结构所示:

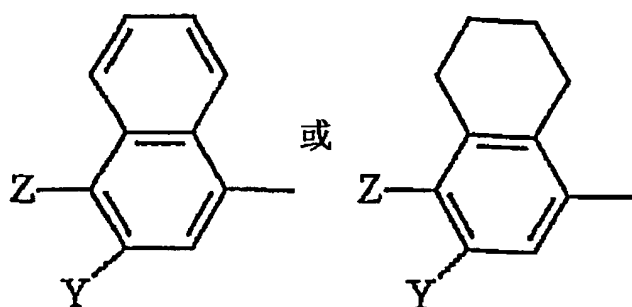


V

其中:

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

R_3 为 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 SnR_3 ，或 R_3 与其所连的苯环一同形成以下结构所代表的稠环系统:

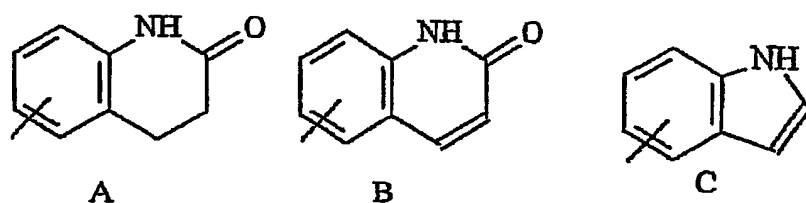


R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或 OH;

Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR;

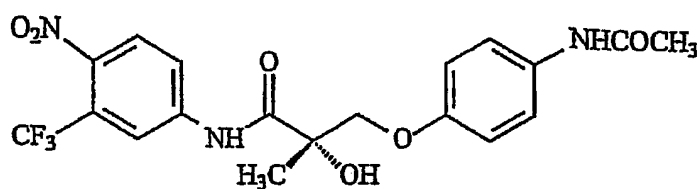
Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN、或 SnR_3 ;

Q 为 H、烷基、F、Cl、Br、I、 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、NCS、SCN、NCO、OCN; 或 Q 与其所连的苯环一同为结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统:



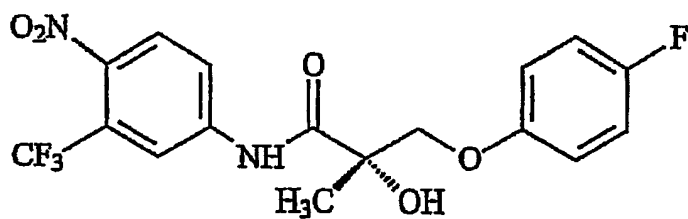
n 是 1-4 的整数；以及
m 是 1-3 的整数。

54.如权利要求 47 所述的方法,其中所述 SARM 化合物如通式VI结构所示:



VI

55.如权利要求 47 所述的方法,其中所述 SARM 化合物如通式VII结构所示:



VII

56.如权利要求 47 所述的方法,其中所述 SARM 化合物为雄激素受体激动剂。

57.如权利要求 47 所述的方法,其中所述 SARM 化合物为雄激素受体拮抗剂。

58.如权利要求 47 所述的方法,其中所述 SARM 化合物对肌肉或骨骼具激动作用。

59.如权利要求 58 所述的方法,其中所述 SARM 化合物对前列腺无效或有拮抗作用。

60.如权利要求 47 所述的方法,其中所述 SARM 化合物对肌肉或骨骼无效。

61.如权利要求 60 所述的方法,其中所述 SARM 化合物对前列腺无效或具拮抗作用。

62.如权利要求 47 所述的方法,其中所述 SARM 化合物对前列腺无效或具拮抗作用。

63.如权利要求 45 所述的方法,其中所述 SARM 化合物可透过中枢神经系统 (CNS)。

64.如权利要求 47 所述的方法,其中所述 SARM 化合物不可透过中枢神经系统 (CNS)。

65.如权利要求 47 所述的方法,其包括给药包含所述 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体、或其任意组合以及药

物学可接受的载体的药物制剂。

66.如权利要求 65 所述的方法，其包括向所述患者静脉内、动脉内、肌肉内注射液体形式的所述药物制剂；为所述患者皮下埋植包含所述药物制剂的微型片剂；向所述患者口服给药液体或固体形式的所述药物制剂；或将所述药物制剂局部施用于所述患者的皮肤表面。

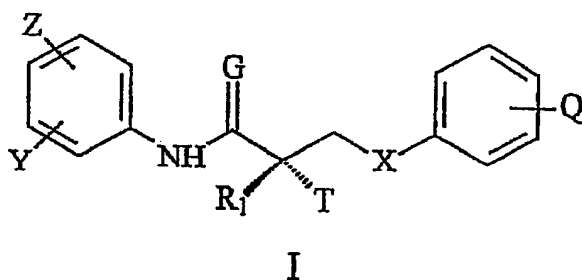
67.如权利要求 65 所述的方法，其中所述的药物制剂为微型片剂、片剂、胶囊、溶液、混悬剂、乳剂、酏剂、凝胶、乳膏、栓剂或胃肠道外剂型。

68.如权利要求 47 所述的方法，其中所述患者为老年男性患者。

69.一种预防、压制、抑制或减少老年男性中选自性功能障碍、性欲下降、勃起功能障碍、性腺机能减退、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、认知和情绪变化、抑郁症、贫血、毛发脱落、肥胖症、良性前列腺增生、前列腺癌的老年男性雄激素缺乏（ADAM）相关疾病的发病率的方法，所述方法包括向所述患者给药选择性雄激素受体调节剂（SARM）化合物。

70.如权利要求 69 所述的方法，其包括给药所述 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药理学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体、或其任意组合。

71.如权利要求 69 所述的方法，其中所述 SARM 化合物如通式 I 结构所示：



其中：

G 为 O 或 S；

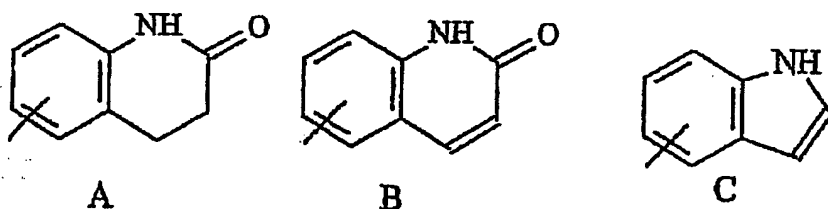
X 为一个键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR；

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

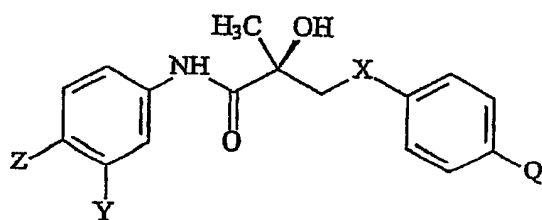
Q 为烷基、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、NCS、SCN、NCO、OCN；或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统：



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

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

72.如权利要求 69 所述的方法，其中所述 SARM 化合物如通式 II 结构所示：



II

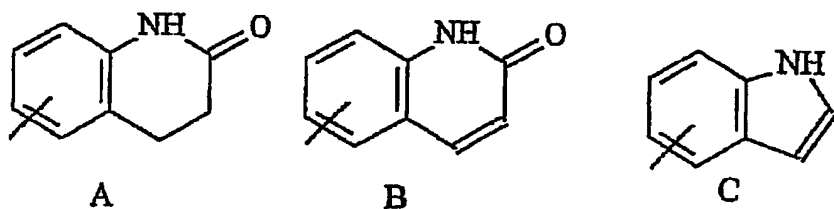
其中：

X 为一个键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

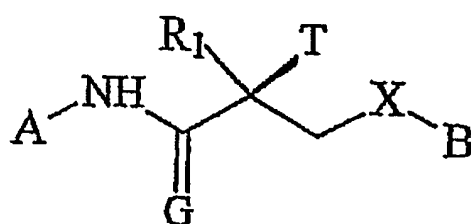
Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

Q 为烷基、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、NCS、SCN、NCO、OCN；或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统：



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

73. 如权利要求 69 所述的方法，其中所述 SARM 化合物如通式 III 结构所示：



III

其中:

X 为一个键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

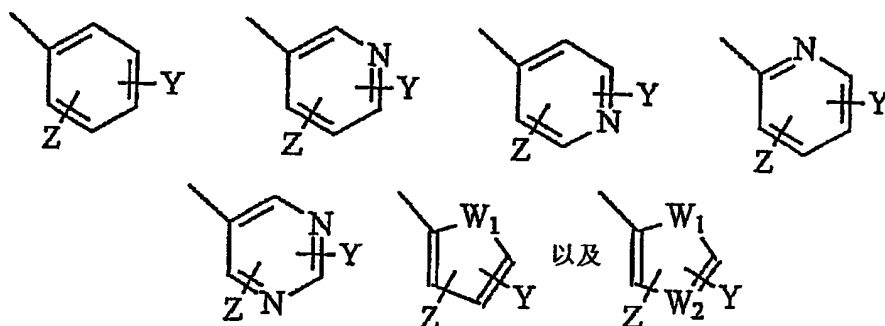
G 为 O 或 S;

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

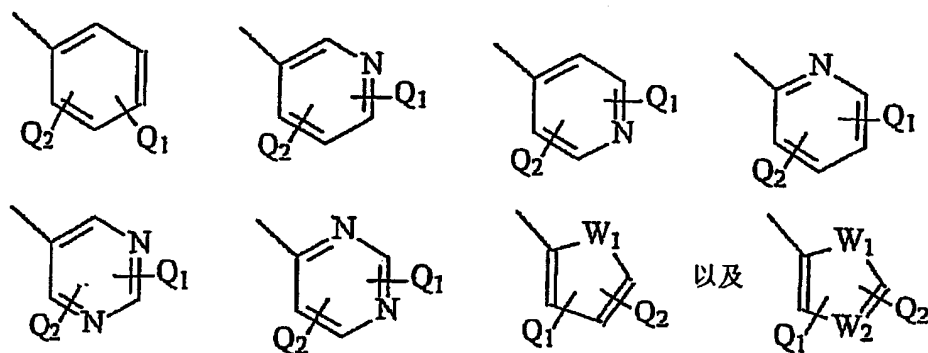
T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

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

A 为选自以下结构的环:



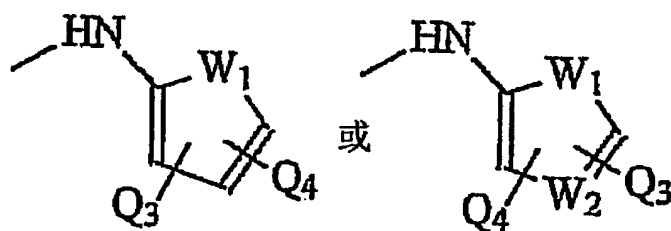
B 为选自以下结构的环:



其中:

A 和 B 不能同时为苯环;

Z 为 NO_2 、 CN 、 COOH 、 COR 、 NHCOR 或 CONHR ; Y 为 CF_3 、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CN 、 CR_3 或 SnR_3 ; Q_1 和 Q_2 互相独立地为氢、烷基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 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 、 NCS 、 SCN 、 NCO 、 OCN 、

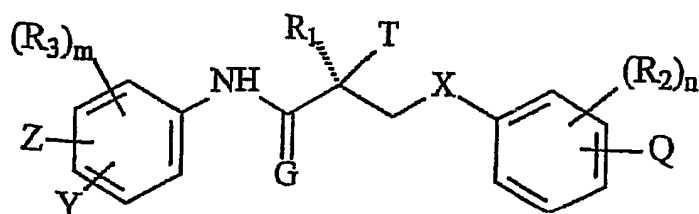


Q_3 和 Q_4 互相独立地为氢、烷基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 NCS 、 SCN 、 NCO 或 OCN ;

W_1 为 O 、 NH 、 NR 、 NO 或 S ; 且

W_2 为 N 或 NO 。

74. 如权利要求 69 所述的方法, 其中所述 SARM 化合物如通式 IV 结构所示:



IV

其中:

X 为一个键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 为 O 或 S;

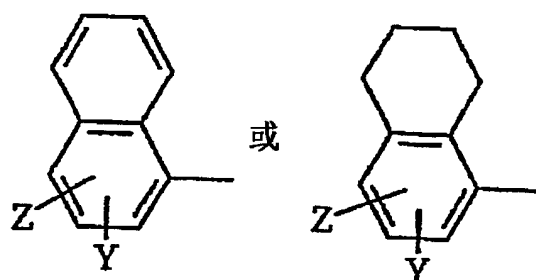
T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

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

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

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

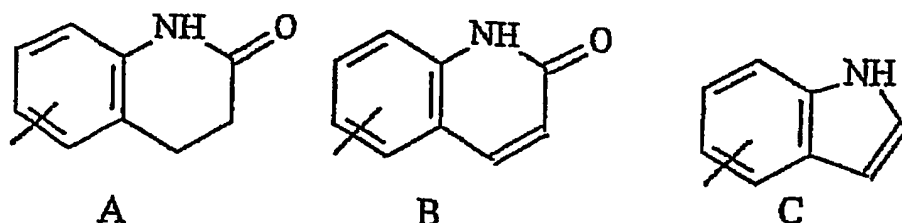
R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃、SnR₃, 或 R₃ 与其所连的苯环一同形成以下结构所代表的稠环系统:



Z 为 NO₂、CN、COR、COOH 或 CONHR;

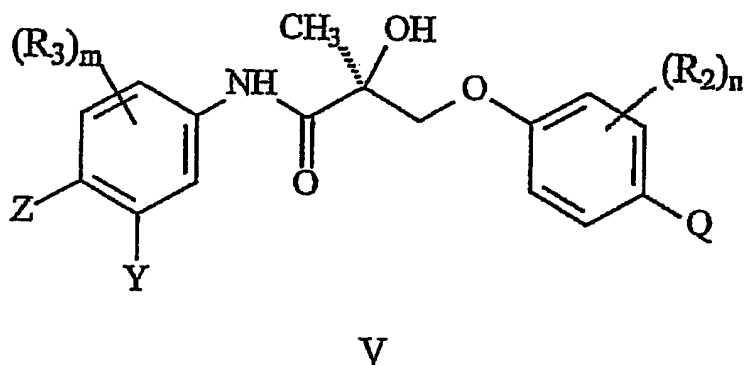
Y 为 CF₃、F、Br、Cl、I、CN、或 SnR₃;

Q 为 H、烷基、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OH、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、NCS、SCN、NCO、OCN; 或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统:



n 为 1-4 的整数；以及
m 为 1-3 的整数。

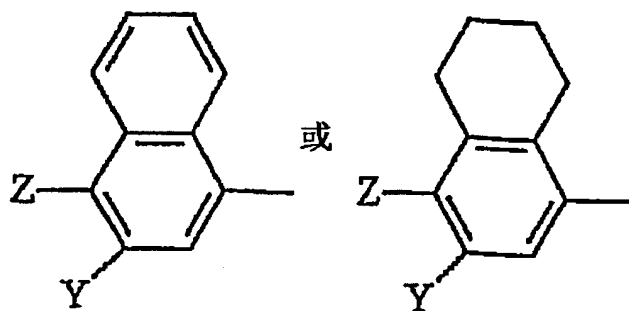
75.如权利要求 69 所述的方法，其中所述 SARM 化合物如通式 V 结构所示：



其中：

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

R_3 为 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 SnR_3 ，
或 R_3 与其所连的苯环一同形成以下结构所代表的稠环系统：



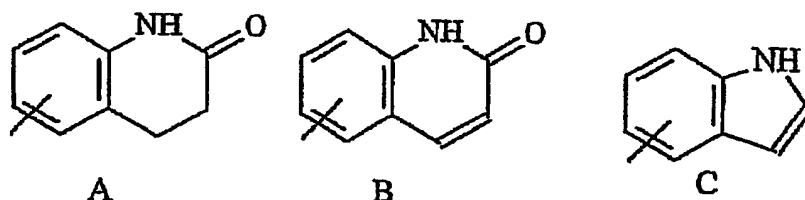
R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或 OH；

Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN、或 SnR_3 ；

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

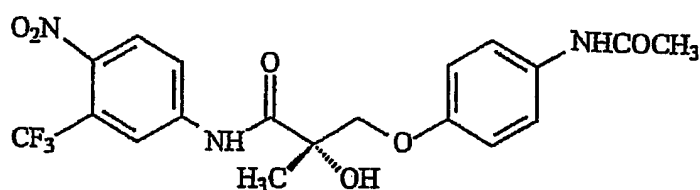
NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OH、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、NCS、SCN、NCO、OCN；或 Q 与其所连的苯环一同为结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统：



n 是 1-4 的整数；以及

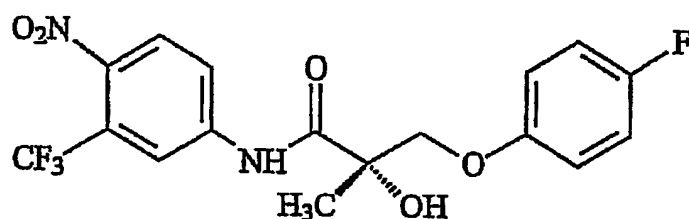
m 是 1-3 的整数。

76.如权利要求 69 所述的方法，其中所述 SARM 化合物如通式 VI 结构所示：



VI

77.如权利要求 69 所述的方法，其中所述 SARM 化合物如通式 VII 结构所示：



VII

78.如权利要求 69 所述的方法,其中所述 SARM 化合物为雄激素受体激动剂。

79.如权利要求 69 所述的方法,其中所述 SARM 化合物为雄激素受体拮抗剂。

80.如权利要求 69 所述的方法,其中所述 SARM 化合物对肌肉或骨骼具激动作用。

81.如权利要求 80 所述的方法,其中所述 SARM 化合物对前列腺无效或有拮抗作用。

82.如权利要求 69 所述的方法,其中所述 SARM 化合物对肌肉或骨骼无效。

83.如权利要求 82 所述的方法,其中所述 SARM 化合物对前列腺无效或具拮抗作用。

84.如权利要求 69 所述的方法,其中所述 SARM 化合物对前列腺无效或具拮抗作用。

85.如权利要求 69 所述的方法,其中所述 SARM 化合物可透过中枢神经系统 (CNS)。

86.如权利要求 69 所述的方法,其中所述 SARM 化合物不可透过中枢神经系统 (CNS)。

87.如权利要求 69 所述的方法,其包括给药包含所述 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制

品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体、或其任意组合以及药理学可接受的载体的药物制剂。

88.如权利要求 87 所述的方法，其包括向所述患者静脉内、动脉内、肌肉内注射液体形式的所述药物制剂；为所述患者皮下埋植包含所述药物制剂的微型片剂；向所述患者口服给药液体或固体形式的所述药物制剂；或将所述药物制剂局部施用于所述患者的皮肤表面。

89.如权利要求 87 所述的方法，其中所述的药物制剂为微型片剂、片剂、胶囊、溶液、混悬剂、乳剂、酏剂、凝胶、乳膏、栓剂或胃肠道外剂型。

90.如权利要求 69 所述的方法，其中所述患者为老年男性患者。

用 SARM 治疗老年男性雄激素缺乏 (ADAM) 相关的疾病

发明领域

本发明总体而言涉及在患者中预防和治疗老年男性雄激素缺乏 (Androgen Decline in Aging Male) (ADAM) 相关疾病。更具体而言, 本发明涉及一种通过向男性患者给药选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体或其任意组合, 以治疗、预防、压制、抑制或减少该患者中 ADAM 相关疾病, 如性功能障碍、性欲减退、勃起功能障碍、性腺机能减退、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、认知和情绪变化、抑郁症、贫血、毛发脱落、肥胖症、良性前列腺增生和/或前列腺癌的方法。

技术背景

老年男性雄激素缺乏 (ADAM) 是指男性在中年之后普遍存在的雄激素产生的持续下降。该综合症的特征为身体和智力领域的变化, 该变化与雄激素环境有关, 并能通过调节雄激素环境加以纠正。

ADAM 的生物化学特征为不仅血清中雄激素减少, 而且其它激素如生长激素、褪黑激素和脱氢表雄酮也减少。临床症状包括疲劳、抑郁症、性欲减退、性功能障碍、勃起功能障碍、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、良性前列腺增生、性腺机能减退、认知和情绪变化、抑郁症、贫血、肥胖症、毛发脱落和前列腺癌。

ADAM 的发作是不可预知的, 并且其症状不明显且易变, 以致其诊断、监控和治疗的意义不大。在基础科学和临床水平都迫切需求创新的方法以治疗 ADAM。本发明旨在满足这一需求。

发明内容

本发明提供一种通过向男性患者给药选择性雄激素受体调节剂（SARM）化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体或其任意组合以治疗、预防、压制、抑制或减少该患者的老年男性雄激素缺乏（ADAM）相关疾病的发病率。本方明进一步提供一种通过向男性患者给药选择性雄激素受体调节剂（SARM）化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体或其任意组合以治疗、预防、压制、抑制或减少该患者由于 ADAM 引起的性功能障碍、性欲减退、勃起功能障碍、性腺机能减退、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、认知和情绪变化、抑郁症、贫血、毛发脱落、肥胖症、良性前列腺增生或前列腺癌的发病率。

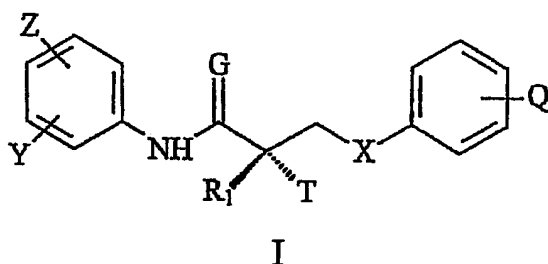
在一个具体实施方案中，本发明涉及一种治疗患有老年男性雄激素缺乏（ADAM）相关疾病的男性患者的方法，其包括向该患者给药选择性雄激素受体调节剂（SARM）化合物的步骤。在另一具体实施方案中，该方法包括给药该 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体，或其任意组合。在一个具体实施方案中，该男性患者是老年男性患者。

在另一具体实施方案中，本发明提供一种预防、压制、抑制或减少男性患者中 ADAM 相关疾病发病率的方法，其包括向患者给药选择性雄激素受体调节剂（SARM）化合物的步骤。在另一具体实施方案中，该方法包括给药 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体，或其任意组合。在一个具体实施方案中，该男性患者是老年男性患者。

在另一具体实施方案中，本发明提供一种治疗患有因老年男性雄激素缺乏（ADAM）引起的性功能障碍、性欲减退、勃起功能障碍、性腺机能减退、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、认知和情绪变化、抑郁症、贫血、毛发脱落、肥胖症、良性前列腺增生和/或前列腺癌的男性患者的方法，其包括向患者给药选择性雄激素受体调节剂（SARM）化合物的步骤。在另一具体实施方案中，该方法包括给药 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体，或其任意组合。在一个具体实施方案中，该男性患者是老年男性患者。

在另一具体实施方案中，本发明提供一种预防、压制、抑制或减少男性患者中选自性功能障碍、性欲减退、勃起功能障碍、性腺机能减退、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、认知和情绪变化、抑郁症、贫血、毛发脱落、肥胖症、良性前列腺增生和/或前列腺癌的 ADAM 相关疾病的发病率的方法，其包括向患者给药选择性雄激素受体调节剂（SARM）化合物的步骤。在另一具体实施方案中，该方法包括给药 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体，或其任意组合。在一个具体实施方案中，该男性患者是老年男性患者。

在一个具体实施方案中，可有效用于治疗、预防、压制、抑制或减少 ADAM 相关疾病发病率的 SARM 化合物为通式 I 的结构所代表的化合物或该 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体，或其任意组合：



其中:

G 为 O 或 S;

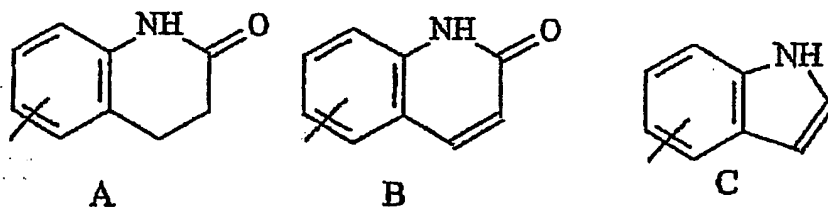
X 为一个键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR;

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃;

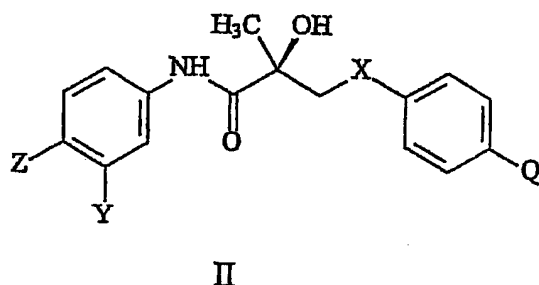
Q 为烷基、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、NCS、SCN、NCO、OCN; 或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统:



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

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

在另一具体实施方案中, 可有效用于治疗、预防、压制、抑制或减少 ADAM 相关疾病发病率的 SARM 化合物为通式 II 结构所代表的化合物或该 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体, 或其任意组合,



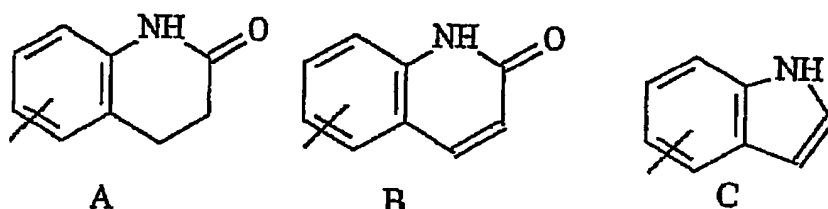
其中：

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

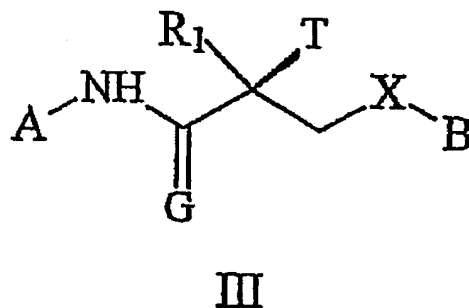
Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

Q 为烷基、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、NCS、SCN、NCO、OCN；或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统：



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

在另一具体实施方案中，可有效用于治疗、预防、压制、抑制或减少 ADAM 相关疾病发病率的 SARM 化合物为通式III结构所代表的化合物或该 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体，或其任意组合：



其中：

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

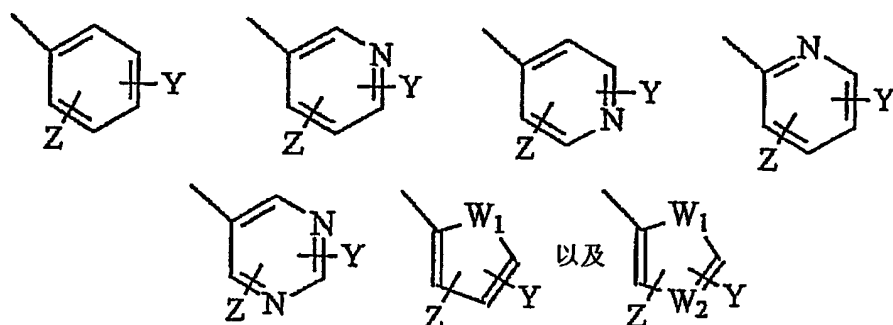
G 为 O 或 S;

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

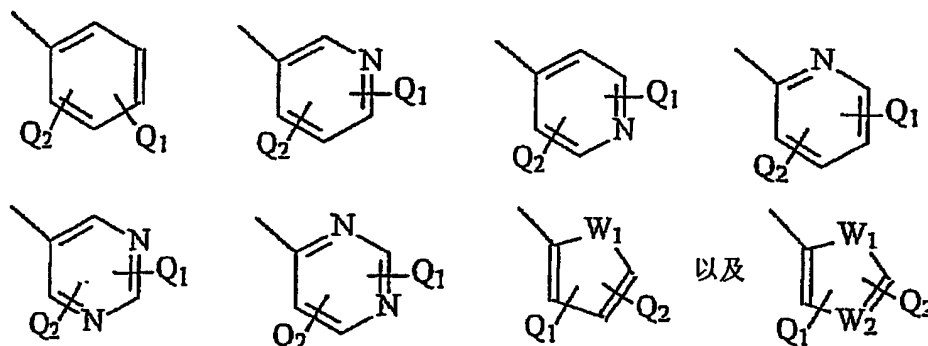
T 为 OH、OR、 $-NHCOCH_3$ 或 $NHCOR$;

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

A 为选自以下结构的环:



B 为选自以下结构的环:



其中:

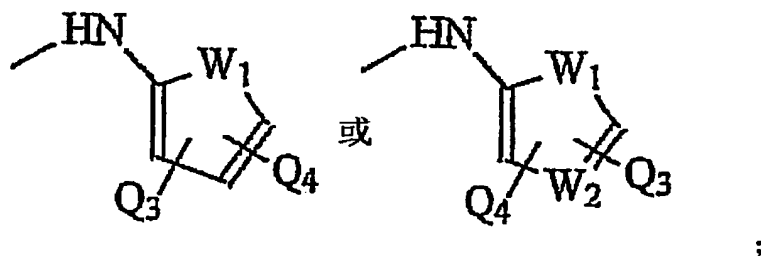
A 和 B 不能同时为苯环;

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

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

Q_1 和 Q_2 互相独立地为氢、烷基、F、Cl、Br、I、 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、NCS、SCN、NCO、

OCN、

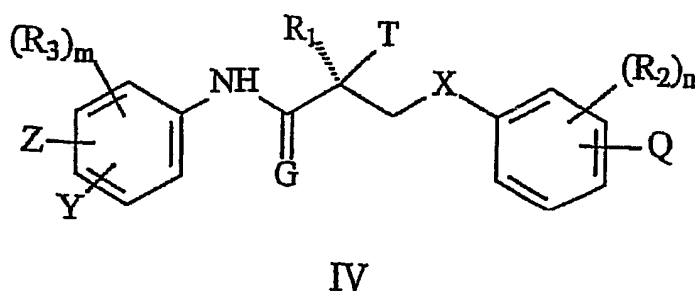


Q_3 和 Q_4 互相独立地为氢、烷基、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $ONCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR、NCS、SCN、NCO 或 OCN；

W_1 为 O、NH、NR、NO 或 S；以及

W_2 为 N 或 NO。

在另一具体实施方案中，可有效用于治疗、预防、压制、抑制或减少 ADAM 相关疾病发病率的 SARM 化合物为通式IV结构所代表的化合物或该 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体，或其任意组合：



其中：

X 为键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR；

G 为 O 或 S；

T 为 OH、OR、 $-NHCOCH_3$ 或 $NHCOR$ ；

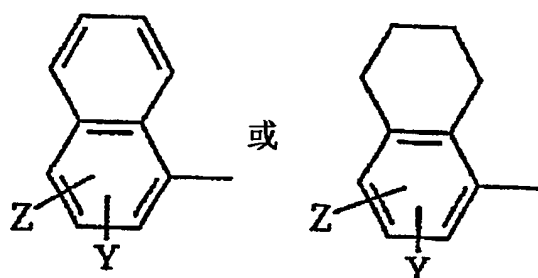
R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、

CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或OH;

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

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

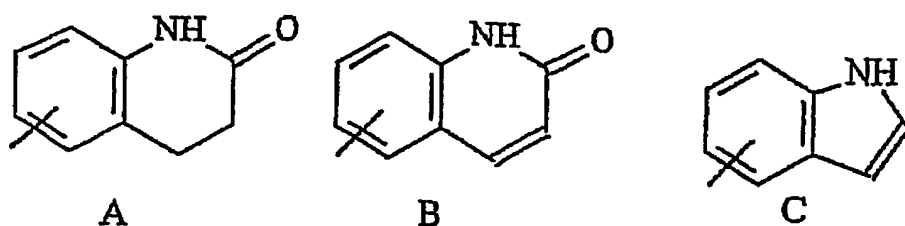
R_3 为 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 SnR_3 , 或 R_3 与其所连的苯环一同形成以下结构所代表的稠环系统:



Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ;

Q 为 H、烷基、F、Cl、Br、I、 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、NCS、SCN、NCO、OCN; 或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统:

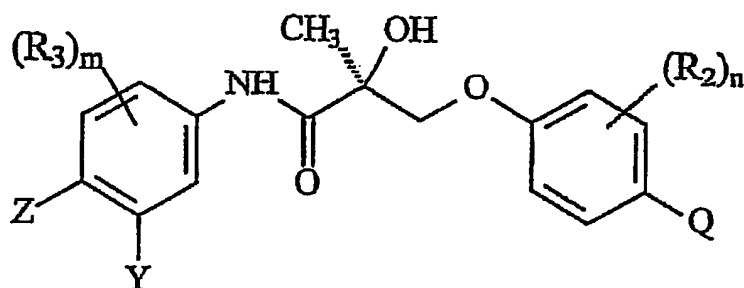


n 为 1-4 的整数; 以及

m 为 1-3 的整数。

在另一具体实施方案中, 可有效用于治疗、预防、压制、抑制或减少 ADAM 相关疾病发病率的 SARM 化合物为通式 V 结构所代表的化合物或该 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接

受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体、或其任意组合:

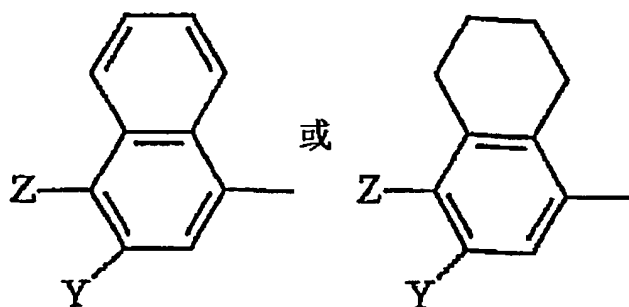


V

其中:

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

R_3 为 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 SnR_3 ，或 R_3 与其所连的苯环一同形成以下结构所代表的稠环系统:

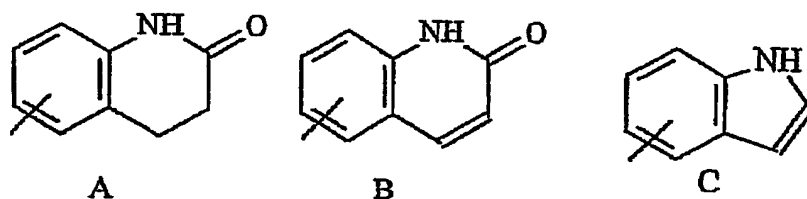


R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或 OH;

Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN、或 SnR_3 ;

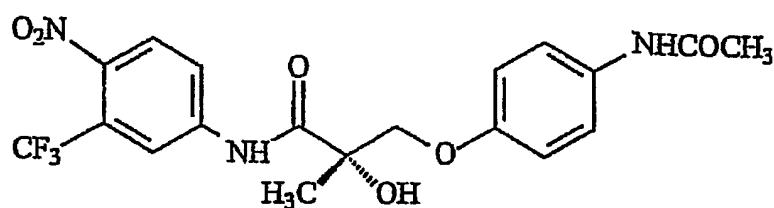
Q 为 H、烷基、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、CONHR、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR、NCS、SCN、NCO、OCN; 或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统:



n 是 1-4 的整数；以及

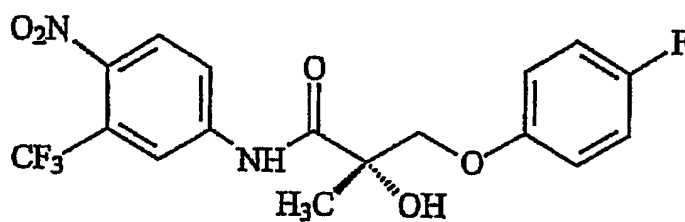
m 是 1-3 的整数。

在另一具体实施方案中，可有效用于治疗、预防、压制、抑制或减少 ADAM 相关疾病发病率的 SARM 化合物为通式 VI 结构所代表的化合物或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体，或其任意组合。



VI

在另一具体实施方案中，可有效用于治疗、预防、压制、抑制或减少 ADAM 相关疾病发病率的 SARM 化合物为通式 VII 结构所代表的化合物或该 SARM 化合物类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体，或其任意组合。



VII

在一个具体实施方案中，该 SARM 化合物为雄激素受体激动剂。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为雄激素受体拮抗剂。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物对肌肉或骨骼具激动作用。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物对肌肉或骨骼无效。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物对前列腺无效或有拮抗作用。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物对肌肉或骨骼具激动作用以及对前列腺无效或具拮抗作用。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物对肌肉或骨骼无效以及对前列腺无效或具拮抗作用。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物可透过中枢神经系统（CNS）。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物不透过中枢神经系统（CNS）。

在一个具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为性功能障碍。在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为性欲减退。在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为勃起功能障碍。在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为性腺机能减退。在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为少肌症。在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为骨质减少。在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为骨质疏松症。在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为良性前列腺增生。在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为前列腺癌。在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病包括认知和情绪变化。在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为抑郁症。在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为贫血。在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为毛发脱落。在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为肥胖症。在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为上述病症的任意组合。

本发明提供一种安全、有效的治疗、预防、压制、抑制或减少 ADAM 相关疾病发病率的方法，其尤其可用于治疗患有性功能障碍、性欲减退、勃起功能障碍、性腺机能减退、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、认知和情绪变化、抑郁症、贫血、毛发脱落、肥胖症、良性前列腺增生和 /

或前列腺癌的症状和征候的男性患者。

附图说明

图 1: ADAM 相关疾病的流程图

图 2: ADAM 相关疾病的示意图

图 3: 化合物VI和化合物VII在大鼠中的雄激素活性及合成代谢活性。将具有正常睾丸功能（未经手术处理）的雄性大鼠分别不处理（不给药）、以化合物VI（0.5mg/天）处理、以化合物VII（0.5mg/天）或丙酸睾酮（TP，0.5mg/天）处理，测定雄激素反应组织的重量（前列腺-图 3A，精囊-图 3B，肛提肌-图 3C）。

图 4: 化合物VI和化合物VII在大鼠中的雄激素活性及合成代谢活性。使雄性大鼠接受单侧睾丸切除术（半睾丸切除）并分别不处理（不给药）、仅以载体（PEG 300）处理、以化合物VI（0.5mg/天）处理、以化合物VII（0.5mg/天）处理或以丙酸睾酮（TP,0.5mg/天）处理，测定雄激素反应组织的重量（前列腺—图 4A，精囊—图 4B，肛提肌—图 4C）。

图 5: 化合物VI和化合物VII在大鼠中的雄激素活性及合成代谢活性。使雄性大鼠接受双侧睾丸切除术（阉割）并分别不处理（不给药）、仅以载体（PEG 300）处理、以化合物VI（0.5mg/天）处理、以化合物VII（0.5mg/天）处理或以丙酸睾酮（TP，0.5mg/天）处理，测定雄激素反应组织的重量（前列腺-图 5A，精囊-图 5B，肛提肌-图 5C）。

图 6: 剂量反应曲线。将大鼠分别不处理，或以 0.1、0.3、0.5、0.75 和 1.0 mg/天的化合物VI、化合物VII和丙酸睾酮（TP）处理，并测定雄激素反应组织的重量（前列腺-图 6A，精囊-图 6B，肛提肌-图 6C）。结果以未给药对照的百分比作图。

图 7: 丙酸睾酮和化合物VI对肌浆球蛋白重链（MHC）II b mRNA 表达的影响。图 7A: 化合物VI对 MHC II b mRNA 表达的作用的柱状图。图 7B: 显示 MHC II b 的 mRNA 表达的 RT-PCR。

图 8: SARM 对卵巢切除术后的雌性大鼠的骨矿物质含量 (BMC) 和骨矿物质密度 (BMD) 的影响。

图 9: 化合物VI以剂量依赖性和时间依赖性的方式增加全身 BMC。

图 10: 化合物VI对 L2-L4 椎骨和股骨近端的保护作用。

图 11: 化合物VI增加 L5 椎骨和股骨的生物力学强度。

图 12: 化合物VI提高股骨中轴的皮质层厚度。

具体实施方式

本发明提供一种通过向男性患者给药选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体或其任意组合以治疗、预防、压制、抑制或减少该患者老年男性雄激素缺乏 (ADAM) 相关疾病的发病率的方法。本发明还提供一种通过向男性患者给药选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体或其任意组合以治疗、预防、压制、抑制或减少该患者中因 ADAM 引起的性功能障碍、性欲减退、勃起功能障碍、性腺机能减退、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、认知和情绪变化、抑郁症、贫血、毛发脱落、肥胖症、良性前列腺增生和 / 或前列腺癌发病率的方法。在一个具体实施方案中, 该男性患者是老年男性患者。

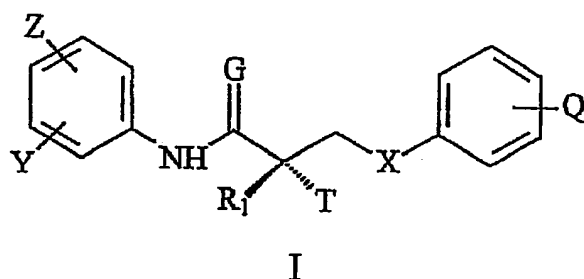
因此, 在一个具体实施方案中, 本发明涉及一种治疗患有老年男性雄激素缺乏 (ADAM) 相关疾病的男性患者的方法, 其包括向患者给药选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物的步骤。在另一具体实施方案中, 该方法包括给药 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体, 或其任意组合。在一个具体实施方案中, 该男性患者是老年男性患者。

在另一具体实施方案中，本发明提供一种预防、压制、抑制或减少男性患者中 ADAM 相关疾病发病率的方法，其包括向患者给药选择性雄激素受体调节剂（SARM）化合物的步骤。在另一具体实施方案中，该方法包括给药 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体，或其任意组合。在一个具体实施方案中，该男性患者是指老年男性患者。

在另一具体实施方案中，本发明提供了一种治疗因老年男性雄激素缺乏（ADAM）而患有性功能障碍、性欲减退、勃起功能障碍、性腺机能减退、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、认知和情绪变化、抑郁症、贫血、毛发脱落、肥胖症、良性前列腺增生和/或前列腺癌的男性患者的方法，其包括向患者给药选择性雄激素受体调节剂（SARM）化合物的步骤。在另一具体实施方案中，该方法包括给药 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体，或其任意组合。在一个具体实施方案中，该男性患者是老年男性患者。

在另一具体实施方案中，本发明提供一种预防、压制、抑制或减少男性患者中 ADAM 相关的选自性功能障碍、性欲减退、勃起功能障碍、性腺机能减退、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、认知和情绪变化、抑郁症、贫血、毛发脱落、肥胖症、良性前列腺增生和或前列腺癌的疾病的发生率的方法，其包括向患者给药选择性雄激素受体调节剂（SARM）化合物的步骤。在另一具体实施方案中，该方法包括给药 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物或 N-氧化物、前药、多晶形物或晶体，或其任意组合。在一个具体实施方案中，该男性患者是老年男性患者。

在一个具体实施方案中，可有效用于治疗、预防、压制、抑制或减少 ADAM 相关疾病发病率的 SARM 化合物为通式 I 结构所代表的化合物：



其中：

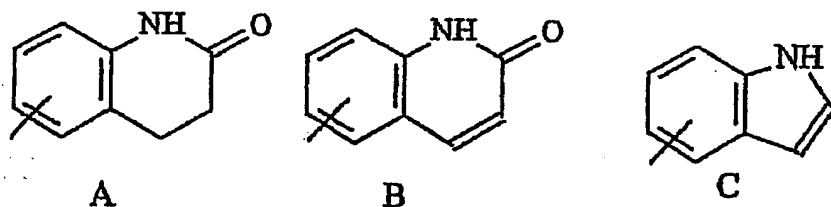
G 为 O 或 S；X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

T 为 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR；

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

Q 为烷基、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、NCS、SCN、NCO、OCN；或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统：



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

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

在一个具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 I 化合物的类似物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 I 化合物的衍生物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 I 化合物的异构体。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 I 化合物的代谢物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 I 化合物的药理学可接受的盐。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 I 化合物的药物制品。

在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 I 化合物的水合物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 I 化合物的 N-氧化物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 I 化合物的晶体。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 I 的化合物的多晶形物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 I 化合物的前药。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 I 化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶形物或前药的任意组合。

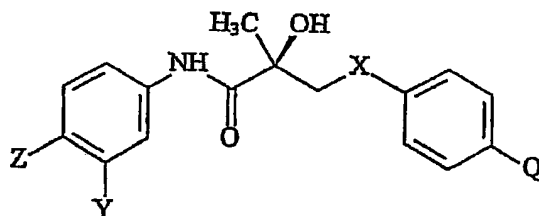
在一个具体实施方案中，该 SARM 化合物为其中 X 为 O 的通式 I 化合物。在一个具体实施方案中，该 SARM 化合物为其中 G 为 O 的通式 I 化合物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为其中 Z 为 NO₂ 的通式 I 化合物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为其中 Z 为 CN 的通式 I 化合物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为其中 Y 为 CF₃ 的通式 I 化合物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为其中 Q 为 NHCOCH₃ 的通式 I 化合物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为其中 Q 为 F 的通式 I 化合物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为其中 T 为 OH 的通式 I 化合物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为其中 R₁ 为 CH₃ 的通式 I 化合物。

取代基 Z 和 Y 可在该取代基所在环（以下称为“A 环”）的任意位置。在一个具体实施方案中，取代基 Z 处于 A 环的对位。在另一具体实施方案中，取代基 Y 处于 A 环的间位。在另一具体实施方案中，取代基 Z 处于 A 环的对位且取代基 Y 处于 A 环的间位。

取代基 Q 可在该取代基所在环（以下称为“B 环”）的任意位置。在一个具体实施方案中，取代基 Q 处于 B 环的对位。在另一具体实施方案中，取代基 Q 为 NHCOCH₃ 且处于 B 环的对位。在另一具体实施方案中，取代基 Q 为 F 且处于 B 环的对位。

在另一具体实施方案中，可有效用于治疗、预防、压制、抑制或减

少 ADAM 相关疾病发病率的 SARM 化合物为通式 II 结构所代表的化合物:



II

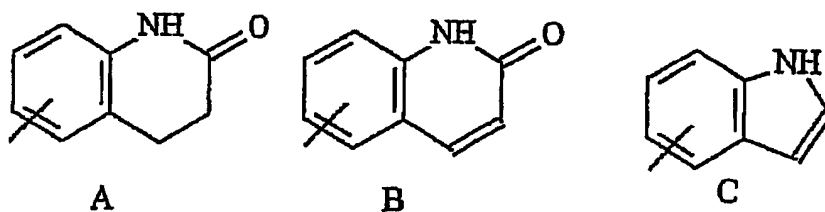
其中:

X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

Z 为 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR;

Y 为 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃;

Q 为烷基、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、NCS、SCN、NCO、OCN; 或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统:



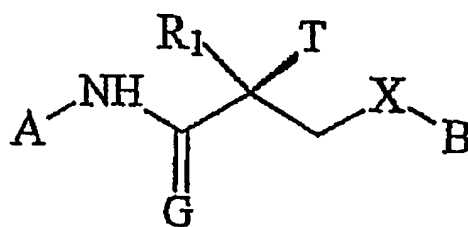
R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或 OH。

在一个具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 II 化合物的类似物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 II 化合物的衍生物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 II 化合物的异构体。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 II 化合物的代谢物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 II 化合物的药理学可接受的盐。

在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 II 的化合物的药物制品。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 II 化合物的水合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 II 化合物的 N-氧化物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 II 化合物的晶体。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 II 化合物的多晶形物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 II 化合物的前药。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 II 化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶形物或前药的任意组合。

在一个具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 X 为 O 的通式 II 化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Z 为 NO₂ 的通式 II 化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Z 为 CN 的通式 II 化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Y 为 CF₃ 的通式 II 化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Q 为 NHCOCH₃ 的通式 II 化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Q 为 F 的通式 II 化合物。

另一个具体实施方案中,可有效用于治疗、预防、压制、抑制或减少 ADAM 相关疾病发病率的 SARM 化合物为通式 III 结构所代表的化合物:



III

其中:

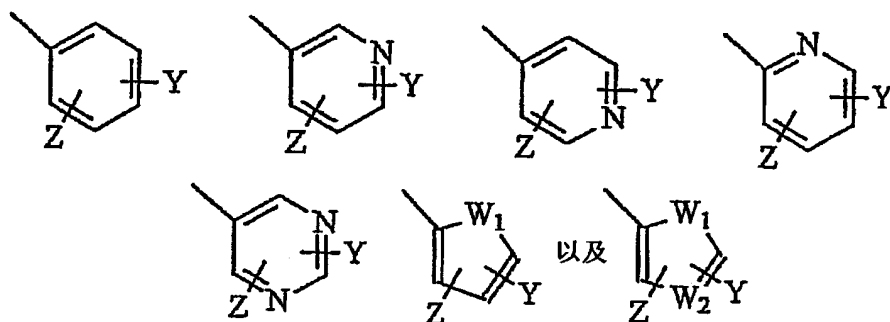
X 为键、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 为 O 或 S; R₁ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃ 或 CF₂CF₃;

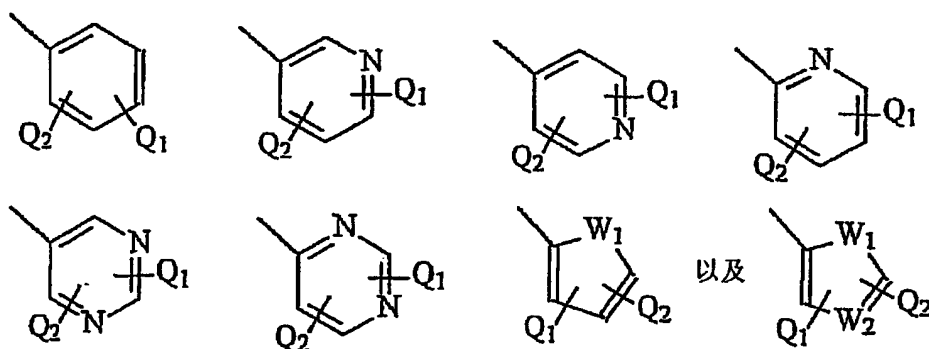
T 为 OH、OR、 -NHCOCH_3 或 NHCOR ;

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

A 为选自以下结构的环:



B 为选自以下结构的环:



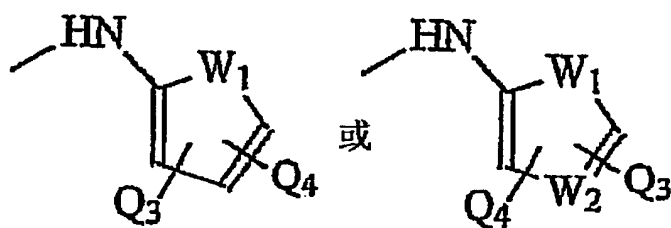
其中:

A 和 B 不能同时为苯环;

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

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

Q_1 和 Q_2 互相独立地为氢、烷基、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCH_3 、 NHCSR 、 NHCO_2CH_3 、 NHCO_2R 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR、NCS、SCN、NCO、OCN、



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

W_1 为 O、NH、NR、NO 或 S; 以及

W_2 为 N 或 NO。

在一个具体实施方案中, 该 SARM 化合物为通式III化合物的类似物。在另一具体实施方案中, 该 SARM 化合物为通式III化合物的衍生物。在另一具体实施方案中, 该 SARM 化合物为通式III化合物的异构体。在另一具体实施方案中, 该 SARM 化合物为通式III化合物的代谢物。在另一具体实施方案中, 该 SARM 化合物为通式III化合物的药物学可接受的盐。在另一具体实施方案中, 该 SARM 化合物为通式III化合物的药物制品。在另一具体实施方案中, 该 SARM 化合物为通式III化合物的水合物。在另一具体实施方案中, 该 SARM 化合物为通式III化合物的 N-氧化物。在另一具体实施方案中, 该 SARM 化合物为通式III化合物的晶体。在另一具体实施方案中, 该 SARM 化合物为通式III化合物的多晶形物。在另一具体实施方案中, 该 SARM 化合物为通式III化合物的前药。在另一具体实施方案中, 该 SARM 化合物为通式III化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶形物或前药的任意组合。

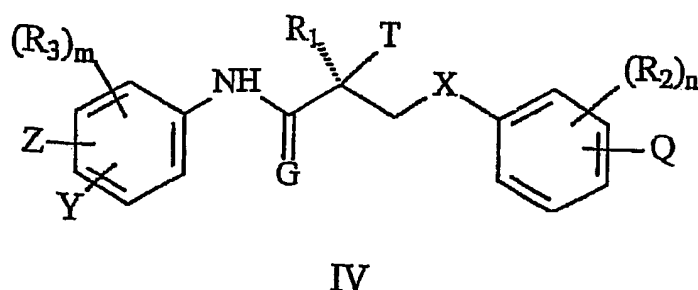
在一个具体实施方案中, 该 SARM 化合物为其中 X 为 O 的通式III化合物。在另一具体实施方案中, 该 SARM 化合物为其中 G 为 O 的通

式III化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 T 为 OH 的通式 I 化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 R_1 为 CH_3 的通式III化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Z 为 NO_2 的通式III化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Z 为 CN 的通式III化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Y 为 CF_3 的通式III化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Q_1 为 $NHCOCH_3$ 的通式III化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Q_1 为 F 的通式III化合物。

取代基 Z 和 Y 可在该取代基所在环(以下称为“A 环”)的任意位置。在一个具体实施方案中,取代基 Z 处于 A 环的对位。在另一具体实施方案中,取代基 Y 处于 A 环的间位。在另一具体实施方案中,取代基 Z 处于 A 环的对位且取代基 Y 处于 A 环的间位。

取代基 Q_1 和 Q_2 可在该取代基所在环(以下称为“B 环”)的任意位置。在一个具体实施方案中,取代基 Q_1 处于 B 环的对位。在另一具体实施方案中,取代基 Q_2 为 H。在另一具体实施方案中,取代基 Q_1 处于 B 环的对位且取代基 Q_2 为 H。在另一具体实施方案中,取代基 Q_1 为 $NHCOCH_3$ 并处于 B 环的对位且取代基 Q_2 为 H。

在另一具体实施方案中,可有效用于治疗、预防、压制、抑制或减少 ADAM 相关疾病发病率的 SARM 化合物为通式IV结构所代表的化合物:



其中:

X 为键、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR;

G 为 O 或 S;

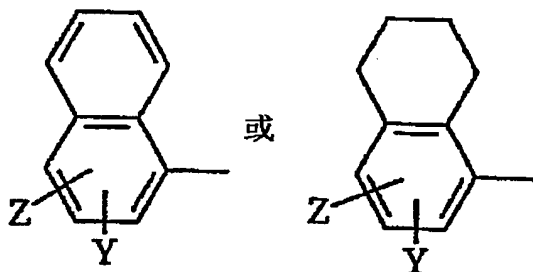
T 为 OH、OR、 -NHCOCH_3 或 NHCOR ;

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

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

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

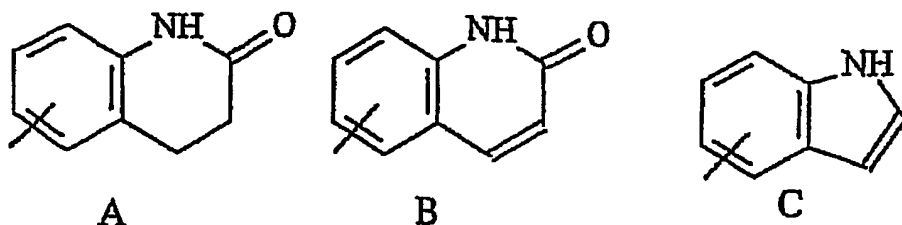
R_3 为 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 SnR_3 , 或 R_3 与其所连的苯环一同形成以下结构所代表的稠环系统:



Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR;

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN、或 SnR_3 ;

Q 为 H、烷基、F、Cl、Br、I、 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、NCS、SCN、NCO、OCN; 或 Q 与其所连的苯环一同形成结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统:



n 为 1-4 的整数; 以及

m 为 1-3 的整数。

在一个具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式IV化合物的类似物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式IV化合物的衍生物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式IV化合物的异构体。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式IV化合物的代谢物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式IV化合物的药理学可接受的盐。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式IV化合物的药物制品。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式IV化合物的水合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式IV化合物的 N-氧化物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式IV化合物的晶体。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式IV化合物的多晶形物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式IV化合物的前药。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式IV化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药理学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶形物或前药的任意组合。

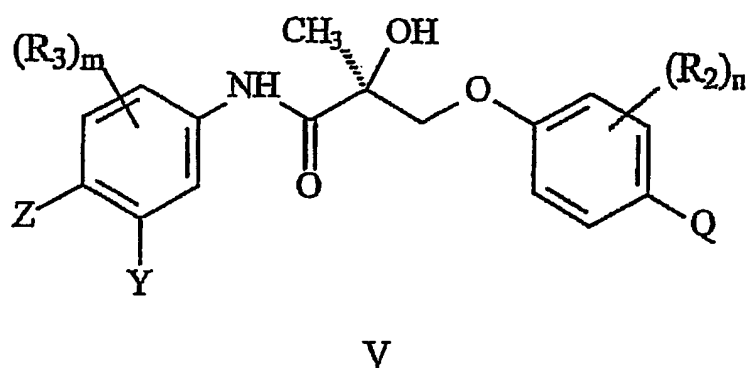
在一个具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 X 为 O 的通式IV化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 G 为 O 的通式IV化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Z 为 NO₂ 的通式IV化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Z 为 CN 的通式IV化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Y 为 CF₃ 的通式IV化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Q 为 NHCOCH₃ 的通式IV化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Q 为 F 的通式IV化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 T 为 OH 的通式IV化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 R₁ 为 CH₃ 的通式IV化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Q 为 F 且 R₂ 为 CH₃ 的通式IV化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Q 为 F 且 R₂ 为 Cl 的通式IV化合物。

取代基 Z、Y 和 R₃ 可在该取代基所在环（以下称为“A 环”）的任意位置。在一个具体实施方案中，取代基 Z 处于 A 环的对位。在另一具体实施方案中，取代基 Y 处于 A 环的间位。在另一具体实施方案中，取代基 Z 处于 A 环的对位且取代基 Y 处于 A 环的间位。

取代基 Q 和 R₂ 可在该取代基所在环（以下称为“B 环”）的任意位置。在一个具体实施方案中，取代基 Q 处于 B 环的对位。在另一具体实施方案中，取代基 Q 处于 B 环的对位。在另一具体实施方案中，取代基 Q 为 NHCOCH₃ 且处于 B 环的对位。

此处认为，当整数 n 和 m 大于 1 时，取代基 R₂ 和 R₃ 不局限于一个特定的取代基，且可为上述取代基的任意组合。

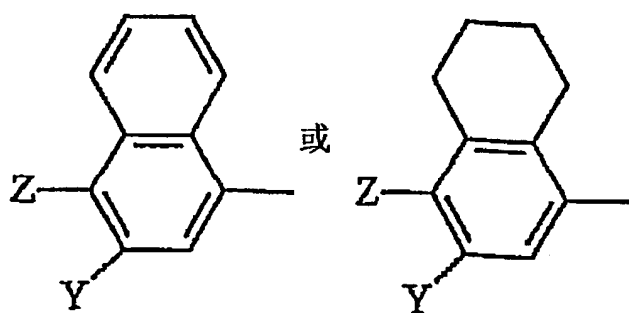
在另一具体实施方案中，可有效用于治疗、预防、压制、抑制或减少 ADAM 相关疾病发病率的 SARM 化合物为通式 V 结构所代表的化合物：



其中：

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

R₃ 为 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃、SnR₃，或 R₃ 与其所连的苯环一同形成以下结构所代表的稠环系统：

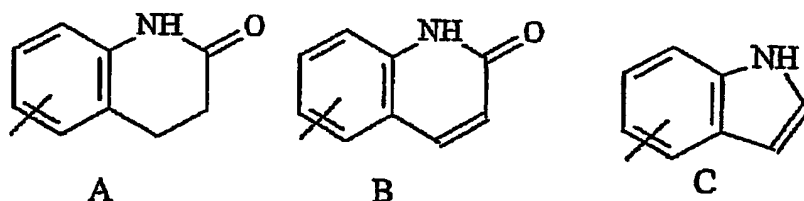


R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或 OH；

Z 为 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 为 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN、或 SnR_3 ；

Q 为 H、烷基、F、Cl、Br、I、 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、NCS、SCN、NCO、OCN；或 Q 与其所连的苯环一同为结构 A、B 或 C 所代表的稠环系统：



n 是 1-4 的整数；以及

m 是 1-3 的整数。

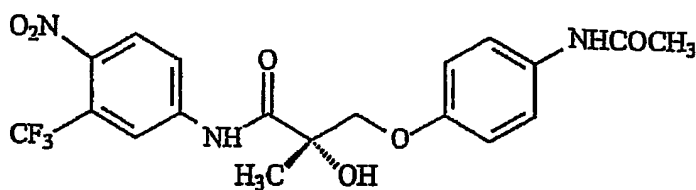
在一个具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 V 化合物的类似物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 V 化合物的衍生物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 V 化合物的异构体。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 V 化合物的代谢物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 V 化合物的药理学可接受的盐。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 V 化合物的药物制品。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式 V 化合物的水合物。在

另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 V 化合物的 N-氧化物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 V 化合物的晶体。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 V 化合物的多晶形物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 V 化合物的前药。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式 V 化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶形物或前药的任意组合。

在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Z 为 NO_2 的通式 V 化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Z 为 CN 的通式 V 化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Y 为 CF_3 的通式 V 化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Q 为 NHCOCH_3 的通式 V 化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Q 为 F 的通式 V 化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Q 为 F 且 R_2 为 CH_3 的通式 V 化合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为其中 Q 为 F 且 R_2 为 Cl 的通式 V 化合物。

如上述对化合物 IV 的讨论,取代基 Z、Y 和 R_3 可在 A 环的任意位置,且取代基 Q 和 R_2 可在 B 环的任意位置。此外,如上所述,当整数 n 和 m 大于 1 时,取代基 R_2 和 R_3 不局限于一个特定的取代基,且可为上述取代基的任意组合。

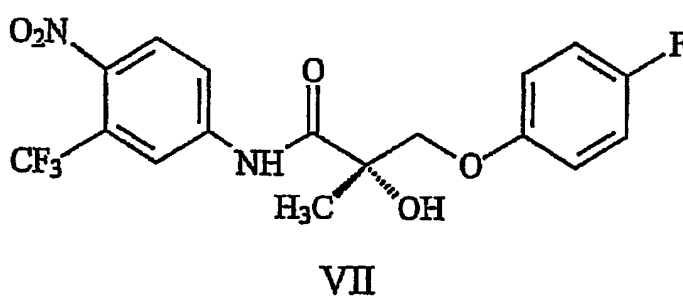
在另一具体实施方案中,可有效用于治疗、预防、压制、抑制或减少 ADAM 相关疾病发病率的 SARM 化合物为通式 VI 结构所代表的化合物:



VI

在一个具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VI化合物的类似物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VI化合物的衍生物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VI化合物的异构体。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VI化合物的代谢物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VI化合物的药物学可接受的盐。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VI化合物的药物制品。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VI化合物的水合物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VI化合物的 N-氧化物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VI化合物的晶体。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VI化合物的多晶形物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VI化合物的前药。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VI化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶形物或前药的任意组合。

在另一具体实施方案中,可有效用于治疗、预防、压制、抑制或减少 ADAM 相关疾病发病率的 SARM 化合物为通式VII结构所代表的化合物:



在一个具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VII化合物的类似物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VII化合物的衍生物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VII化合物的异构体。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VII化合物的代谢物。在另一具体实施方案中,该 SARM 化合物为通式VII化合物的药物学可接受的盐。

在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式VII化合物的药物制品。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式VII化合物的水合物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式VII化合物的 N-氧化物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式VII化合物的晶体。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式VII化合物的多晶形物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式VII化合物的前药。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物为通式VII化合物的类似物、衍生物、代谢物、异构体、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、晶体、多晶形物或前药的任意组合。

取代基 R 于此定义为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或羟基(OH)。

“烷基”指饱和脂肪烃，包括直链、支链及环状烷基。在一个具体实施方案中，该烷基含 1-12 个碳。在另一具体实施方案中，该烷基含 1-7 个碳。在另一具体实施方案中，该烷基含 1-6 个碳。在另一具体实施方案中，该烷基含 1-4 个碳。该烷基可为未取代或被一个或多个选自卤素（如 F、Cl、Br、I）、羟基、烷氧基羰基、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、硫代基及硫代烷基。

“卤代烷基”是指被一个或更多如 F、Cl、Br 或 I 的卤素原子取代的如上定义的烷基。“卤素”是指元素周期表第VII主族的元素，如 F、Cl、Br 或 I。

“芳基”指含有至少一个碳环芳香基或杂环芳香基的芳香基团，该碳环芳香基或杂环芳香基可为未取代或被一个或多个选自卤素（如 F、Cl、Br、I）、卤代烷基、羟基、烷氧基羰基、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、硫代基及硫代烷基的基团取代。芳基环的非限制性实例为苯基、萘基、吡喃基、吡咯基、

吡嗪基、嘧啶基、吡唑基、吡啶基、呋喃基、苯硫基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基等。

“羟基”是指 OH 基。“烯基”是指含有至少一个碳碳双键的基团。

“芳烷基”是指结合到芳基上的烷基，其中烷基和芳基如上定义。芳烷基的一个实例为苄基。

此处认为，本发明涉及 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体、或其组合的应用。在一个具体实施方案中，本发明涉及 SARM 化合物的类似物的应用。在另一具体实施方案中，本发明涉及 SARM 化合物的衍生物的应用。在另一具体实施方案中，本发明涉及 SARM 化合物的异构体的应用。在另一具体实施方案中，本发明涉及 SARM 化合物的代谢物的应用。在另一具体实施方案中，本发明涉及 SARM 化合物的药物学可接受的盐的应用。在另一具体实施方案中，本发明涉及 SARM 化合物的药物制品的应用。在另一具体实施方案中，本发明涉及 SARM 化合物的水合物的应用。在另一具体实施方案中，本发明涉及 SARM 化合物的 N-氧化物的应用。在另一具体实施方案中，本发明涉及 SARM 化合物的前药的应用。在另一具体实施方案中，本发明涉及 SARM 化合物的多晶形物的应用。在另一具体实施方案中，本发明涉及 SARM 化合物的晶体的应用。在另一具体实施方案中，本发明涉及本发明 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、或 N-氧化物、前药、多晶形物、或晶体的任意组合的应用。

如此处所定义，术语“异构体”包括但不限于光学异构体及类似物、结构异构体及类似物、构象异构体及类似物等。

在一个具体实施方案中，本发明涵盖 SARM 化合物的多种光学异构体的应用。本领域技术人员应意识到，本发明的 SARM 化合物包含至少一个手性中心。因此，用于本发明方法的 SARM 化合物可以光学活性或

外消旋的形式存在或被分离。有些化合物也可显示多晶形现象。应理解，本发明涵盖如此处所述可用于治疗肥胖症和相关疾病的任意外消旋、光学活性、多晶形、或立体异构形式、或它们的混合物。在一个具体实施方案中，该 SARM 化合物是纯(R)-异构体。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物是纯(S)-异构体。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物是(R)和(S)-异构体的混合物。在另一具体实施方案中，该 SARM 化合物是包含等量的(R)和(S)-异构体的外消旋混合物。如何制备光学活性形式为本领域技术人员所熟知(例如通过以重结晶技术来拆分外消旋形式、通过由具光学活性的起始原料合成、通过手性合成、或以手性固定相通过色谱分离)。

本发明包括氨基取代的化合物与有机酸或无机酸如柠檬酸和盐酸所形成的药理学可接受的盐。本发明也包括此处所述化合物的氨基取代基的 N-氧化物。也可通过以无机碱例如氢氧化钠处理酚类化合物而制备药理学可接受的盐。同样，酚类化合物的酯可由脂肪族和芳香族羧酸如乙酸及安息香酸的酯来制备。

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

本发明还包括该 SARM 化合物的代谢物。术语“代谢物”是指通过代谢或代谢过程由另一物质产生的所有物质。

本发明还包括该 SARM 化合物的药物制品。如于此所定义，术语“药物制品”是指适于药用的组合物(药物组合物)。

本发明还包括该 SARM 化合物的前药。术语“前药”是指一种在体内能通过诸如水解、酯化、脱酯化、活化、成盐等反应转化为生物活性药物的物质。

本发明还包括该 SARM 化合物的晶体。并且，本发明提供该 SARM

化合物的多晶形物。术语“晶体”是指一种晶体状的物质。术语“多晶形物”是指物质的具有如 X-射线衍射、红外光谱、熔点等特殊物理性质的特殊晶体状态。

选择性雄激素受体调节剂化合物的生物活性

选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物是一种新型的雄激素受体靶向剂 (ARTA)，其先前已被证明可用于：a) 男性避孕；b) 治疗各种与激素相关的疾病，例如与老年男性雄激素缺乏 (ADAM) 相关的疾病如疲劳、抑郁症、性欲减退、性功能障碍、勃起功能障碍、性腺机能减退、骨质疏松症、毛发脱落、贫血、肥胖症、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、良性前列腺增生、认知和情绪变化和前列腺癌；c) 治疗与女性雄激素缺乏 (ADIF) 相关的疾病，例如性功能障碍、性欲减退、性腺机能减退、少肌症、骨质减少、骨质疏松症、认知和情绪变化、抑郁症、贫血、毛发脱落、肥胖症、子宫内膜异位、乳腺癌、子宫癌和卵巢癌；d) 治疗和 / 或预防急性和 / 或慢性肌肉消耗病 (muscular wasting condition)；e) 预防和 / 或治疗干眼病；f) 口服雄激素替代疗法；g) 降低前列腺癌的发病率、阻止前列腺癌继续发展或引起前列腺癌的消退；和 / 或 h) 诱导癌细胞凋亡。

此处认为，本发明的 SARM 化合物可用于治疗、预防、压制、抑制或减少男性患者中老年男性雄激素缺乏 (ADAM) 相关疾病的发病率。如此处所定义，在一个具体实施方案中，该男性患者是老年男性患者。

在一个具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病是性功能障碍。在另一具体实施方案中，该 ADAM-相关疾病为性欲减退。此处所用的术语“性欲”是指性需求。

在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为勃起功能障碍。此处所用的术语“勃起”是指勃起的能力。勃起组织为一种能极度膨大并因所包含的众多血管的膨胀而变得坚硬的组织。

在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为性腺机能减退。“性腺机能减退”源自或特征为伴随有生长及性发育迟滞的性腺机能活动异常减退的疾病。

在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为少肌症。在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为骨质减少。“骨质减少”是指骨钙化或骨密度下降。该术语涵盖所有患有这种疾病的骨骼系统。

在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为骨质疏松症。“骨质疏松症”是指因钙和骨蛋白流失引起骨量的减少而出现的骨骼稀疏。骨质疏松症容易使人骨折，且该骨折通常难以愈合或愈合不良。未经检查的骨质疏松症可导致体位改变、体格异常和活动性下降。

在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为良性前列腺增生。BPH 为前列腺的非恶性增大，它是在所有内部器官中发现的最普遍的非恶性增生异常以及成年男性发病率的主要原因。BPH 的患病率在年龄为 50 岁以上的男人中大于 75%，80—90 岁时则达到 88%。BPH 经常导致对穿过前列腺的尿道部分（前列腺尿道）逐步挤压。这导致患者经常因膀胱排空不完全而急需排尿。尿液流出受阻还能导致广义的尿失控，包括有尿意时开始排尿困难、以及因不能膀胱排空而导致的阻止尿流困难，其为一种称作溢出性尿失禁且能导致尿路梗阻及排尿困难的疾病。

在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病与认知和情绪变化有关，术语“认知”是指认识的过程，尤其是指了解、认识、思考、学习和判断的过程。认知涉及心理学、语言学、计算机科学、神经科学、数学、个体生态学和哲学领域。术语“情绪”是指心情或精神状态。此处认为，变化是指所有认知和 / 或情绪的积极或消极改变。

在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为抑郁症，术语“抑郁症”是指涉及身体、情绪和思维，并影响人的饮食、睡眠和感受自我以及对事物进行思考的方式的一种疾病。抑郁症的体征和症状包括对活动丧失兴趣、缺乏食欲或吃得过饱、缺乏情绪表达、空虚、绝望、悲观、内

疾或无助、社交退缩、疲劳、睡眠障碍、注意力难以集中、记忆困难、决策困难、烦躁不安、易怒、头痛、消化不良或慢性疼痛。

在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为毛发脱落，术语“毛发脱落”在医学上称为脱发，是指秃发如特别常见的雄性秃（male-pattern baldness）。秃发通常始于头皮上小块头发脱落，有时发展为彻底秃发甚至脱去体毛。毛发脱落对男性和女性皆有影响。

在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为贫血，“贫血”是指血液中红细胞低于正常数或血红蛋白低于正常量的疾病。血液的载氧能力因而下降。患有贫血的人们易于感觉劳累和疲劳、面色苍白、发展为心悸和经常性气短。贫血由四种基本因素引起：a)出血（流血）；和 b)溶血（红细胞过度破坏）；c)红细胞生成不足；以及 d)正常血红蛋白不足。贫血有多种形式，包括再生障碍性贫血、苯中毒、范科尼贫血、新生儿溶血病、遗传性球形红细胞增多症、缺铁性贫血、骨质疏松症、恶性贫血、镰状细胞贫血病、地中海贫血、骨髓发育异常综合征和各种骨髓疾病。此处认为，本发明的 SARM 化合物可有效用于预防和 / 或治疗任何一种或更多种上述类型的贫血。

在另一具体实施方案中，该 ADAM 相关疾病为肥胖症，“肥胖症”是指远远高于其正常体重的状态。通常，某人体重若大于其理想体重的 20% 则被认为是肥胖。美国国立卫生院 (National Institute of Health) (NIH) 将肥胖症更精确地定义为体重指数 (BMI) 大于或等于 30。肥胖症通常为多因素的，其基于遗传性和行为性因素。肥胖症引起的超重为身体不适的重要原因。它增加了产生诸多疾病的危险，包括：II 型糖尿病（成年型）、高血压（血压过高）、中风（脑血管意外或 CVA）、心脏病发作（心肌梗塞或 MI）、心力衰竭（充血性心力衰竭）、癌症（一定形式的癌如前列腺癌、结肠和直肠癌）、胆结石和胆囊疾病（胆囊炎）、痛风和痛风性关节炎，膝、髌和腰部骨关节炎（变性关节病）、睡眠呼吸暂停（睡眠时不能正常呼吸，低血氧）、匹克威克综合征（肥胖、脸红、肺换气不足和

嗜睡)。此处认为,术语“肥胖症”包括任意上述与肥胖症相关的状态和疾病。因此,本发明的 SARM 化合物可用于预防和 / 或治疗肥胖症以及任意一种或更多种与肥胖症相关的上述状态和疾病。

在另一具体实施方案中,该 ADAM 相关疾病为前列腺癌。前列腺癌是美国男性中出现最频繁的一种癌,每年诊断出几十万新病例。据发现,60%以上新诊断出的前列腺癌为病理学晚期,无法治愈且预后令人沮丧。有三分之一年龄 50 岁以上的男性患有前列腺潜伏癌,它可激活为能威胁生命的前列腺临床癌。据发现,前列腺潜伏癌发病率在从 50 多岁(5.3-14%)到 90 多岁(40-80%)每十年都有显著的增加。在不同文化、民族和种族间,患有前列腺潜伏癌的人数相同,而临床型迅速发展的癌症的发病率却显著不同。这表明环境因素对激活前列腺潜伏癌具有一定作用。

在一个具体实施方案中,给药本发明 SARM 化合物的男性患者为老年男性患者。正如此处所定义,术语“老化(aging)”是指变老的过程。在一个具体实施方案中,该老年男性为 40 岁以上的男性。在另一具体实施方案中,该老年男性为 45 岁以上的男性。在另一具体实施方案中,该老年男性为 45 岁以上的男性。在另一具体实施方案中,该老年男性为 50 岁以上的男性。在另一具体实施方案中,该老年男性为 55 岁以上的男性。在另一具体实施方案中,该老年男性为 60 岁以上的男性。在另一具体实施方案中,该老年男性为 65 岁以上的男性。在另一具体实施方案中,该老年男性为 70 岁以上的男性。在另一具体实施方案中,该老年男性为 75 岁以上的男性。

此处认为,本发明的 SARM 化合物可有效用于治疗或预防不同的 ADAM 相关疾病,并根据其生物活性可分为不同的子类。例如,若干 SARM 化合物对肌肉和骨骼具有激动作用。另外的 SARM 化合物对肌肉或骨骼无效。其他 SARM 化合物可对前列腺无效或具有拮抗作用。其他一些 SARM 化合物可透过中枢神经系统(CNS)。其他一些 SARM 化合

物不能透过中枢神经系统（CNS）。

如图 1 和图 2 所示：一种子类的 SARM 化合物对肌肉和骨骼无效，且对前列腺具中性或拮抗作用。在该子类中，那些不透过 CNS 的 SARM 化合物可有效用于治疗或预防良性前列腺增生（BPH）。那些能透过 CNS 的 SARM 化合物可有效用于治疗或预防性功能障碍。

此外，如图 1 和图 2 所示，另一子类的 SARM 化合物对肌肉和骨骼具有激动作用，且对前列腺具中性或拮抗作用。在该子类中，那些不透过 CNS 的 SARM 化合物可有效用于治疗或预防少肌症和骨质减少。那些能透过 CNS 的 SARM 化合物可有效用于治疗或预防性腺机能减退、性功能障碍、少肌症和骨质减少。

本发明的 SARM 化合物是一种新型的雄激素受体靶向剂（ARTA），其对雄激素受体显示激动或拮抗以及非甾体配体合成代谢活性。该药物定义了一小类新的化合物——选择性雄激素受体调节剂（SARM）。

雄激素受体（AR）为配体激活的转录调节蛋白，其能够通过其活性以内源性雄激素（男性激素）介导男性性发育及性功能的诱导。该雄性激素是由睾丸和肾上腺皮质在体内产生的甾体类化合物。雄性甾体类化合物在许多生理过程中起着重要的作用，包括产生和维持雄性征如肌肉和骨量、前列腺生长、精子发生和雄性体毛型式。（Matsumoto, *Endocrinol. Met. Clin. N. Am.* 23:857-75（1994））。内源性甾体雄激素包括睾酮和二氢睾酮（“DHT”）。其它的甾体雄激素包括睾酮的酯如环戊丙酸酯、丙酸酯、苯丙酸酯、环戊丙酸酯、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-去甲睾酮（“MENT”）以及其乙酸酯（Sundaram 等, “7 α -Methyl-nortestosterone (MENT): The Optimal Androgen For Male contraception,” *Ann. Med.*, 25: 199- 205（1993）（“Sundaram”））

此处认为，本发明提供一类为选择性雄激素受体调节剂（SARM）的化合物。这些可有效用于预防和治疗 ADAM-相关疾病的化合物可分为雄激素受体激动剂（AR 激动剂）、部分激动剂或雄激素受体拮抗剂（AR

拮抗剂)。

受体激动剂是能结合受体并激活它们的物质。受体部分激动剂是能结合受体并部分激活它们的物质。受体拮抗剂是能结合受体并使其灭活的物质。正如此处所示, 本发明的 SARM 化合物具有组织选择性作用, 其中, 某一药物根据组织不同可以是激动剂、部分激动剂和 / 或拮抗剂。例如, 该 SARM 化合物可刺激肌肉组织同时却抑制前列腺组织。在一个具体实施方案中, 可有效用于治疗 and 预防 ADAM-相关疾病的 SARM 化合物为 AR 激动剂, 且因此可有效用于结合并激活 AR。在另一具体实施方案中, 可有效用于治疗 and 预防 ADAM-相关疾病的 SARM 化合物为 AR 拮抗剂, 且因此可有效用于结合并灭活 AR。用于确定本发明的化合物是否为 AR 激动剂或拮抗剂的试验为本领域的技术人员所熟知。例如, 可通过称量如前列腺和精囊的重量监控该 SARM 化合物维持和 / 或刺激这些含 AR 的组织的能力, 从而确定 AR 的激动活性。可通过监控 SARM 化合物抑制含 AR 组织发育的能力从而确定 AR 的拮抗活性。

在另一具体实施方案中, 本发明的 SARM 化合物可分为部分 AR 激动剂 / 拮抗剂。这些 SARM 化合物在某些组织中为 AR 激动剂, 可引起 AR 应答基因的转录增加 (肌肉合成代谢作用)。在其他组织中, 这些化合物作为睾酮 / DHF 与 AR 结合的竞争性抑制剂用于预防内源性雄激素的激动作用。

本发明的 SARM 化合物能够可逆或不可逆地结合至雄激素受体。在一个具体实施方案中, 该 SARM 化合物可逆地结合至雄激素受体。在另一具体实施方案中, 该 SARM 化合物不可逆地结合至雄激素受体。本发明的化合物可包含能使雄激素受体烷基化 (即形成共价键) 的功能性基团 (亲和标记)。这样, 在这种情况下, 该化合物不可逆地结合到受体上并从而不能被甾体类化合物如内源性配体 DHT 和睾酮取代。

药物组合物

在一个具体实施方案中，本发明的治疗方法包括给药包含该 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药物学可接受的盐、药物制品、水合物、N-氧化物、前药、多晶形物、晶体或其任意组合以及药物学可接受的载体的药物制剂。

本发明所使用的“药物组合物”是指包含“有效量”的活性成分即 SARM 化合物以及药物学可接受的载体和稀释剂的组合物。

本发明所使用的“有效量”是指对给定疾病及给药方案而言能达到治疗效果的数量。本发明所使用的 SARM 化合物的“有效量”的范围为 1-500mg / 天。在一个具体实施方案中，该剂量的范围为 1-100mg/天。在另一具体实施方案中，该剂量的范围为 100-500mg/天。在另一具体实施方案中，该剂量的范围为 45-60mg/天。在另一具体实施方案中，该剂量的范围为 15-25mg/天。在另一具体实施方案中，该剂量的范围为 55-65mg/天。在另一具体实施方案中，该剂量的范围为 45-60mg/天。该 SARM 化合物可以包括每日剂量总量的单一剂量形式每天给药，或以多剂量如每天两次或每天三次形式每天给药。该 SARM 化合物也可以间断给药，例如每隔一天、一周三天、一周四天、一周五天等。

本发明所使用的术语“治疗”包括预防性以及疾病的 remittive 性治疗。本发明所使用的术语“减少”、“压制”和“抑制”具有其常见的减轻或减少的含义。本发明所使用的术语“促进”为其常见的提高等级的意思。本发明使用的术语“提高”为其常见的增加的意思。本发明使用的术语“发展”意思是范围或严重程度增加、发展、增长或变得更糟糕。

本发明使用的术语“给药”是指使受试者与本发明的 SARM 化合物接触。本发明所使用的给药可在体外即试管内或体内即细胞内或活体器官的组织如人中实施。在一个具体实施方案中，本发明涵盖向受试者给药本发明的化合物。在一个具体实施方案中，该受试者为哺乳动物。在另一具体实施方案中，该受试者为人类。

包含 SARM 药物的药物组合物可通过本领域技术人员熟知的任意方法向受试者给药，如：胃肠道外给药、癌旁给药（paracancerally）、透粘膜给药、透皮给药、肌肉内给药、静脉内给药、皮内给药、皮下给药、腹膜内给药、心室内给药、颅内给药、阴道内给药或肿瘤内给药。

在一个具体实施方案中，该药物组合物为口服给药，并因此配制为适于口服给药的剂型，即固体或液体制剂。适当的固体口服剂型包括片剂、胶囊、丸剂、颗粒剂、微型片剂等。适当的液体口服剂型包括溶液、混悬液、分散剂、乳剂、油剂等。在本发明的一个具体实施方案中，该 SARM 化合物配制为胶囊剂型。根据该具体实施方案，本发明的组合物除 SARM 活性化合物以及惰性载体或稀释剂外还包含硬明胶胶囊。

此外，在另一具体实施方案中，该药物组合物通过液体制剂的静脉内、动脉内或肌肉内注射给药。适当的液体剂型包括溶液剂、混悬剂、分散剂、乳剂、油剂等。在一个具体实施方案中，该药物组合物为静脉内给药，并因此配制为适于静脉内给药的剂型。在另一具体实施方案中，该药物组合物为动脉内给药，并因此配制为适于动脉内给药的剂型。在另一具体实施方案中，该药物组合物为肌肉内给药，并因此配制为适于肌肉内给药的剂型。

此外，在另一具体实施方案中，该药物组合物为体表局部给药，并因此配制为适于局部给药的剂型。适当的局部用剂型包括凝胶剂、软膏、乳膏、洗液、滴剂等。对于局部给药而言，该 SARM 药物或其生理学上可耐受的衍生物如盐类、酯类、N-氧化物类等可以含有或不含药物载体的药理学可接受的稀释剂中的溶液、混悬液或乳剂的形式制备并施用。

此外，在另一具体实施方案中，该药物组合物以栓剂给药，如直肠栓剂或尿道栓剂。此外，在另一具体实施方案中，该药物组合物通过皮下埋植微型片剂给药。在另一具体实施方案中，该微型片剂能在一段较长的时间内控释 SARM 药物。

在另一具体实施方案中，该活性化合物能在囊中传递，尤其是在脂

质体中（参看 Langer, Science 249:1527-1533(1990); Treat 等, in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Filder (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; 出处同上）。

本发明使用的“药物学可接受的载体和稀释剂”为本领域技术人员所熟知。该载体或稀释剂对固体剂型而言可为固体载体或稀释剂、对液体剂型而言可为液体载体或稀释剂，或它们的混合物。

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

对于液体剂型而言，药物学可接受的载体可以为水溶液或非水溶液、混悬液、乳剂或油剂。非水溶剂的实例为丙二醇、聚乙二醇和可注射的有机酯如油酸乙酯。含水载体包括水、乙醇 / 水溶液、乳液或混悬液，包括盐水和缓冲介质。油的实例为石油、动物油、植物油或合成油，如花生油、大豆油、矿物油、橄榄油、葵花油和鱼肝油。

胃肠道外载体（就皮下、静脉内、动脉内或肌肉内注射而言）包括氯化钠溶液、林格氏葡萄糖、葡萄糖和氯化钠、乳酸化林格氏及不挥发性油。静脉内载体包括流体和营养补充剂、电解质补充剂如那些基于林格氏葡萄糖的载体等。实例为含有或不含表面活性剂以及其他药物学可接受的佐剂的无菌液体如水和油。通常，水、盐水、含水葡萄糖和相关的糖溶液，以及二醇类如丙二醇或聚乙二醇为优选的液体载体，尤其是就可注射溶液而言。油的实例为石油、动物油、植物油或合成油，如花生油、大豆油、矿物油、橄榄油、葵花油和鱼肝油。

另外，该组合物还可包括粘合剂（如阿拉伯胶、玉米淀粉、明胶、卡波姆、乙基纤维素、瓜尔胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮）、崩解剂（如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸、二氧化硅、交联羧

甲纤维素钠、交联聚维酮、瓜尔胶、羧甲淀粉钠)、不同 PH 和离子强度的缓冲液(如 Tris-HCl、醋酸盐、磷酸盐)、添加剂如防止吸附至表面的白蛋白或明胶、清洁剂(如吐温 20、吐温 80、Pluronic F68、胆酸盐)、蛋白酶抑制剂、表面活性剂(如月桂基硫酸钠)、渗透促进剂、增溶剂(如:甘油、聚乙二醇)、抗氧化剂(如维生素 C、焦亚硫酸钠、丁羟茴醚)、稳定剂(如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、增稠剂(如卡波姆、胶态二氧化硅、乙基纤维素、瓜尔胶)、甜味剂(如阿司帕坦、柠檬酸)、防腐剂(如硫柳汞、苯甲醇、对羟基苯甲酸酯类)、润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁、聚乙二醇、月桂基硫酸钠)、助流剂(如胶态二氧化硅)、增塑剂(如邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯)、乳化剂(如卡波姆、羟丙基纤维素、月桂基硫酸钠)、聚合包衣材料(如泊洛沙姆或 poloxamines)、包衣及成膜材料(如乙基纤维素、丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯)和 / 或佐剂。

在一个具体实施方案中, 此处提供的药物组合物为控释组合物, 即其中 SARM 化合物在给药之后一定时间段期间释放的组合物。控释或缓释组合物包括亲脂性储库(如脂肪酸、蜡类、油类)中的剂型。在另一具体实施方案中, 该组合物为速释组合物, 即其中所有 SARM 化合物在给药后立即释放的组合物。

在另一具体实施方案中, 该药物组合物可于控释系统内传递。例如, 该药物可以静脉输注、可植入渗透泵、透皮贴片、脂质体或其它给药方式给药。在一个具体实施方案中, 可使用泵(参看 Langer, *supra*; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201(1987); Buchwald 等, *Surgery* 88: 507(1980); Saudek 等, *N. Engl. J. Med.* 321:574(1989))。在另一具体实施方案中, 可使用聚合材料。在另一具体实施方案中, 可将该控释系统置于靠近给药靶向处如大脑, 这样便只需部分全身剂量(参看如 Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, pp. 115-138

(1984))。Langer 在综述中讨论了其它的控释系统 (Science 249: 1527-1533 (1990))。

该组合物还可包括将活性物质结合到聚合物如聚乳酸、聚乙醇酸、水凝胶等的颗粒制剂之中或之上，或结合到脂质体、微乳、微团、单层或多层囊、红细胞影或球形体之上。该组合物可影响物理状态、溶解度、稳定性、体内释放速率以及体内清除速率。

本发明还包括以聚合物（如泊洛沙姆或 poloxamines）包衣的颗粒组合物，以及结合到抗体以对抗组织特异性受体、配体或抗原的化合物或结合到组织特异性受体的配体上的化合物。

本发明还包括通过以水溶性聚合物如聚乙二醇、聚乙二醇与聚丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或聚脯氨酸共价结合改性的化合物。已知该改性化合物经静脉注射后在血液中的半衰期显著大于相应的未改性化合物的半衰期 (Abuchowski 等, 1981, Newmark 等, 1982; 以及 Katre 等, 1987)。这种改性还可增加化合物在水溶液中的溶解度、消除聚集现象、提高该化合物的物理及化学稳定性、以及大大减少该化合物的免疫原性和反应性。结果，可通过将该聚合物-化合物的加成物以低于未修饰的化合物的频率或剂量给药而达到所需的体内生物活性。

包含活性成分的药物组合物的制备为本领域所熟知，例如可通过混合、制粒或成片工艺。该活性治疗成分经常与药物学可接受且与活性成分相容的赋形剂相混合。对于口服给药而言，该 SARM 药物或其生理学上可耐受的衍生物如盐、酯、N-氧化物等与口服给药惯用的添加剂如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂相混合，并通过常规的方法转化为适于给药的剂型如片剂、包衣片剂、硬或软明胶胶囊，水、醇或油溶液。对于胃肠道外给药而言，该 SARM 药物或其生理学上可耐受的衍生物如盐、酯、N-氧化物等在需要时可以与此处惯用且适宜的物质如增溶剂等一同转化

为溶液剂、混悬剂或乳剂。

活性成分可以配制成中和的药物学可接受的盐形式的组合物。药物学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），该盐由无机酸如盐酸或磷酸，或有机酸如醋酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等形成。由游离羧基形成的盐也可以由无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁以及有机碱如异丙胺、三甲胺、2-乙胺乙醇、组氨酸、普鲁卡因等衍生而成。

对于医药用途而言，该 SARM 化合物的盐为药物学可接受的盐。然而，其它的盐类也可用于本发明化合物或其药物学可接受的盐的制备。本发明化合物适当的药物学可接受的盐包括加酸成盐，其可通过将本发明化合物的溶液与药物学可接受的酸的溶液混合而成。该药物学可接受的酸例如可为盐酸、硫酸、甲磺酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、草酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、或磷酸。

在一个具体实施方案中，本发明的方法包括将 SARM 化合物作为单一的有效成分给药。然而，本发明的范围还涵盖包括以该 SARM 化合物与一种或更多种治疗药物联合给药的治疗和 / 或预防如上所述 ADAM 相关疾病的方法。这些药物包括但不限于 LHRH 类似物、可逆性抗雄激素物质、抗雌激素物质、抗癌药、5- α 还原酶抑制剂、芳香酶抑制剂、孕酮或通过其它核激素受体起作用的药物。

因此，在一个具体实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节剂化合物以及 LHRH 类似物的组合及药物组合物。在另一具体实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节剂化合物以及可逆性抗雄激素物质的组合及药物组合物。在另一具体实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节剂化合物以及抗雌激素物质的组合及药物组合物。在另一具体实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节剂化合物以及抗癌药的组合及药物组合物。在另一具体实施方案中，本

发明提供包含选择性雄激素受体调节剂化合物以及 5- α 还原酶抑制剂的组合及药物组合物。在另一具体实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节剂化合物以及芳香酶抑制剂的组合及药物组合物。在另一具体实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节剂化合物以及孕酮的组合及药物组合物。在另一具体实施方案中，本发明提供包含选择性雄激素受体调节剂化合物以及通过其它核激素受体起作用的药物的组合及药物组合物。

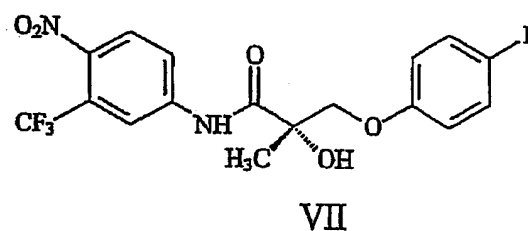
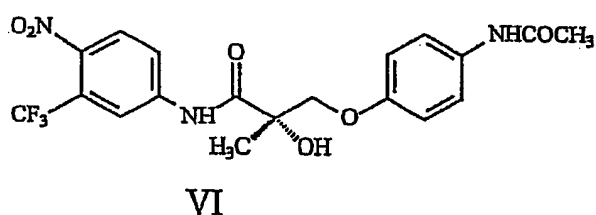
下列具体实施例是为了更充分的说明本发明的优选实施方案。然而它们决不可被认为是对本发明宽广的范围的限制。

实验内容部分

实施例 1

化合物VI与化合物VII对不同激素水平的大鼠的药理活性和组织选择性

选择性雄激素受体调节剂（SARM）具有多种潜在的治疗应用，包括雄性性腺机能减退、骨质疏松症、肌肉消耗性疾病、性欲和避孕。申请人早期的研究表明化合物VI是对阉割的雄性大鼠的强力且高效的选择性雄激素受体调节剂（SARM）。为给最终将接受该药物的大多数男性提供代表性的模型，申请人完成了一项临床前研究以比较化合物VI、化合物VII——另一种强力 SARM 与丙酸睾酮（TP）对不同激素水平的雄性大鼠的药理作用和组织选择性。用具有正常睾丸功能的雄性大鼠（即未经手术处理）测定化合物VI和化合物VII对具有正常睾酮血液水平的动物的影响。用接受单侧睾丸切除术（即手术切除一个睾丸）的雄性大鼠测定化合物VI和化合物VII对轻微雄激素耗竭的动物的影响。用接受双侧睾丸切除术（即手术切除两个睾丸）的雄性大鼠测定化合物VI和化合物VII对雄激素缺乏的动物的影响。



方法:

化合物VI和化合物VII由 Memphis, TN 的 Tennessee 大学 Dr. Duane 的实验室合成和鉴定。雄性 Sprague-Dawley 大鼠从 Harlan Biosciences (Indianapolis, IN) 处购买。将大鼠置于明/暗周期为 12 小时的环境内, 食物和水自由摄入。所有实验动物都由俄亥俄州立大学动物管理和使用委员会 (Animal Care and Use Committee) 审核批准, 并符合实验室动物管理规范 (NIH 出版, # 85-23, 1985 修订)。将体重为 187 至 214g 的未成熟雄性 Sprague-Dawley 大鼠随机分成每组 5 只动物的 9 个组。在开始给药的前一天, 通过阴囊中线切口将第 4 至 6 组和第 7 至 9 组动物分别进行睾丸单侧或双侧切除术。第 1 至 3 组未进行手术。给予动物的所有药物均为新鲜配制的在聚乙二醇 300 (PEG300) 的溶液。第 4 至 7 组单独以载体 (即 PEG300) 给药。第 3、第 6 及第 9 组动物通过植入皮下渗透泵 (2002 型, Durect Corporation, Palo Alto, CA) 给予丙酸睾酮 (TP, 0.5mg/天)。第 2、第 5 及第 8 组动物通过植入皮下渗透泵给予化合物VI或化合物VII (0.5mg/天)。给药 14 天后, 大鼠经称重、麻醉并处死。通过腹主动脉静脉穿刺收集血样。分析血浆样品中的睾酮、FSH、LH 和骨钙蛋白。睾酮浓度由 Anilytics Inc. (Gaithersburg, MD) 测定。FSH 和 LH 水平以国家激素和肽项目 (National Hormone and Peptide Program) (Dr, A F Parlow, UCLA, CA) 测定。使用可自生物医学技术公司 (Biomedical Technologies Inc.) (Stoughton, MA) 购买的骨钙蛋白 EIA 试剂盒测定血浆骨钙蛋白水平。分离腹侧前列腺、精囊与肛提肌并称重。同时从动物

体内取出渗透泵以核实泵正确运转。将所有器官的重量相对于体重标准化，并用单因素的 ANOVA 以 α 值事先设定为 $p<0.05$ 来分析组间任意的统计学显著差异。前列腺和精囊的重量作为衡量雄激素活性的指标，肛提肌的重量作为衡量合成代谢活性的指标。采用单因素的 ANOVA 以 α 值事先设定为 $p<0.05$ 在适当时对来自全血球计数和血清化学特征的参数进行统计学分析。

结果:

无论哪个给药组中，阉割大鼠的血浆睾酮水平都显著偏低（表 1）。单侧睾丸切除导致血浆睾酮浓度发生轻微的统计学不显著的降低。接受外源性 TP（0.5mg/天）的阉割雄性大鼠的血浆睾酮水平高于载体给药和化合物 VI 给药对照组。然而，在所有给药组中单侧睾丸切除的动物之间血浆睾酮水平没有显著性差异。以化合物 VI 给药则不影响未阉割、单侧睾丸切除或阉割的雄性大鼠的睾酮水平，这证明化合物 VI 在药理学相关剂量下，对内源性雄激素生成的影响很小甚至没有影响。

表 1. 不同治疗组(n = 5)中的血浆睾酮水平(ng/ml)

	对照	化合物 VI (0.5mg/ 天)	TP (0.5mg/ 天)
未阉割的	2.674 1.476	± 1.830 ± 0.510	1.482 ± 0.416
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 *†‡

* 与对照组相比 $p<0.05$.
† 与未阉割组相比 $p<0.05$.
‡ 与单侧睾丸切除组相比 $p<0.05$.

在双侧睾丸切除的动物（即阉割对照组）中血浆 FSH 和 LH 水平（表 2 和表 3）显著增加。在单侧睾丸切除的动物中血浆 FSH 水平和 LH 水平与未阉割动物相比无显著差别，这进一步证实所观测到的单侧睾丸切除

术对血浆睾酮水平或调控它的垂体激素无影响。以 TP 给药能引起阉割的雄性大鼠 FSH 和 LH 水平显著下降, 这表明 TP 能抑制垂体激素的产生。然而, 化合物VI对血浆 FSH 和 LH 水平无影响。这些数据表明化合物VI对垂体激素的产生无影响, 并因此在用于未阉割的动物时优于 TP。在未阉割或单侧睾丸切除的动物中未观测到 FSH 和 LH 水平的显著差异。

表 2. 不同给药组($n = 5$)中的血浆 FSH 水平(ng/ml)

	对照	化合物 VI (0.5mg/天)	TP (0.5mg/天)
未阉割的	13.0 ± 1.3	14.4 ± 1.7	11.4 ± 1.7
单侧 睾丸切除的	$18.0 \pm 1.9^{\dagger}$	15.2 ± 2.2	$17.2 \pm 3.3^{\dagger}$
阉割的	$68.6 \pm 6.3^{\dagger\dagger}$	$69.6 \pm 11.7^{\dagger\dagger}$	$58.0 \pm 6.9^{*\dagger\dagger}$

* 与对照组相比 $p < 0.05$.

$\dagger$ 与未阉割组相比 $p < 0.05$.

$\dagger\dagger$ 与单侧睾丸切除组相比 $p < 0.05$.

表 3. 不同给药组($n = 5$)中的血浆 LH 水平(ng/ml)

	对照	化合物 VI (0.5mg/天)	TP (0.5mg/天)
未阉割的	0.160 0.187	$\pm 0.026 \pm 0.037$	0.168 ± 0.173
单侧 睾丸切除的	0.240 0.268	$\pm 0.124 \pm 0.115$	0.124 ± 0.092
阉割的	8.704 1.709 ††	$\pm 8.644 \pm 2.799^{\dagger\dagger}$	$6.702 \pm 1.513^{\dagger\dagger}$

* 与对照组相比 $p < 0.05$.

$\dagger$ 与未阉割组相比 $p < 0.05$.

$\dagger\dagger$ 与单侧睾丸切除组相比 $p < 0.05$.

申请人还测定了单侧睾丸切除、双侧睾丸切除、TP 和化合物VI对血浆骨钙蛋白水平的影响 (表 4)。骨钙蛋白是一种能用于评价内源性骨质形成速率的特异性成骨细胞标记物。在载体给药的 (即对照) 动物中未

阉割、单侧睾丸切除和阉割动物的骨钙蛋白水平无显著差异。然而，给药化合物VI导致单侧睾丸切除和阉割动物的血浆骨钙蛋白水平显著上升。TP 对血浆骨钙蛋白水平无影响。这些数据提示化合物VI可提高雄性大鼠的骨质形成速率而对睾酮、FSH 或 LH 血浆浓度无影响。这些数据确证了我们在测定性腺切除的雄性和雌性动物骨含量和骨密度的初步研究中的发现。

表 4. 不同给药组(n = 5)中的血浆骨钙蛋白水平(ng/ml)

	对照	化合物 VI (0.5mg/ 天)	TP (0.5mg/ 天)
未阉割的	59.403 ± 13.933	55.584 ± 9.715	74.952 ± 15.399
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

* 与对照组相比 p<0.05 .
† 与未阉割组相比 p<0.05 .
‡ 与单侧睾丸切除组相比 p<0.05 .

如表 5 和图 3 所示，在未阉割动物中，化合物VI能将前列腺的大小减小至对照组动物所观测到的 79%（图 3A），而精囊（图 3B）或肛提肌（图 3C）的大小无统计学显著变化。化合物VI的药理作用和组织选择性在单侧睾丸切除的动物中更为明显（表 5 和图 4）。化合物VI将前列腺（图 4A）和精囊（图 4B）的大小分别减小至未给药的单侧睾丸切除的动物所观测到的 75%和 79%，并将肛提肌（图 4C）的大小增加至未给药的单侧睾丸切除的动物所观测到的 108%。这些结果证明化合物VI可在前列腺和精囊中充当部分激动剂，而在肛提肌中充当完全激动剂。试验中未观测到不良的药理作用。类似地，如表 5 和图 5、图 6 所示，阉割的动物亦如此。

表 5. 化合物VI与TP对未阉割、单侧睾丸切除及阉割的大鼠的雄激素活性和合成代谢活性的比较（未阉割对照的%， $n = 5$ ）

器官		对照	化合物 VI (0.5 mg/天)	TP (0.5 mg/天)
前列腺	未阉割的	100.00 ± 13.13	79.41 ± 9.32*†	97.45 ± 10.82
	单侧 -	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*†
精囊	未阉割的	100.00 ± 18.84	90.54 ± 12.10	103.95 ± 13.23
	单侧 -	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*†
肛提肌	未阉割的	100.00 ± 12.69	109.15 ± 14.68	95.61 ± 9.34
	单侧 -	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†

* 与未阉割组相比 $p < 0.05$.

† 与相同手术状态下（即未阉割、单侧切除睾丸、阉割）的TP比较 $p < 0.05$.

‡ 与相同手术状态下的对照组相比 $p < 0.05$.

表 6 中提供了化合物VII与化合物VI的雄激素活性及合成代谢活性的比较。

	器官	给药	E_{max} (未阉割对照的%)	相对 有效性	ED_{50} (mg/天)	相对 效力
雄激素	前列腺	TP	120.6 ± 13.4	1.00	0.13 ± 0.03	1.00
		Cmpd VII	14.5 ± 0.7	0.12	0.42 ± 0.04	0.31
		Cmpd VI	35.2 ± 0.4	0.29	0.43 ± 0.01	0.30
	精囊	TP	70.0 ± 18.8	1.00	0.12 ± 0.02	1.00
		Cmpd VII	12.7 ± 3.1	0.18	0.38 ± 0.26	0.32
		Cmpd VI	28.5 ± 0.8	0.40	0.55 ± 0.02	0.22
合成代谢	肛提肌	TP	104.2 ± 10.1	1.00	0.15 ± 0.03	1.00
		Cmpd VII	74.9 ± 0.4	0.72	0.44 ± 0.01	0.34
		Cmpd VI	101.0 ± 1.0	0.97	0.14 ± 0.01	1.07

结论:

在未阉割、单侧睾丸切除和阉割的雄性大鼠中，化合物VI显示出有效的和组织选择性的药理作用。化合物VI能导致未阉割及单侧睾丸切除动物的前列腺重量显著减小，且增加阉割动物前列腺重量的作用低于TP。除对未阉割的动物的精囊重量无影响外，化合物VI对精囊（另一种通常被认为是雄激素作用标记物的器官）也有类似的药理作用。给药化合物VI导致单侧睾丸切除及阉割动物的肛提肌重量显著增加。这些作用大于给药TP时所观测到的作用。这些数据证明化合物VI具有组织选择性药理作用。值得注意的是，这些作用是在FSH、LH及睾酮的血浆浓度无任何显著变化的情况下观测到的。化合物VI提高了骨钙蛋白的血浆浓度。总之，这些数据显示化合物VI在雄性动物中能得到最佳的药理学特性，并确定其为一种新型口服可生物利用的和组织选择性的SARM的第一成员。

实施例2

化合物VI对肌浆球蛋白重链（MHC）亚型IIb mRNA表达的影响

为进一步证明化合物VI在肌肉中的重要性，申请人使用RT-PCR通过监控肌浆球蛋白重链（MHC）亚型的表达测定了这种非甾体合成代谢剂对骨骼肌的直接影响。MHC为骨骼肌中由以组织特异性和发育调控的方式表达的多基因族编码的主要蛋白质[Adams等1999]。在稳定状态下，mRNA表达通常与MHC蛋白的表达模式并行。由于MHC mRNA的转录发生在MHC蛋白翻译之前，且RT-PCR与蛋白质印迹法相比具有更高的灵敏度，故可探测到mRNA表达的迅速变化，并用于分析肌肉合成代谢的微小的动态作用（Wright等, 1997）。

结果:

将从未给药的未阉割雌性大鼠剖下的咬肌作为 MHC II b 表达的对照水平（代表 100%）（图 7A）。通过与未给药的对照组相比，评估给药雄激素的未阉割雌性大鼠对咬肌 MHC II b 的治疗作用。结果显示丙酸睾酮对咬肌有正面作用，可使 MHC 型 II b 的转录增至未给药对照组的 133%（图 7A）。化合物 VI 在肌肉中同样具有合成代谢作用，可使 MHC 型 II b 增至 137%（图 7A）。PCR 未转变的原始数据如图 7B 所示。

SAMS 对大鼠骨吸收的影响

110 只雌性大鼠被分成 11 个治疗组。第 1-8 组在试验第一天被切除卵巢。第 9-11 组为未阉割的动物。第 1-6 组分别以 0.1、0.3、0.5、0.75、1.0 及 3mg/天的剂量每日皮下注射化合物 VI。第 7 和 11 组以 1mg/天的剂量接受二氢睾酮(DHT)。第 8 和 9 组分别为切除卵巢和未阉割的对照组。第 10 组以 1.0mg/天的剂量接受化合物 VI。所有动物均给药 120 天。利用双能 X-射线骨密度测定仪 (DEXA) 在第 1 天、第 30 天、第 60 天、第 90 天和第 120 天测定骨矿物含量 (BMC)。见图 8。

所有给药化合物 VI 的组均可观测到 BMC 的时间和剂量依赖性增加，在第 1-6 组分别增加 22.9、26.0、28.5、30.5、30.0 和 40.1%。当剂量为 1.0mg/天时 DHT 可使 BMC 增加 15%。化合物 VI 能抑制骨吸收且在此模型中比 DHT 更有效。

如图 9 所示，化合物 VI 以剂量依赖性和时间依赖性的方式增加全身 BMC。在该模型中，抗雄激素药比卡鲁胺可以抑制化合物 VI 的作用，由此显示药物作用是通过雄激素受体介导。在该模型中，化合物 VI 比 DHT 更有效。

如图 10 所示，化合物 VI 对 L2-L4 椎骨和股骨近端具有保护作用。比卡鲁胺可以消除化合物 VI 在这两个部位的保护作用。

生物力学强度：如图 11 所示，化合物 VI 增加了 L5 椎骨和股骨的生

物力学强度。由此显示化合物VI对松质骨和骨皮质具有益作用。

如图 12 所示，化合物VI增加了股骨中轴的皮质厚度，提示化合物VI对骨皮质具有合成代谢作用。在未阉割的动物中，化合物VI对股骨远端的松质骨密度具有增生作用。然而，在 OVX 动物中，化合物VI仅能部分防止股骨远端的松质骨流失。

化合物VI对由卵巢切除引起骨流失的骨骼具有保护作用。在此模型中化合物VI比 DHT 更有效，它可增加腰椎和股骨的骨质量和生物力学强度。此外，化合物VI也可增加性腺切除和未切除动物的肌肉量，该作用结合骨骼保护作用可对减少骨质疏松患者骨折率方面产生加成作用。

本领域技术人员应意识到，本发明并不限于上述特意列出和描述的内容。相反地，本发明的范围是由下列权利要求所定义。

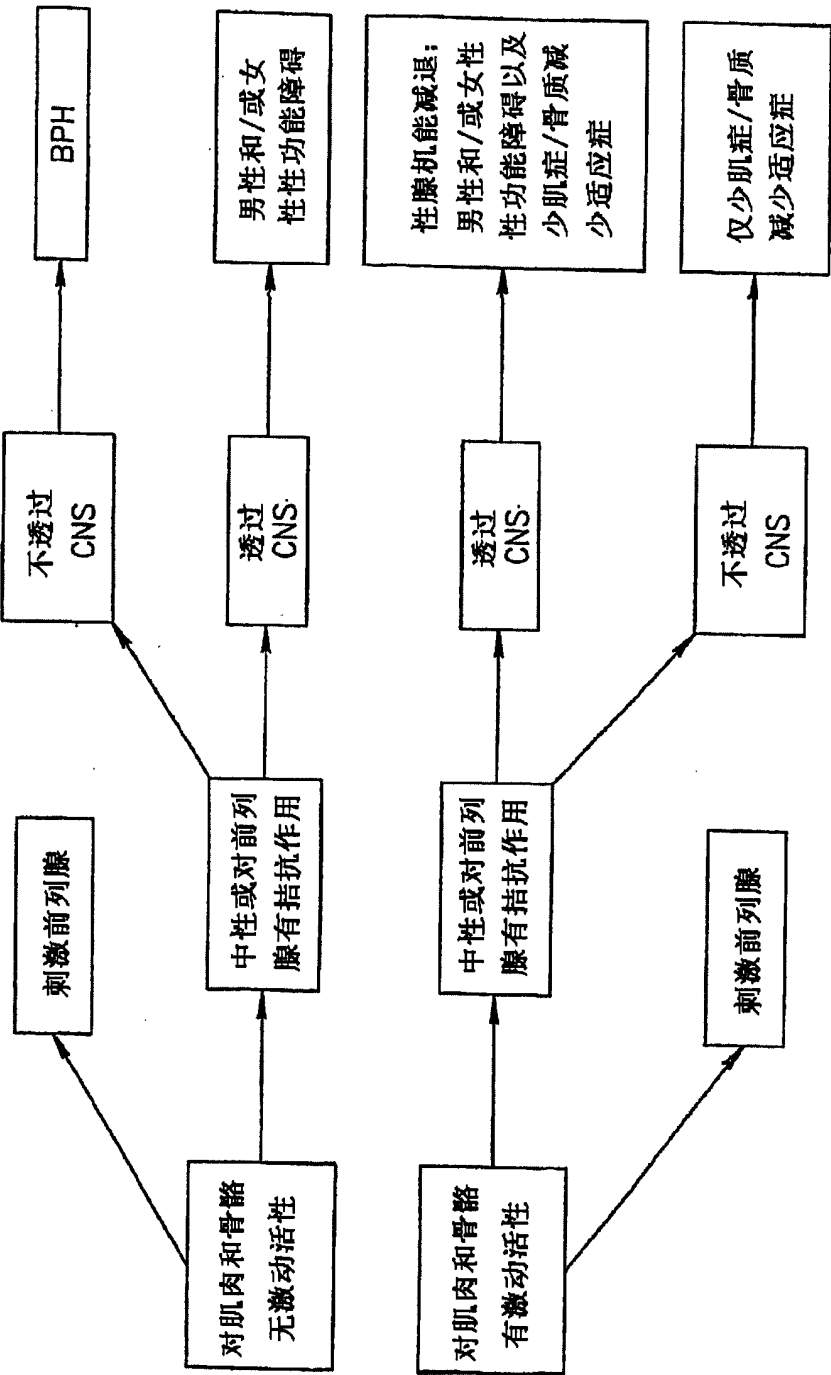


图 1

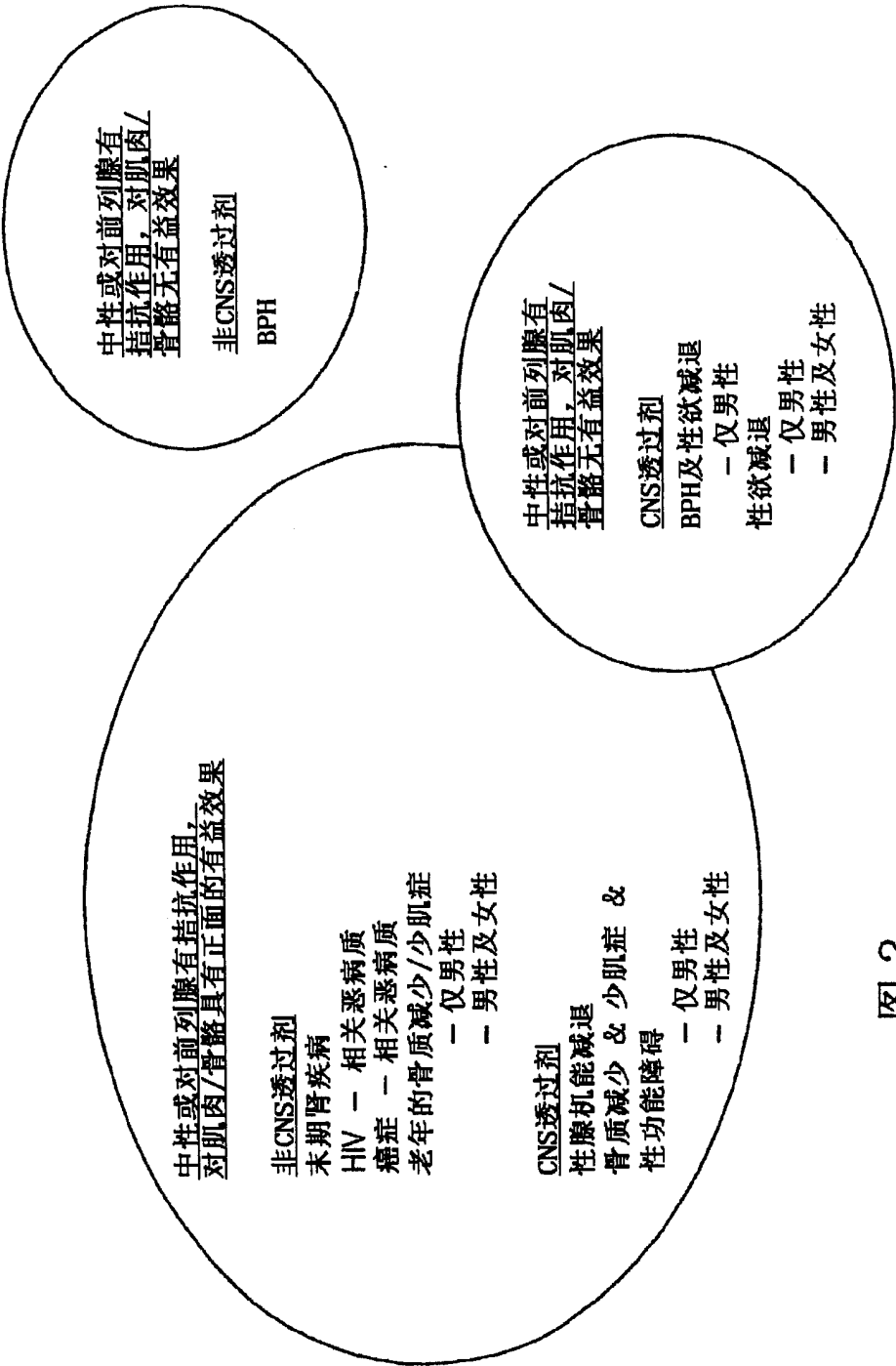


图 2

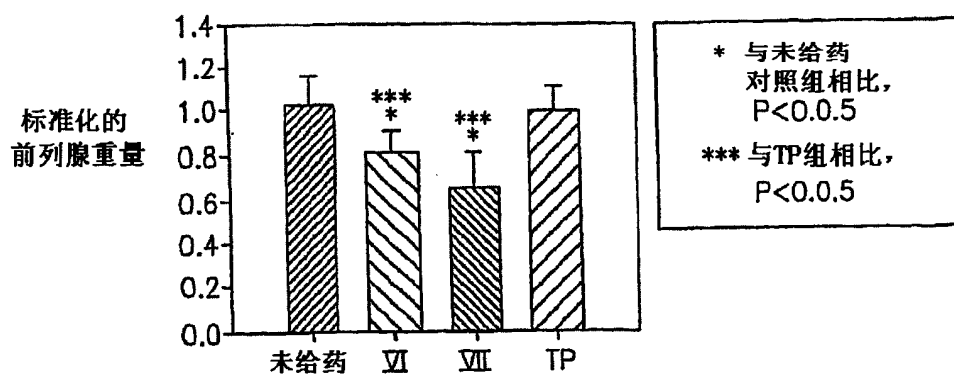


图 3A

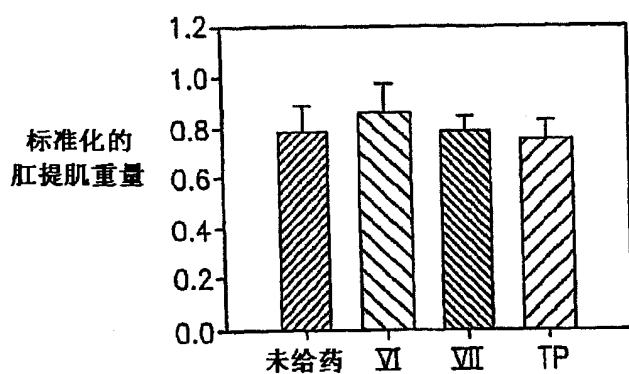


图 3B

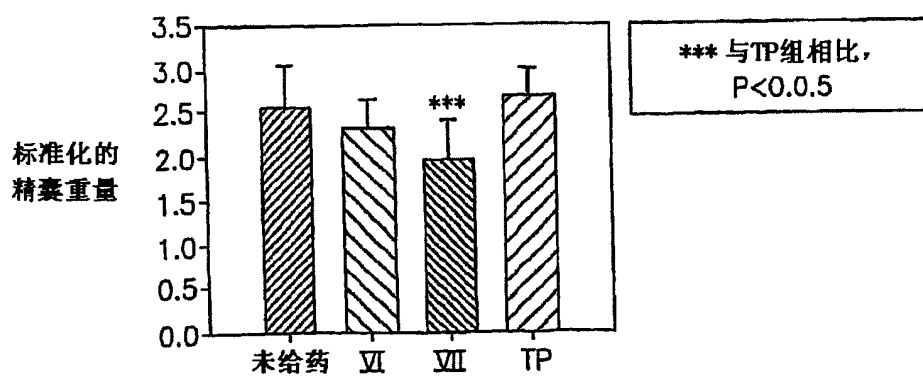


图 3C

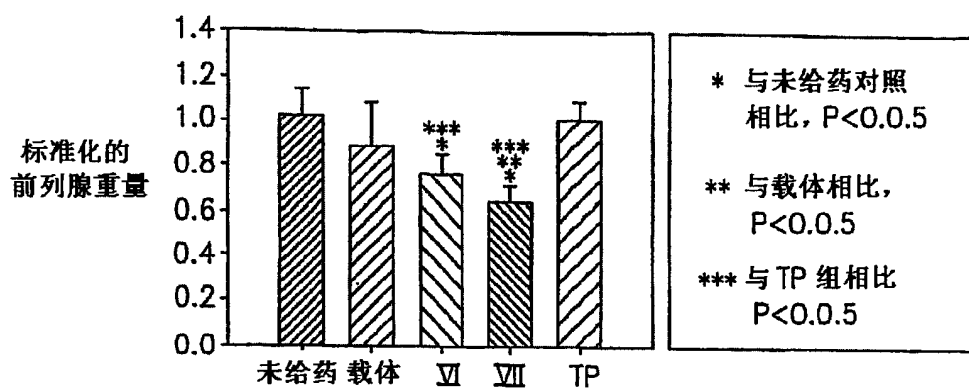


图 4A

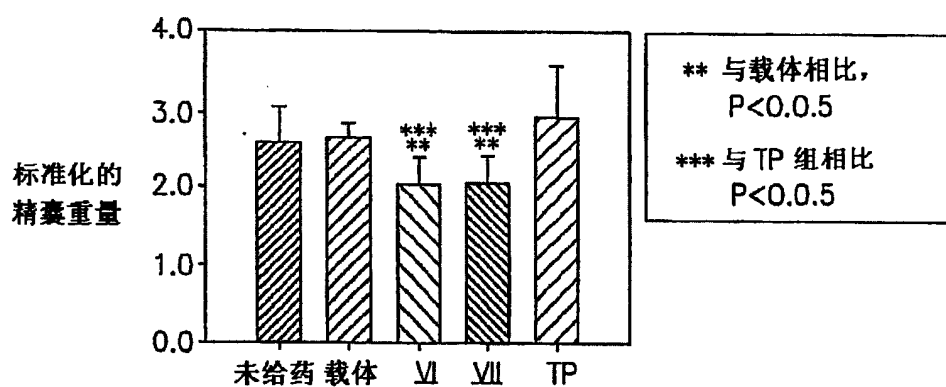


图 4B

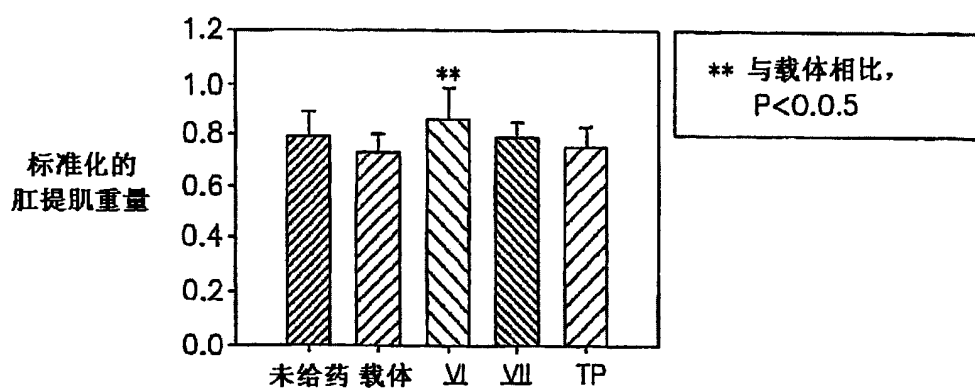
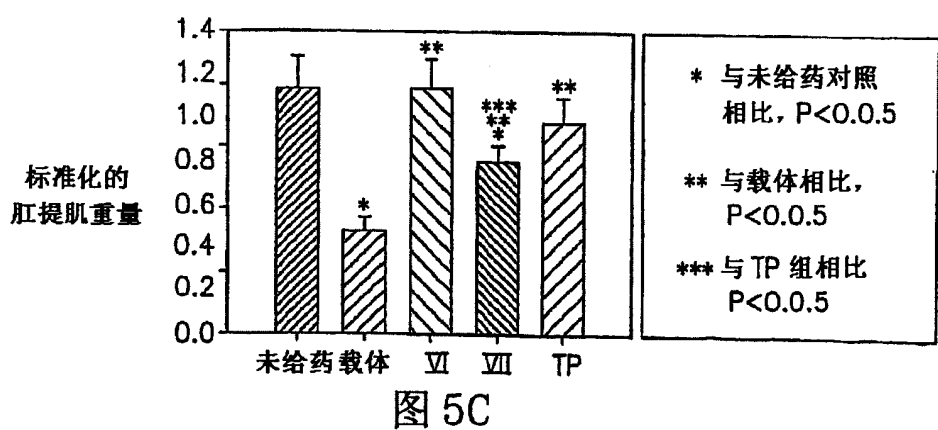
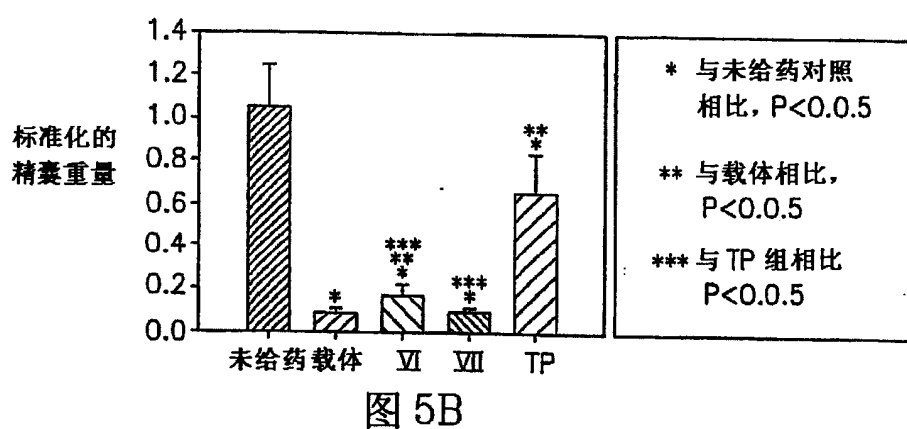
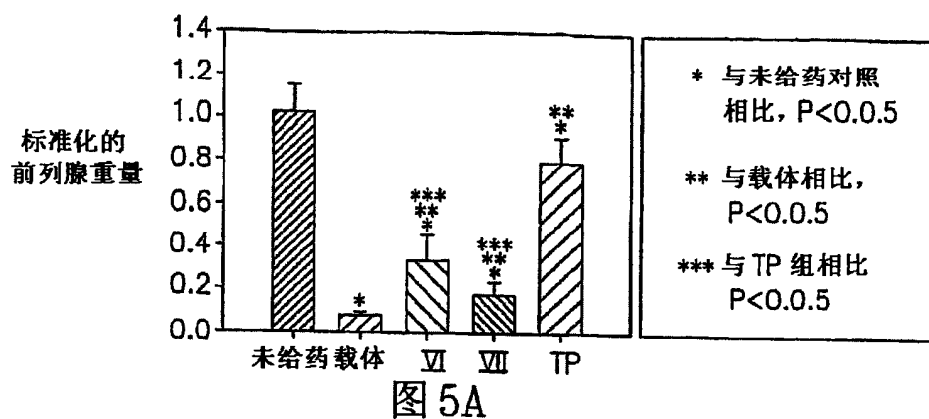


图 4C



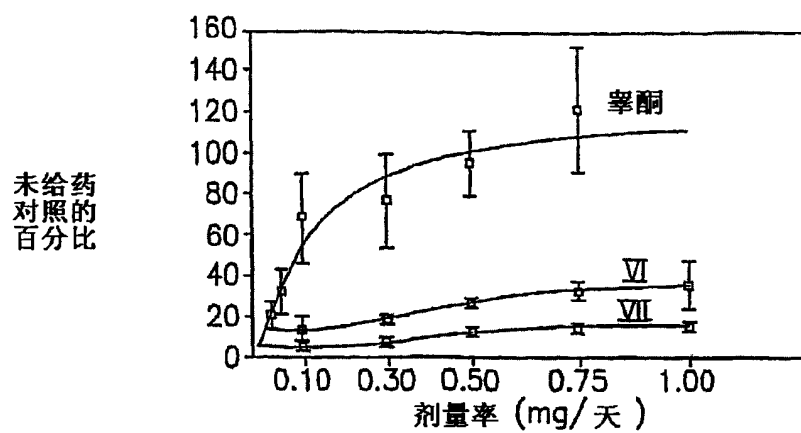


图 6A

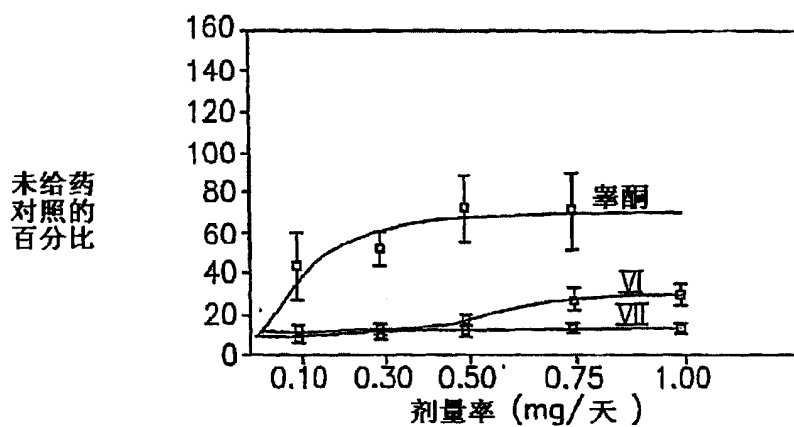


图 6B

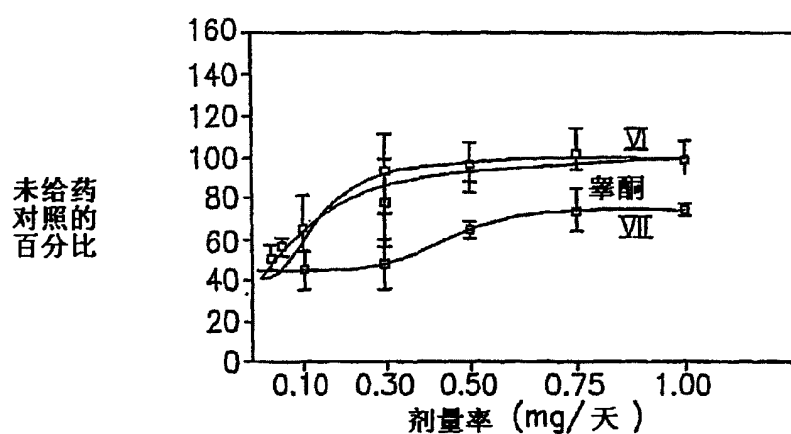


图 6C

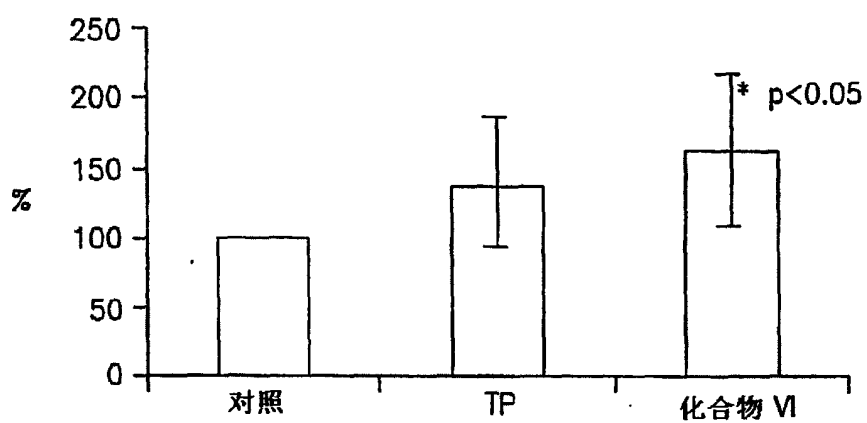


图 7A

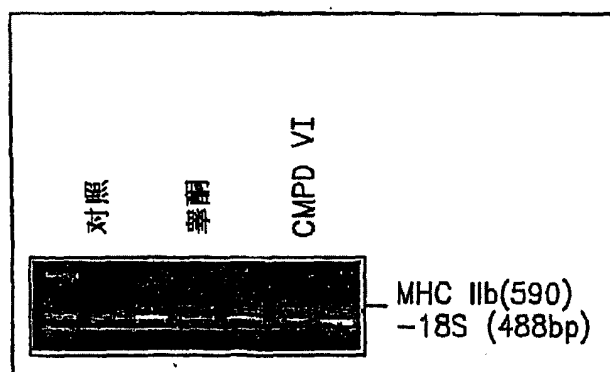


图 7B

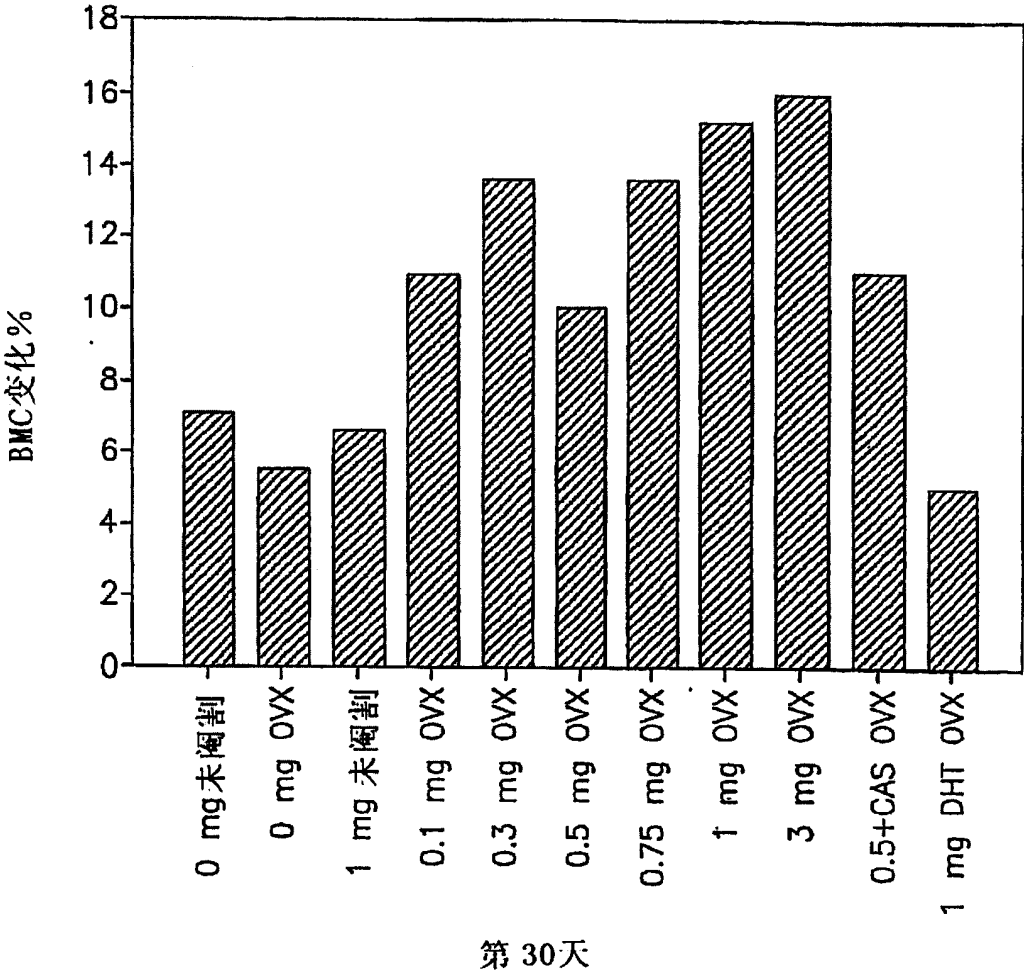


图 8

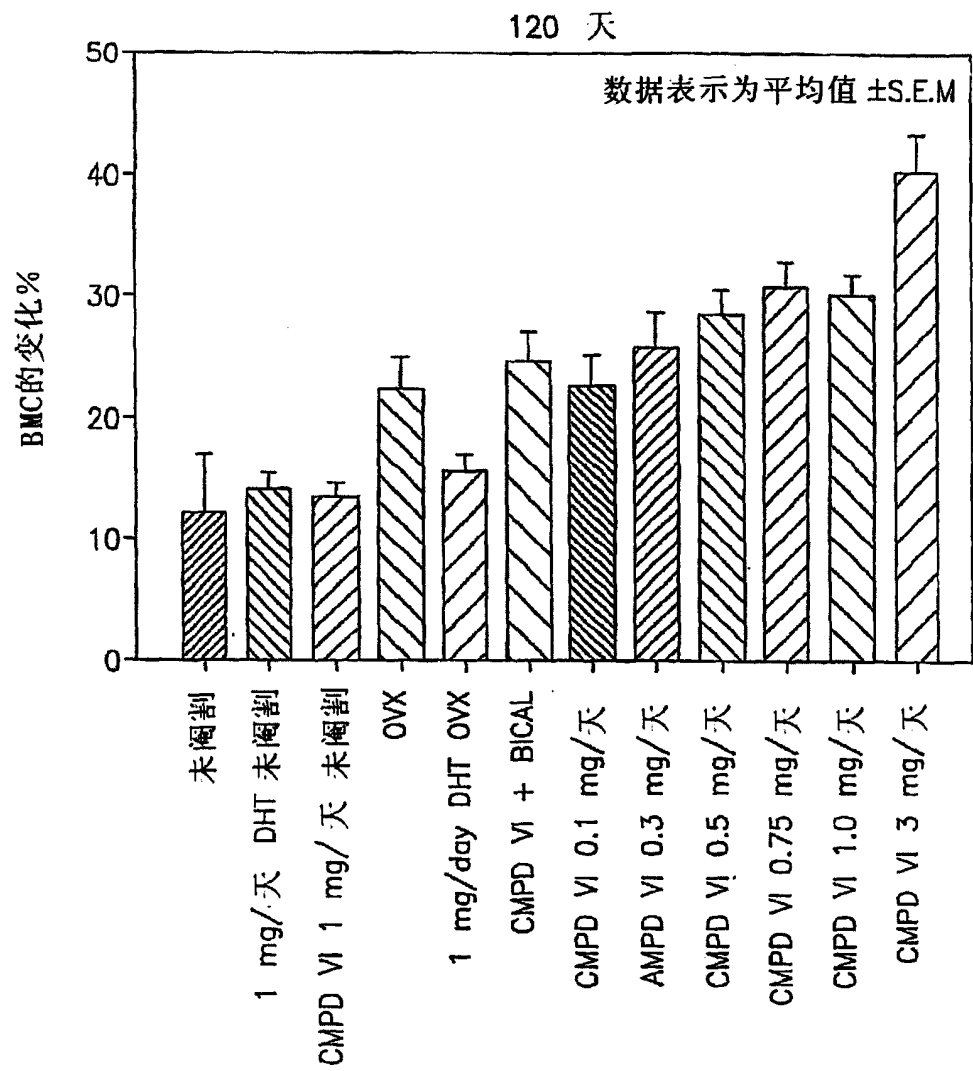


图 9A

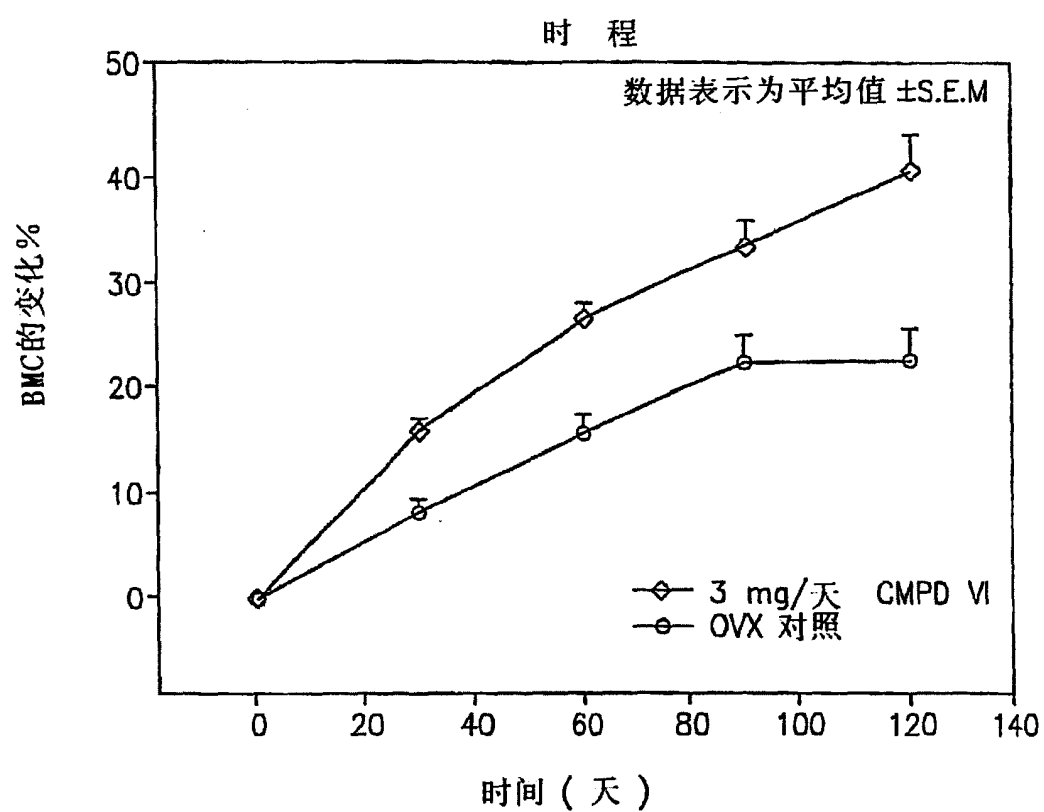


图 9B

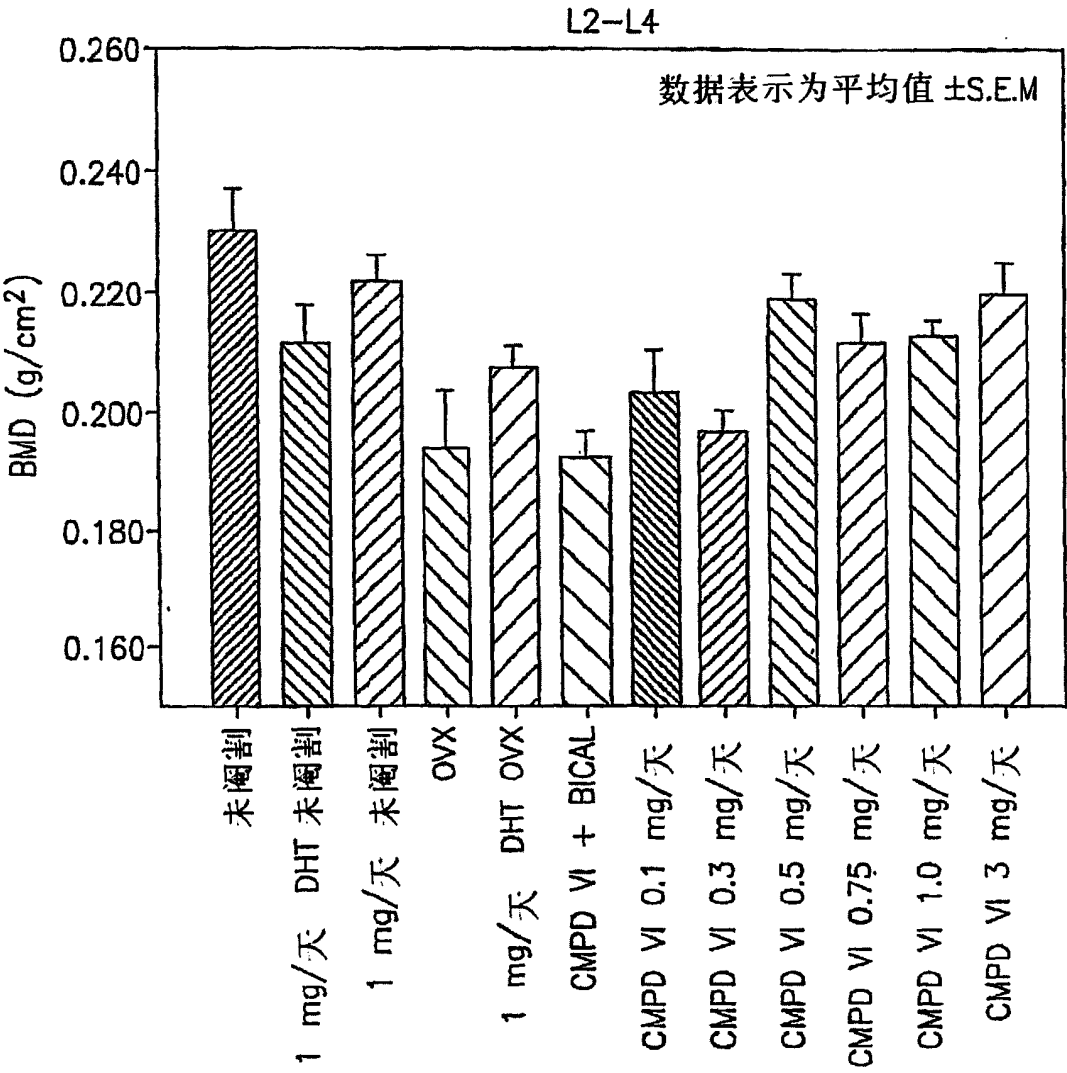


图 10A

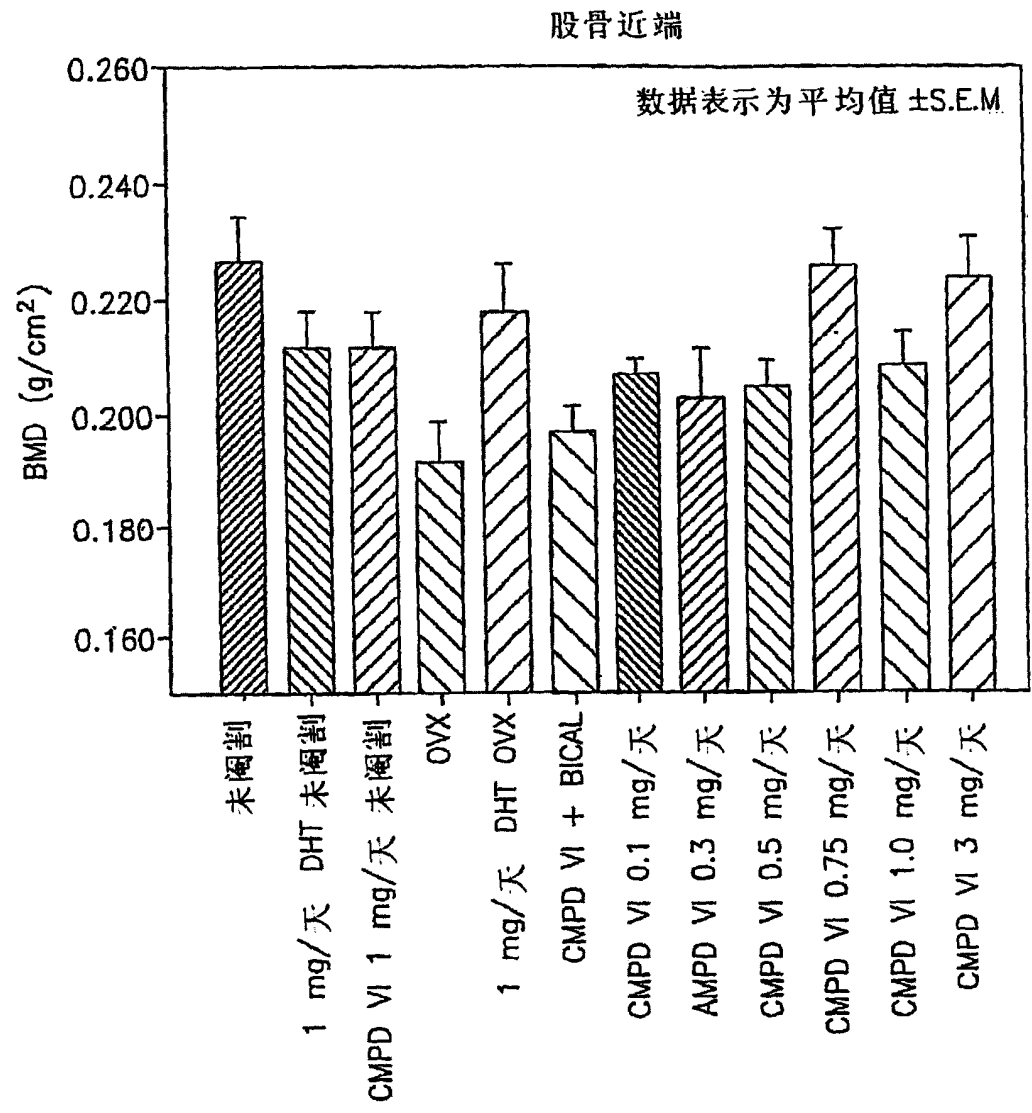


图 10B

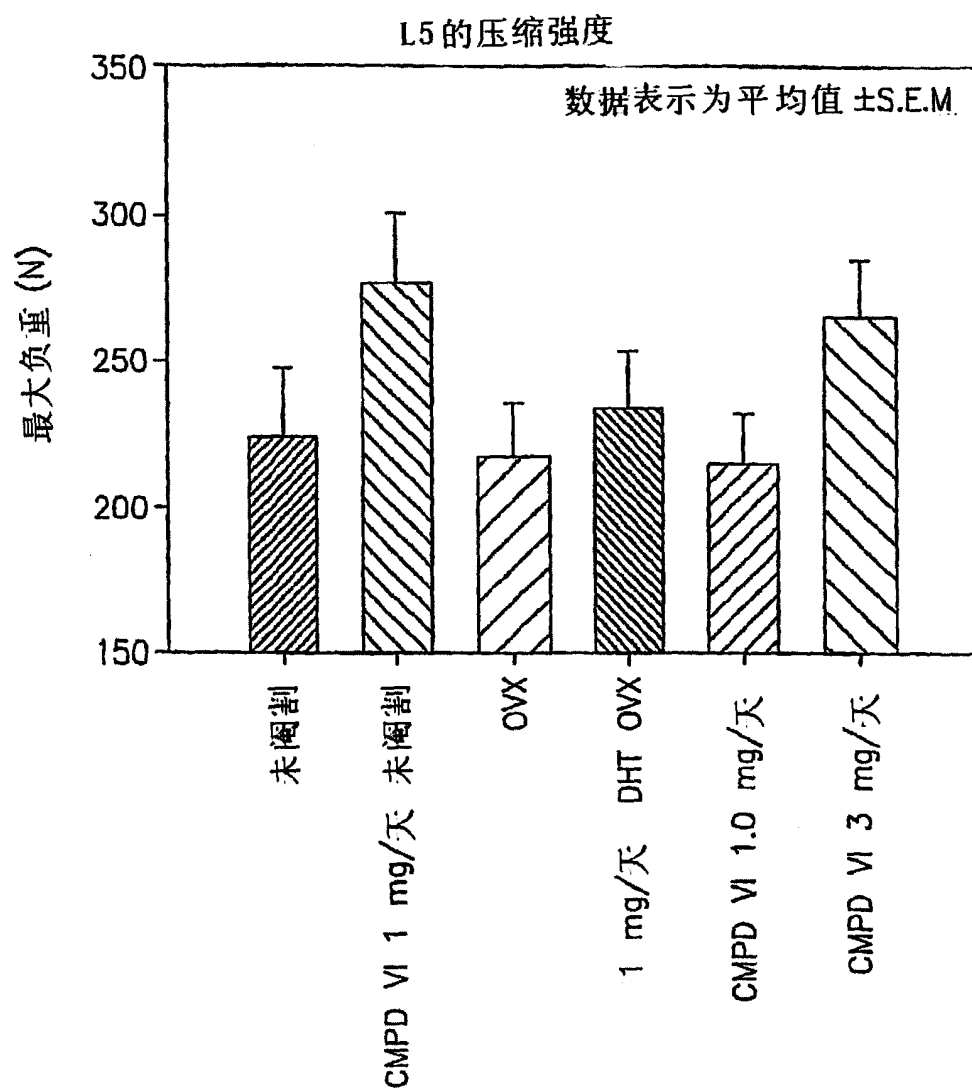


图 11A

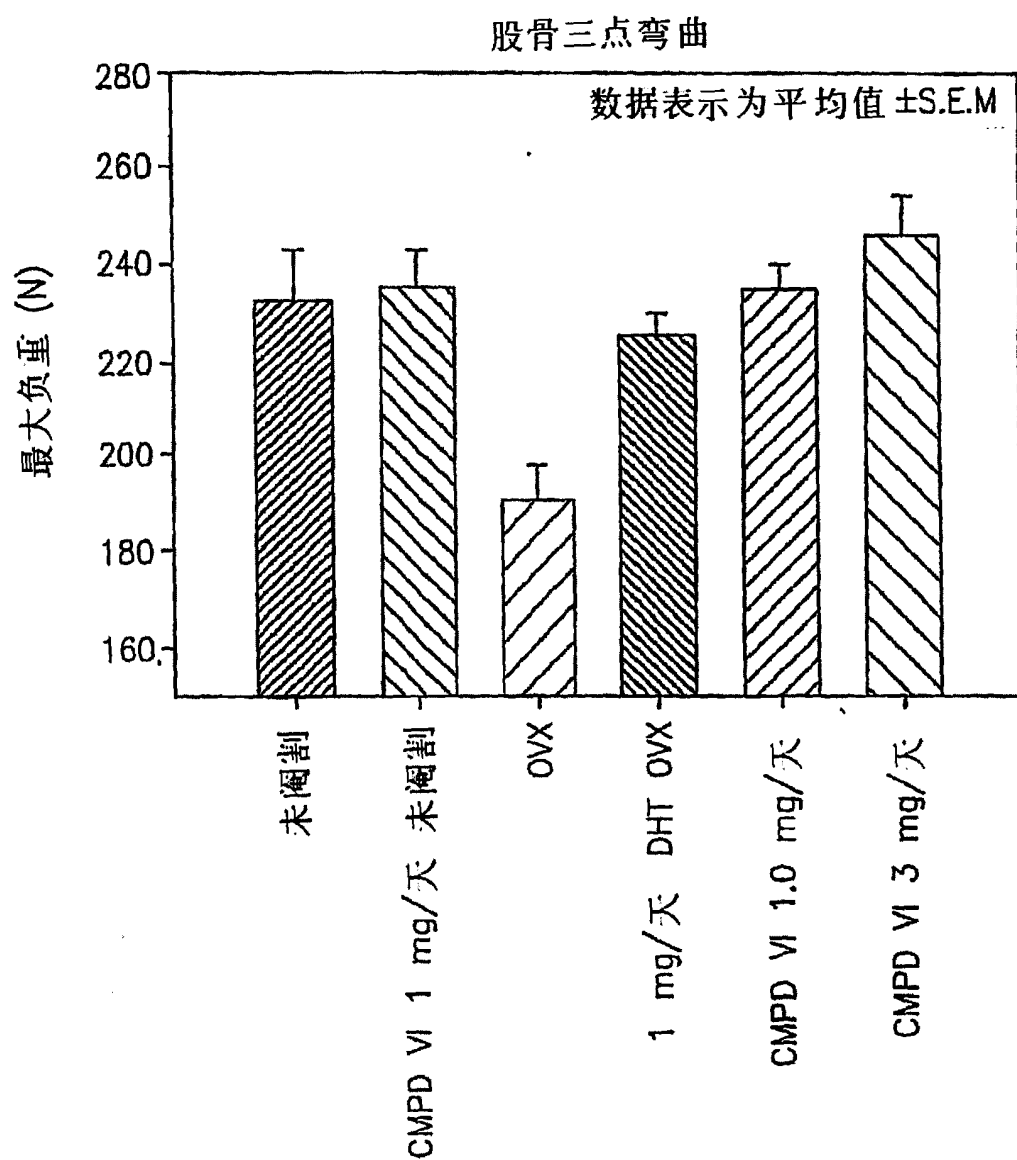


图 11B

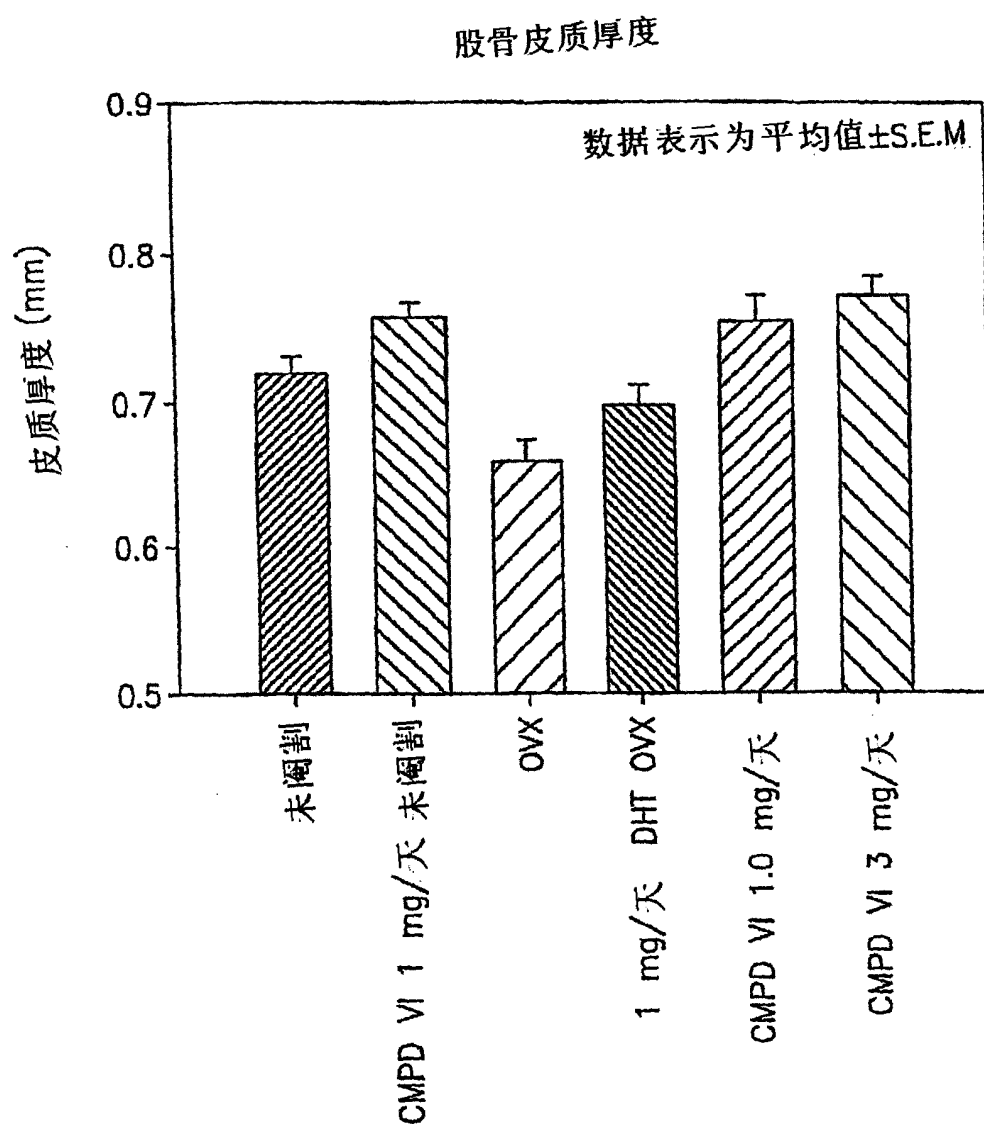


图 12A

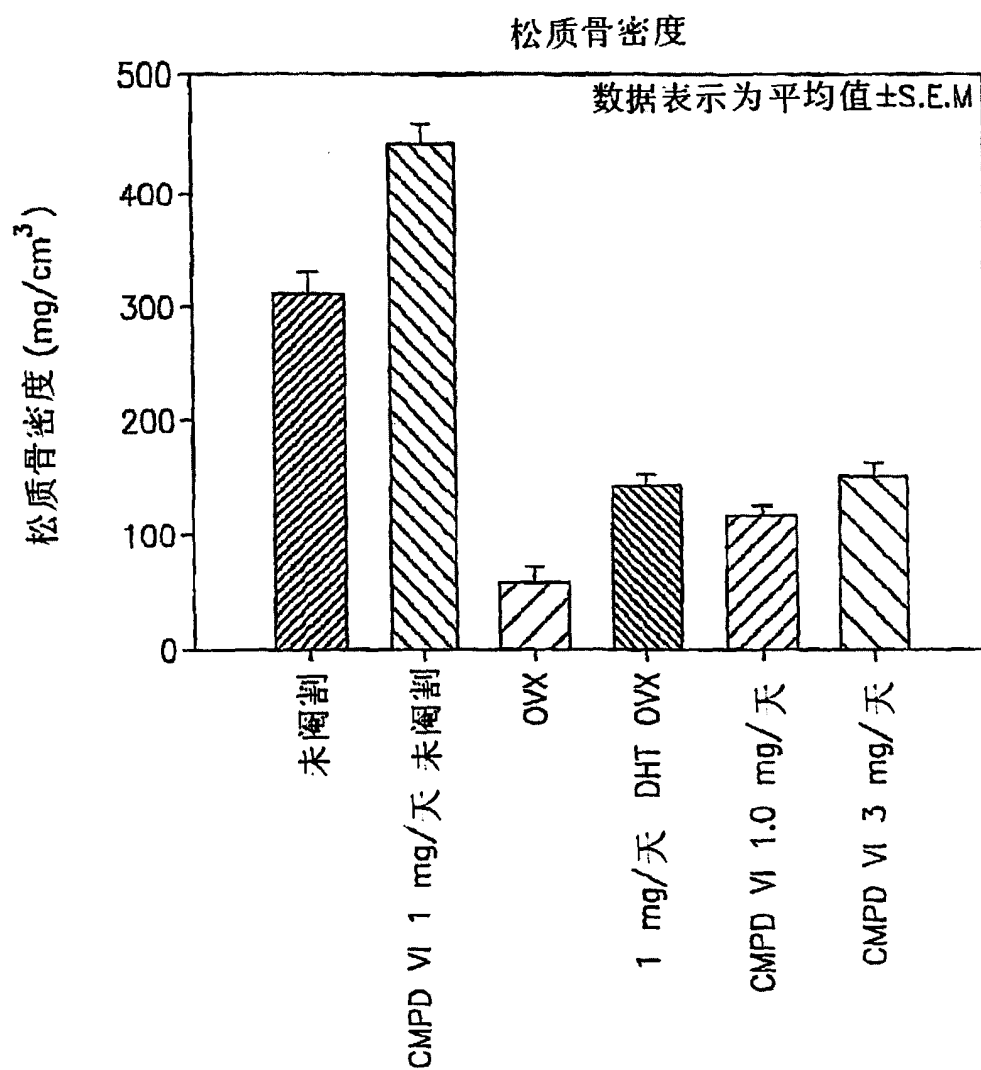


图 12B