(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년11월30일
(11) 등록번호 10-1088352
(24) 등록일자 2011년11월24일

(51) Int. Cl.
A61K 31/167 (2006.01) *C07C 235/24* (2006.01)
A61P 5/26 (2006.01) *A61P 19/10* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7017179(분할)
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년02월24일
심사청구일자 2010년08월30일
(85) 번역문제출일자 2010년07월30일
(65) 공개번호 10-2010-0103662
(43) 공개일자 2010년09월27일
(62) 원출원 특허 10-2004-7013479
원출원일자(국제출원일자) 2003년02월24일
심사청구일자 2008년02월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/003123
(87) 국제공개번호 WO 2003/074449
국제공개일자 2003년09월11일
(30) 우선권주장
60/423,381 2002년11월04일 미국(US)
60/453,736 2002년02월28일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP0100172 A
전체 청구항 수 : 총 7 항

(73) 특허권자
유니버시티 오브 테네시 리서치 파운데이션
미국 테네시주 37996-4122 녹스빌 유티 컨퍼런스 센터 스위트 211 헨레이 스트리트 600
(72) 발명자
달톤 제임스 티.
미국 43220 오하이오주 우퍼 알링톤 그린스뷰 드라이브 4180
밀러 듀안 디.
미국 38139-6437 테네시주 져먼타운 메이플 크릭 코브 8706
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

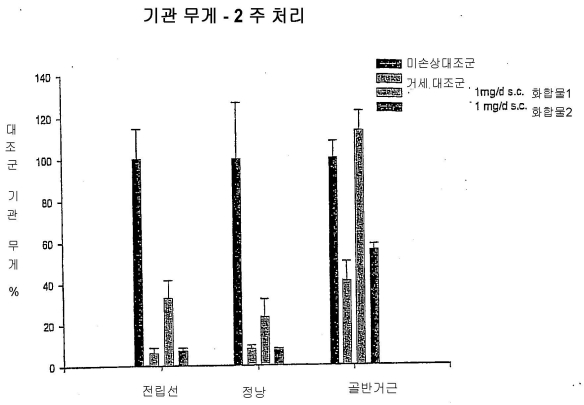
심사관 : 박정민

(54) 다치환된 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및 이를 사용하는 방법

(57) 요 약

본 발명은 안드로겐 수용체 표적 약제(ARTA), 특히 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM) 인 새로운 서브클래스의 화합물을 제공한다. 일부 SARM 화합물은 예기치 않게 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 리간드의 안드로겐 활성 및 동화작용을 보이는 것으로 밝혀졌다. 상기 SRAM 화합물은 단독으로든 조성물로서든, 다양한 호르몬 관련 증상, 예컨대 피곤함, 우울증, 감소된 성욕, 성적 장애, 발기 부전, 성선기능저하증(hypogonadism), 골다공정, 체모 손실, 빈혈, 비만, 사르코페니아(sarcopenia), 골감소증, 전립선비대증, 감정 및 인지 변화, 및 전립선암과 같은, 나이든 남성에서 안드로겐 감소(ADAM:Androgen Decline in Aging Male)와 관련된 증상들의 치료; 성적 장애, 감소된 성욕, 성선기능저하증, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인지 및 감정 변화, 우울증, 빈혈, 체모 손실, 비만, 자궁내막증(endometriosis), 유방암, 자궁암 및 난소암과 같은, 여성에서 안드로겐 감소(ADIF:Androgen Decline In Female)와 관련된 증상들의 치료; 급성 및/또는 만성 근육소모증의 치료 및/또는 예방; 및 경구 안드로겐 대체 요법 등에 유용하다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

스테이너 미첼 에스.

미국 38138 테네시주 져먼타운 실버 바크 드라이브 8894

베베르카 카렌 에이.

미국 38018 테네시주 코르도바 페더윈드 코브 에스. 669

첸 지윤

미국 43210 오하이오주 콜럼버스 스타크 코트 630

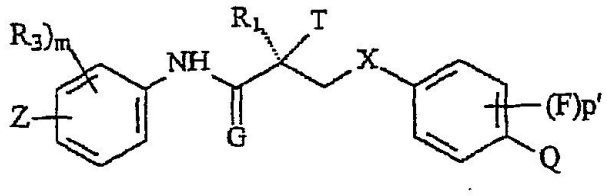
황 동진

미국 38134 테네시주 멤피스 모스브루크 레인 #5 1326

특허청구의 범위

청구항 1

하기 식 IV의 구조로 표시되는 안드로겐 수용체 표적 약제 화합물:



IV

상기 식에서,

X는 O 이고;

G는 O 이고;

T는 OH 이고;

R_1은 CH_3 이고;

R_3은 CF_3 이고;

Z는 NO_2 또는 CN 이고;

Q는 CN 또는 할로겐이고;

p'는 1 내지 4 중 어느 하나의 정수이고;

m은 1 이되;

Z가 NO_2 이고 p'이 1 이면, Q는 Cl 또는 F가 아니고,

또한 Z가 NO_2 이고 p'이 4이면, Q는 F 가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 그의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, Z가 NO_2 인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, Z가 CN 인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, Q가 F 인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화합물은 안드로겐 수용체에 비가역적으로 결합하는 것인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물은 안드로겐 수용체에 가역적으로 결합하는 것인 화합물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 국립 보건 연구소, 국립 암 연구소에 의하여 인가된 인가 번호 R29 CA068096, 및 국립 보건 연구소, 국립 소아보건 및 인간발달 연구소에 의하여 인가된 인가 번호 R15 HD35329 하에 정부 보조 하에 행하여진 것이다. 정부는 본 발명에 있어 특정 권리를 가진다.

[0002] 본 발명은 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 리간드의 안드로겐 활성 및 동화(anabolic) 작용을 보이는 안드로겐 수용체 표적 약제에 관한 것이다. 상기 약제는 a) 남성 피임; b) 다양한 호르몬 관련 증상, 예컨대 나이든 남성에서 안드로겐 감소(ADAM:Androgen Decline in Aging Male)와 관련된 증상들의 치료; c) 여성에서 안드로겐 감소(ADIF:Androgen Decline In Female)와 관련된 증상들의 치료; d) 급성 및/또는 만성 근육소모증의 치료 및/또는 예방; e) 안구건조증(dry eye)의 예방 및/또는 치료; f) 경구 안드로겐 대체 요법; 및/또는 g) 전립선암 발병 감소, 정지 또는 감퇴 야기에 유용한 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARMs: selective androgen receptor modulators)인, 신규한 서브클래스의 화합물을 정의한다.

배 경 기 술

[0003] 안드로겐 수용체(AR)는 남성의 성적 발달의 유도 및 내생 안드로겐과의 활성을 통한 기능을 중재하는 리간드-활성화된 전사 조절 단백질이다. 안드로겐은 일반적으로 남성의 성 호르몬으로서 알려져 있다. 안드로겐성 호르몬은 정소 및 부신피질에 의하여 체내에서 생산되는 스테로이드로서, 실험실에서 합성될 수 있다. 안드로겐성 스테로이드는 근육 및 골 질량, 전립선 성장, 정자 형성, 및 남성 체모 패턴과 같은 남성의 성적 특징의 발달 및 유지를 포함하는 많은 생리학적 과정에 있어 중요한 역할을 한다 (Matsumoto, Endocrinol. Met. Clin. N. Am. 23:857-75(1994)). 상기 내생 스테로이드계 안드로겐은 테스토스테론 및 디하이드로테스토스테론(DHT) 을 포함한다. 테스토스테론은 정소에서 분비되는 주요 스테로이드이며, 남성의 혈장에서 발견되는 주요 순환 안드로겐이다. 테스토스테론은 많은 주변 조직 내에서 효소 5 알파-리덕테이즈에 의하여 DHT로 전환된다. DHT는 따라서 대부분의 안드로겐 작용에 대한 세포내 중재자로서 역할을 하는 것으로 생각된다 (Zhou, et al., Molec. ndocrinol. 9:208-18(1995)). 다른 스테로이드계 안드로겐은 시피오네이트(cypionate), 프로피오네이트, 페닐프로피오네이트, 시클로펜틸프로피오네이트, 이소카르포레이트(isocarporate), 엔안탈레이트(enanthalate) 및 데카노에이트 에스테르와 같은 테스토스테론의 에스테르, 및 7-메틸-노르테스토스테론 (MENT:7-Methyl-Nortestosterone) 및 그의 아세테이트 에스테르와 같은 기타 합성 안드로겐을 포함한다 (Sundaram et al., "7 Alpha-Methyl-Nortestosterone(MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception," Ann. Med., 25:199-205(1993) ("Sundaram")). AR은 남성의 성적 발달 및 기능에 수반되기 때문에, AR은 남성 피임 또는 기타 유형의 호르몬 대체 요법을 실행하기 위한 유망한 표적이다.

[0004] 전세계적인 인구 성장과 가족 계획의 사회적 인식으로 인하여 피임에 대한 많은 연구가 자극되었다. 피임은 어려운 과제이다. 이는 문화적 및 사회적 오점, 종교적 연관성, 및 무엇보다도 상당한 건강에 대한 염려가 따른다. 과제의 초점을 남성 피임에 두면 이러한 상황은 악화될 뿐이다. 적합한 피임 기구의 유용가능성에도 불구하고, 역사적으로 사회는 여성에게 피임 결정 및 그에 따른 결과에 대한 책임이 있는 것으로 보아 왔다. 성적으로 전달되는 질병에 대한 염려로 인하여 남성들은 안전하고 책임 있는 성적 습관의 필요성에 대하여 보다 인식하게 되었으나, 여성은 여전히 피임 선택에 정면으로 맞선다. 여성은 스폰지 및 피임용 질격막(diaphragm)과 같은 일시적인 기계적 기구로부터 살정제(spermicide)와 같은 일시적인 화학적 기구에 이르는 많은 선택을 가진

다. 여성은 또한 임의로 IUDs 및 경부 캡(cervical cap)을 포함하는 물리적 기구, 및 피임 약 및 피하 삽입과 같은 보다 영구적인 화학적 처리와 같은 보다 영구적인 선택을 가진다. 그러나, 현재까지, 남성에게 유용한 선택은 단지 콘돔과 정관절제술(vasectomy)을 포함할 뿐이다. 그러나, 콘돔의 사용은 그 감소된 성감, 성적 자발성의 방해, 및 파손 또는 오용으로 인한 상당한 임신 가능성 때문에 많은 남성이 좋아하지 않는다. 정관절제술 또한 좋아하지 않는다. 보다 편리한 피임 방법, 특히 성 행위 직전에 사전 준비를 필요로 하지 않는 장기간 방법이 남성에게 이용 가능하다면, 그러한 방법은 남성이 피임에 대하여 보다 책임이 있게 될 가능성을 상당히 증가시킬 것이다.

[0005] 남성 성 스테로이드(예컨대, 테스토스테론 및 그 유도체)의 투여는 이들 화합물의 조합된 고나도트로핀-억제 및 안드로겐-대체 특성으로 인하여 특히 전망있는 것으로 보여져 왔다 (Steinberger et al., "Effect of Chronic Administration of Testosterone Enanthalate on Sperm Production and Plasma Testosterone, Follicle Stimulating Hormone, and Luteinizing Hormone Levels: A Preliminary Evaluation of a Possible Male Contraceptive, Fertility and Sterility 28:1320-28(1977)). 테스토스테론을 높은 투여량으로 만성적으로 투여하면 정자 생산을 완전히 없애버리거나(무정자증:azoospermia), 이를 매우 낮은 레벨로 감소시킨다(핍정자증: oligospermia). 불임에 요구되는 정자형성 억제의 정도는 정확히 알려져 있지 않다. 그러나, 세계보건 기구의 최근 보고는 테스토스테론 엔안탈레이트의 매주 근육 내 주입은 무정자증 또는 심각한 핍정자증(즉, ml 당 3만 정자 미만) 및 요법을 받은 남성의 98%에서 불임을 초래함을 보였다 (World Health Organization Task Force on Methods and Regulation of Male Fertility, "Contraceptive Efficacy of Testosterone-Induced Azoospermia and Oligospermia in Normal Men, "Fertility and Sterility 65:821-29(1996)).

[0006] 근육 내 주입후 보다 서서히 흡수되며 따라서 보다 큰 안드로겐성 효과를 초래하는 다양한 테스토스테론 에스테르가 개발되어 왔다. 테스토스테론 엔안탈레이트는 이들 에스테르 중 가장 널리 사용되고 있다. 테스토스테론 엔안탈레이트는 남성 피임을 위한 호르몬제의 가능성을 확립하는 측면에서 가치가 평가되어 왔으나, 이는 매주 주입 및 근육 내 주입 직후 테스토스테론의 초생리적 피크 레벨의 존재를 포함하는 몇몇 결점을 가진다 (Wu, "Effects of Testosterone Enanthalate in Normal Men: Experience From a Multicenter Contraceptive Efficacy Study," Fertility and Sterility 65:626-36(1996)).

[0007] AR에 결합하고 안드로겐(예컨대, 테스토스테론 엔안탈레이트) 또는 항안드로겐(예컨대, 시프로테론 아세테이트)으로서 작용하는 스테로이드계 리간드가 수년간 공지되어 왔으며, 임상적으로 사용되고 있다 (Wu 1998). 비스테로이드계 항안드로겐이 호르몬 의존성 전립선암에 대하여 임상적으로 사용되고 있으나, 비스테로이드계 안드로겐은 아직 보고된 바 없다. 이러한 이유로, 남성 피임에 대한 연구는 단지 스테로이드계 화합물에만 초점을 맞추어 왔다.

[0008] 전립선암은 미국 내 남성들 중에서 가장 빈번히 일어나는 암 중 하나로, 매년 수십만 건이 진단된다. 불행히도, 전립선암으로 새롭게 진단된 경우의 60% 이상이 병리학적으로 진전되었으며 치료법이 없고 참담한 예후를 가진 것으로 발견된다. 이러한 문제점에 대한 하나의 접근은 스크리닝 프로그램을 통하여 전립선암을 조기에 발견함으로써 진전된 전립선암 환자의 수를 감소시키는 것이다. 그러나, 다른 전략은 전립선암을 예방하기 위한 약을 개발하는 것이다. 50세 이상의 남성의 3분의 1이 생명을 위협하는 임상적 전립선암 형태로 될 수 있는 잠재 형태의 전립선암을 가진다. 잠재성 전립선 종양의 빈도는 실질적으로 50대(5.3-14%)로부터 90대(40-80%)에 이르기까지 각 세대에 따라 증가하는 것으로 보여져 왔다. 잠재성 전립선암을 가지는 사람의 수는 모든 문화, 민족 및 인종을 통하여 동일하나, 임상적으로 진전된 암의 빈도는 현저히 다르다. 이는 환경 요인이 잠재성 전립선암을 활성화시키는데에 있어 역할을 함을 암시한다. 따라서, 전립선암에 대한 치료 및 예방적 전략의 개발이 의학적으로나 경제적으로나 전립선암에 대하여 최대의 영향을 미친다.

[0009] 골다공증(osteoporosis)은 낮은 골 질량 및 골 조직의 퇴화와 결과적인 골 취약성 및 골절 용이성의 증가를 특징으로 하는 전신 골 질환이다. 미국에서, 상기 질환은 2500백만 명 이상의 사람에게서 나타나며, 매년 500,000 척추, 250,000 골반 및 240,000 손목 골절을 포함하여 130만 명 이상에서 골절을 야기한다. 골반 골절은 가장 심각한 골다공증의 결과로, 환자의 5-20%가 1년 이내에 사망하며, 생존자 중 50% 이상이 불구가 된다. 연장자들은 골다공증의 위험이 가장 높으며, 따라서 인구의 노령화와 함께 상당히 증가할 것으로 예측된다. 전세계적인 골절 발병은 이후의 60년 동안 세 배로 증가할 것으로 예측되며, 한 연구에서는 2050년에 전세계적으로 450만의 골반 골절이 있을 것으로 예측하였다.

[0010] 여성은 남성보다 골다공증의 위험이 더 높다. 여성은 폐경기 이후 5년 동안 골 손실의 가파른 촉진을

경험한다. 상기 위험을 증가시키는 다른 요인은 흡연, 알코올 남용, 좌식 라이프스타일, 및 낮은 칼슘 섭취를 포함한다. 그러나, 골다공증은 남성에서도 빈번히 일어난다. 남성의 골 미네랄 밀도가 연령에 따라 감소함은 잘 알려져 있다. 감소된 양의 골 미네랄 함량 및 밀도는 감소된 골 강도와 관련이 있으며, 골절이 일어나기 용이하도록 한다. 비생식 조직 내 성 호르몬의 다면적 효과의 기초를 이루는 분자 메커니즘은 이제 이해되기 시작하고 있을 뿐이나, 안드로겐 및 에스트로겐의 생리학적 농도가 라이프 사이클을 통하여 골 항상성을 유지함에 있어 중요한 역할을 하는 것은 분명하다. 결과적으로, 안드로겐 또는 에스트로겐 결핍이 일어나면, 재흡수 및 형성의 밸런스를 골 질량의 전체적 손실에 기여하는 재흡수 쪽으로 기울이는 골 리모델링의 비율이 결과적으로 증가한다. 남성에서, 성숙기에 성 호르몬의 자연적 감소(안드로겐의 직접적인 감소, 및 주변 안드로겐 방향화로부터 유도되는 에스트로겐의 보다 낮은 레벨)는 골의 취약성과 관련이 있다. 이는 또한 거세된 남성에서 관측된다.

[0011] 나이든 남성에서 안드로겐 감소(ADAM)는 중년 이후 남성에서 공통적인 안드로겐 생산의 점진적 감소를 의미한다. 상기 증후군은 상관관계 있는 물리적 및 지적 도메인의 변경을 특징으로 하며, 안드로겐 환경의 조작에 의하여 고칠 수 있다. ADAM은 생화학적으로 혈청 안드로겐 뿐 아니라 성장 호르몬, 멜라토닌 및 디하이드로에피안드로스테론(dehydroepiandrosterone)과 같은 기타 호르몬에서의 감소를 특징으로 한다. 임상적 징후는 피곤함, 우울, 감소된 성욕, 성적 장애, 발기 부전, 성선부전증(hypogonadism), 골다공중, 체모 손실, 비만, 사르코페니아(sarcopenia), 골감소증(osteopenia), 전립선 비대증(benign prostate hyperplasia), 빈혈, 감정 및 인지 변화 및 전립선암을 포함한다.

[0012] 여성에서 안드로겐 결핍(ADIF)은 중년 이후 여성에서 공통적인 다양한 호르몬 관련 증상을 의미한다. 상기 증후군은 성적 장애, 감소된 성욕, 성선부전증, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인지 및 감정 변화, 빈혈, 우울증, 체모 손실, 비만, 자궁내막증(endometriosis), 유방암, 자궁암 및 난소암을 포함한다.

[0013] 근육 소모증은 운동, 심근을 조절하고, 심장(심근증:cardiomyopathics) 및 평활근을 조절하는 골격근 또는 수의근을 포함하는 근육 질량의 점진적 손실 및/또는 근육의 점진적 약화 및 퇴화를 의미한다. 만성 근육 소모증은 근육 질량의 점진적 손실, 근육의 약화 및 퇴화를 특징으로 하는 만성 증상이다(즉, 장기간 지속). 근육 소모 동안 일어나는 근육 질량 손실은 근육 단백질 파괴 또는 분해를 특징으로 한다. 단백질 분해는 비정상적으로 높은 단백질 분해율, 비정상적으로 낮은 단백질 합성율, 또는 이들의 조합으로 인하여 일어난다. 단백질 분해는 높은 정도의 단백질 분해에 의하여 야기되든 낮은 정도의 단백질 합성에 의하여 야기되든, 근육 질량 감소 및 근육 소모를 초래한다. 근육 소모는 만성, 신경학적, 유전적 또는 전염성 병리, 질환, 질병 또는 증상들과 관련된다. 이들은 뒤셰형 근디스트로피(Duchenne Muscular Dystrophy) 및 근이양증(Myotonic Dystrophy)와 같은 근디스트로피(Muscular Dystrophy); 마비근위축(Post-polio Muscle Atrophy:PPMA)과 같은 근위축(muscle atrophy); 심장 악액질(Cardiac Cachexia), AIDS 악액질(AIDS Cachexia) 및 암 악액질(Cancer Cachexia)과 같은 악액질(Cachexia), 영양실조(malnutrition), 나병(leprosy), 비만, 신장 질환, 만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease:COPD), 암, 말기 신부전증, 폐기증(Emphysema), 골연화증(Osteomalacia), HIV 감염, AIDS, 및 심근병증(Cardiomyopathy)을 포함한다. 또한, 다른 환경 및 증상이 연관되며 근육 소모를 야기할 수 있다. 이들은 만성 하부 등 통증, 연령 증가, 중추신경계(CNS) 손상, 주변 신경 손상, 척추 손상, 화학적 손상, 중추신경계(CNS) 상해, 주변 신경 상해, 척추 상해, 화학적 상해, 화상, 사지 고정시 일어나는 콘디션 악화, 질병 또는 상해로 인한 장기간 입원, 및 알코올 중독을 포함한다. 근육 소모는 방치될 경우 극단적인 건강의 결과를 초래할 수 있다. 예를 들면, 근육 소모 중에 일어나는 변화는 개인의 건강에 유해한 약화된 물리적 상태를 초래할 수 있으며, 이는 감염 용이성, 저조한 작업 상태 및 상해 용이성 증가를 초래한다.

[0014] 기초 과학에 있어서도 임상적 레벨에 있어서도, a) 남성 피임; b) 다양한 호르몬 관련 증상, 예컨대 나이든 남성에서 안드로겐 감소(ADAM:Androgen Decline in Aging Male)와 관련된 증상들의 치료; c) 여성에서 안드로겐 감소(ADIF:Androgen Decline In Female)와 관련된 증상들의 치료; d) 급성 및/또는 만성 근육소모증의 치료 및/또는 예방; e) 안구건조증(dry eye)의 예방 및/또는 치료; f) 경구 안드로겐 대체 요법; 및/또는 g) 전립선암 발병 감소, 정지 또는 감퇴 야기에 유용한 화합물의 개발에 대한 새로운 혁신적인 접근이 갈망되고 있다.

발명의 내용

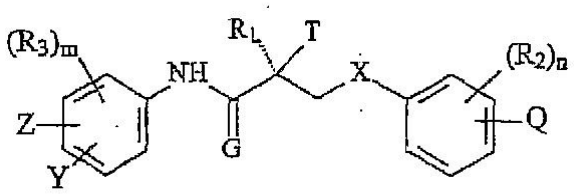
해결하려는 과제

[0015] 한 측면에서, 본 발명은 안드로겐 수용체 표적 약제(ARTA: androgen receptor targeting agent)를 제공한다. 상기 약제는 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM)인 새로운 서브클래스의 화합물을 정의한다. 상기 SARM 화합

물 중 일부는 예기치 않게 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 리간드의 안드로겐 활성 및 동화 작용을 보이는 것으로 밝혀졌다. 다른 SARM 화합물들은 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 리간드의 항안드로겐 활성을 예기치 않게 가지는 것으로 밝혀졌다. 상기 SARM 화합물은 단독으로든 조성물로서든, a) 남성 피임; b) 다양한 호르몬 관련 증상, 예컨대 피곤함, 우울증, 감소된 성욕, 성적 장애, 발기 부전, 성선기능저하증(hypogonadism), 골다공증, 체모 손실, 빈혈, 비만, 사르코페니아(sarcopenia), 골감소증, 전립선비대증, 감정 및 인지 변화, 및 전립선암과 같은, 나이든 남성에서 안드로겐 감소(ADAM:Androgen Decline in Aging Male)와 관련된 증상들의 치료; c) 성적 장애, 감소된 성욕, 성선기능저하증, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인지 및 감정 변화, 우울증, 빈혈, 체모 손실, 비만, 자궁내막증(endometriosis), 유방암, 자궁암 및 난소암과 같은, 여성에서 안드로겐 감소(ADIF:Androgen Decline In Female)와 관련된 증상들의 치료; d) 급성 및/또는 만성 근육소모증의 치료 및/또는 예방; e) 안구건조증(dry eye)의 예방 및/또는 치료; f) 경구 안드로겐 대체 요법; 및/또는 g) 전립선암 발병 감소, 정지 또는 감퇴 야기에 유용하다.

과제의 해결 수단

[0016] 한 측면에서, 본 발명은 하기 식 I의 구조로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM) 화합물을 제공한다:



I

[0017]

[0018] 상기 식에서,

[0019] X는 결합, O, CH_2, NH, S Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0020] G는 O 또는 S이고;

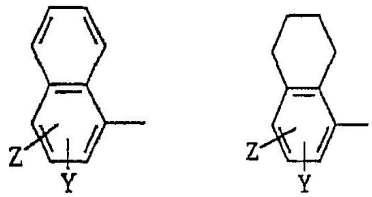
[0021] T는 OH, OR, $-NHCOCH_3$, 또는 NHCOR이고;

[0022] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F, CHF_2, CF_3, CF_2CF_3, 아릴, 페닐, 할로겐, 알케닐, 또는 OH이고;

[0023] R_1은 CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CH_3, 또는 CF_2CF_3이고;

[0024] R_2는 F, Cl, Br, I, CH_3, CF_3, OH, CN, NO_2, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, NHCOR, 알킬, 아릴알킬, OR, NH_2, NHR, NR_2, 또는 SR이고;

[0025] R_3은 F, Cl, Br, I, CN, NO_2, COR, COOH, CONHR, CF_3, 또는 SnR_3이거나, 또는 R_3은 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 하기 구조로 표시되는 융합 고리 시스템을 형성하고:



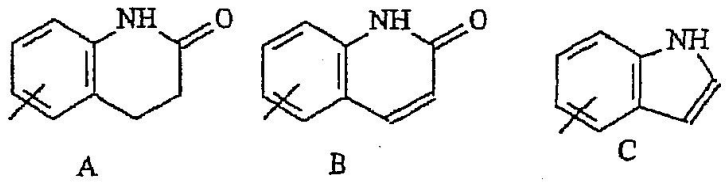
[0026] 또는

[0027] Z는 NO_2, CN, COR, COOH, 또는 CONHR이고;

[0028] Y는 CF_3, F, Br, Cl, I, CN, 또는 SnR_3이고;

[0029] Q는 H, 알킬, 할로겐, 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, 또는 SR이거나;

[0030] Q는 그것이 부착되어 있는 벤젠 고리와 함께 구조 A, B 또는 C로 표시되는 융합 고리 시스템이고;



A B C

[0031]

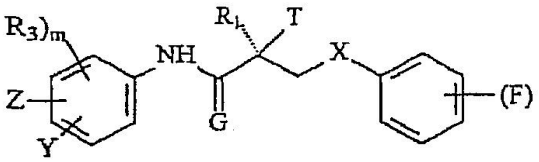
[0032] n은 1 내지 4의 정수이고;

[0033] m은 1 내지 3의 정수이다.

[0034] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 I의 화합물의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 제공한다.

[0035] 한 양태에서, 화합물 I 내 X는 O이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 G는 O이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 Z는 NO_2이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 Z는 CN이다. 다른 양태에서 화합물 I 내 Y는 CF_3이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 Q는 $NHCOCH_3$이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 Q는 F이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 T는 OH이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 R_1은 CH_3이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 Q는 F이고 R_2는 CH_3이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 Q는 F이고, R_2는 Cl이다.

[0036] 다른 측면에서, 본 발명은 식 II의 구조로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 조절자 (SARM) 화합물을 제공한다:



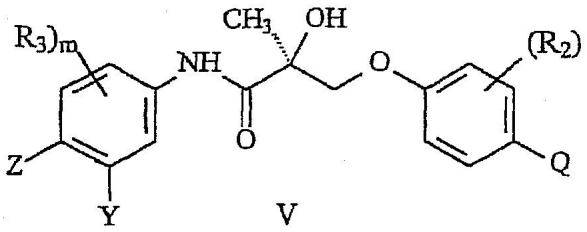
II

[0037]

[0038] 상기 식에서 p는 2-5의 정수이고, 나머지 치환기들은 화합물 I에서 정의한 바와 같다. 한 양태에서, p는 5이다.

[0039] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 II의 화합물의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 제공한다.

[0040] 다른 측면에서, 본 발명은 식 V의 구조로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM) 화합물을 제공한다:



V

[0041]

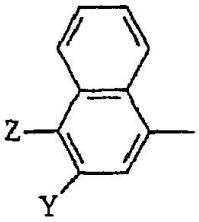
[0042] 상기 식에서,

[0043] R_2는 F, Cl, Br, I, CH_3, CF_3, OH, CN, NO_2, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, NHCOR, 알킬, 아릴알킬, OR, NH_2, NHR,

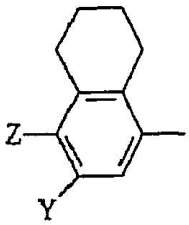
NR_2, 또는 SR이고;

[0044] R_3는 F, Cl, Br, I, CN, NO_2, COR, COOH, CONHR, CF_3, 또는 SnR_3이거나,

[0045] R_3는 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 하기 구조로 표시되는 융합 고리 시스템을 형성하고;



[0046] 또는



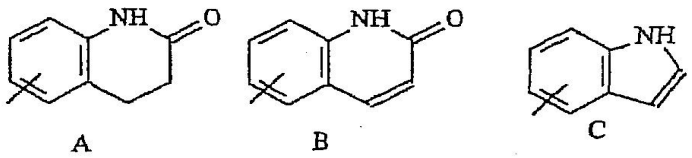
[0047] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F, CHF_2, CF_3, CF_2CF_3; 아릴, 페닐, 할로겐, 알케닐 또는 OH이고;

[0048] Z는 NO_2, CN, COR, COOH 또는 CONHR이고;

[0049] Y는 CF_3, F, Br, Cl, I, CN 또는 SnR_3이고;

[0050] Q는 H, 알킬, 할로겐, 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, 또는 SR이거나;

[0051] Q는 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A, B 또는 C로 표시되는 융합 고리 시스템을 형성하고:



[0052]

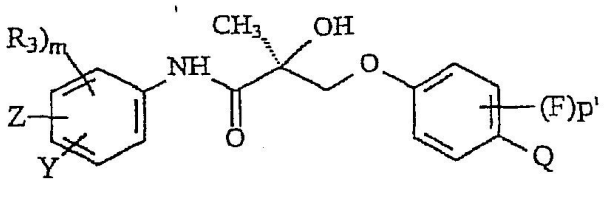
[0053] n은 1-4의 정수이고; 및

[0054] m은 1-3의 정수이다.

[0055] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 V의 화합물의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 제공한다.

[0056] 한 측면에서, 화합물 V 내 Z는 NO_2이다. 다른 측면에서, 화합물 V 내 Z는 CN이다. 다른 측면에서, 화합물 V 내 Y는 CF_3이다. 다른 측면에서, 화합물 V 내 Q는 $NHCOCH_3$이다. 다른 측면에서, 화합물 V 내 Q는 F이다. 다른 측면에서, 화합물 V 내 Q는 F이고, R_2는 CH_3이다. 다른 측면에서, 화합물 V 내 Q는 F이고, R_2는 Cl이다.

[0057] 다른 측면에서, 본 발명은 하기 식 VI의 구조로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 조절자 (SARM) 화합물을 제공한다:



VI

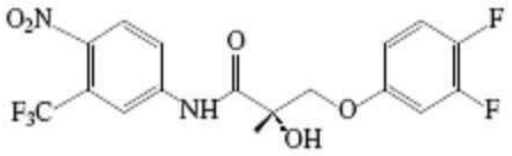
[0058]

[0059] 상기 식에서, p'는 1-4의 정수이고, 나머지 치환기들은 화합물 V에 대해 정의한 바와 같다. 한 측면에서, p'는

5이다.

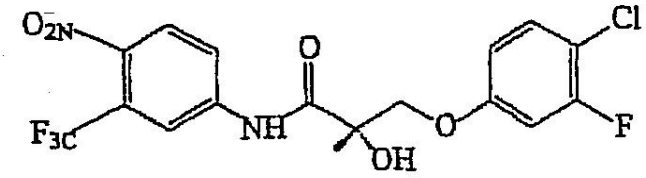
[0060] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 VI의 화합물의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 제공한다.

[0061] 다른 측면에서, 상기 SARM은 하기 구조로 표시된다:



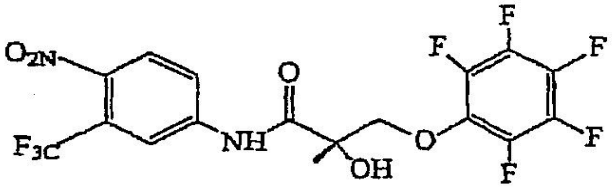
[0062]

[0063] 다른 측면에서, 상기 SARM은 하기 구조로 표시된다:



[0064]

[0065] 다른 측면에서, 상기 SARM은 하기 구조로 표시된다:



[0066]

[0067] 한 측면에서, 본 발명의 SARM 화합물은 안드로겐 수용체 아고니스트이다. 다른 측면에서, 식 I-VI 중 어느 하나의 SARM 화합물은 안드로겐 수용체 안타고니스트이다. 다른 측면에서, 식 I-VI 중 어느 하나의 SARM 화합물은 안드로겐 수용체에 비가역적으로 결합한다. 다른 측면에서, 식 I-VI 중 어느 하나의 SARM 화합물은 안드로겐 수용체에 가역적으로 결합한다.

[0068] 한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0069] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합; 및, 적합한 담체 또는 희석제를 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.

[0070] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물, 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 안드로겐 수용체와, 상기 안드로겐 수용체에 상기 선택적 안드로겐 수용체 조절자를 결합시키기에 효과적인 양으로 접촉시키는 단계를 포함하는, 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 안드로겐 수용체에 결합시키는 방법을 추가로 제공한다.

[0071] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물, 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 안드로겐 수용체와, 정자 생산을 억제하기에 효과적인 양으로 접촉시키는 단계를 포함하는, 피험체 내에서 정자형성(spermatogenesis)을 억제하는 방법을 추가로 제공한다.

[0072] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물, 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을, 피험체 내에서 정자 생산을 억제함으로써 남성 피험체 내에서 피임을 실행하기에 효과적인 양으로 피험

체에게 투여하는 단계를 포함하는, 남성 피험체에서 피임 방법을 제공한다.

[0073] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물, 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 피험체의 안드로겐 수용체와, 상기 안드로겐 수용체에 상기 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 결합시키고 안드로겐-의존성 증상을 변화시키기에 효과적인 양으로 접촉시키는 단계를 포함하는, 호르몬 치료요법을 추가로 제공한다.

[0074] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물, 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 피험체의 안드로겐 수용체와, 안드로겐-의존성 증상을 변화시키기에 효과적인 양으로 접촉시키는 단계를 포함하는, 호르몬 대체요법을 제공한다.

[0075] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물, 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을, 상기 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 상기 안드로겐 수용체에 결합시키고 안드로겐-의존성 증상을 변화시키기에 효과적인 양으로, 호르몬 관련 증상을 가지는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 호르몬 관련 증상을 가지는 피험체를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0076] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물, 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을, 전립선암을 가지는 피험체에서 전립선암을 치료하기에 효과적인 양으로 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 가지는 피험체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0077] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물, 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을, 피험체에서 전립선암을 예방하기에 충분한 양으로 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체 내에서 전립선암을 예방하는 방법을 제공한다.

[0078] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물, 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을, 전립선암을 가지는 피험체에서 전립선암의 진행을 지연시키기에 효과적인 양으로 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 가지는 피험체에서 전립선암의 진행을 지연시키는 방법을 제공한다.

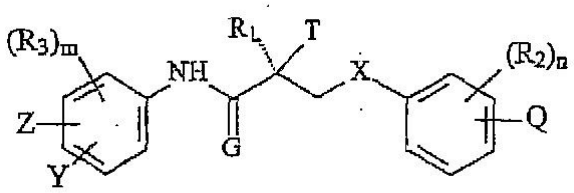
[0079] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물, 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을, 전립선암을 가지는 피험체에서 전립선암의 재발을 예방하기에 효과적인 양으로 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 가지는 피험체 내에서 전립선암의 재발을 예방하는 방법을 제공한다.

[0080] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물, 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을, 전립선암을 가지는 피험체에서 전립선암의 재발을 치료하기에 효과적인 양으로 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 가지는 피험체 내에서 전립선암의 재발을 치료하는 방법을 제공한다.

[0081] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물, 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을, 안구 건조증을 가지는 피험체에서 안구 건조증을 치료하기에 효과적인 양으로 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 안구 건조증을 가지는 피험체 내에서 안구 건조증을 치료하는 방법을 제공한다

[0082] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물, 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을, 피험체에서 안구 건조증을 예방하기에 효과적인 양으로 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체 내에서 안구 건조증을 예방하는 방법을 제공한다.

[0083] 다른 측면에서, 본 발명은 식 I의 구조로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM) 화합물을 제조하는 방법으로서,



I

[0084]

[0085] (상기 식에서,

[0086] X는 결합, O, CH_2, NH, S Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0087] G는 O 또는 S이고;

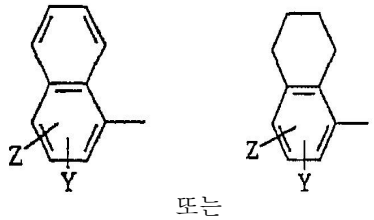
[0088] T는 OH, OR, $-NHCOCH_3$, 또는 NHCOR이고;

[0089] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F, CHF_2, CF_3, CF_2CF_3, 아릴, 페닐, 할로겐, 알케닐, 또는 OH이고;

[0090] R_1은 CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CH_3, 또는 CF_2CF_3이고;

[0091] R_2는 F, Cl, Br, I, CH_3, CF_3, OH, CN, NO_2, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, NHCOR, 알킬, 아릴알킬, OR, NH_2, NHR, NR_2, 또는 SR이고;

[0092] R_3은 F, Cl, Br, I, CN, NO_2, COR, COOH, CONHR, CF_3, 또는 SnR_3이거나, 또는 R_3은 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 하기 구조로 표시되는 융합 고리 시스템을 형성하고:



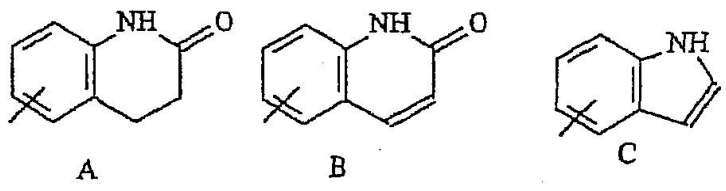
[0093] 또는

[0094] Z는 NO_2, CN, COR, COOH, 또는 CONHR이고;

[0095] Y는 CF_3, F, Br, Cl, I, CN, 또는 SnR_3이고;

[0096] Q는 H, 알킬, 할로겐, 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, 또는 SR이거나;

[0097] Q는 그것이 부착되어 있는 벤젠 고리와 함께 구조 A, B 또는 C로 표시되는 융합 고리 시스템이고;



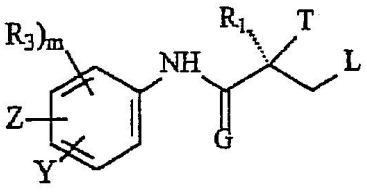
A B C

[0098]

[0099] n은 1 내지 4의 정수이고;

[0100] m은 1 내지 3의 정수이다.)

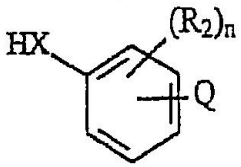
[0101] 식 VII의 화합물을 식 VIII의 화합물과 커플링시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다:



VII

[0102]

[0103] (상기 식에서, Z, Y, G, R_1, T, R_3 및 m은 상기 정의한 바와 같고, L은 이탈기이다)



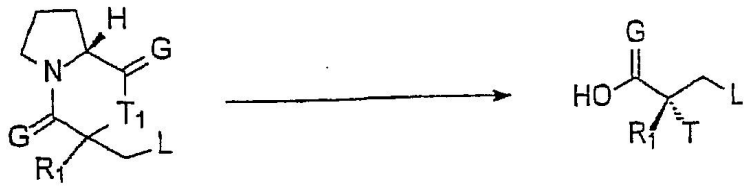
VIII

[0104]

[0105] (상기 식에서, Q, X, R_2 및 n은 상기 정의한 바와 같다).

[0106] 한 측면에서, 상기 커플링 단계는 염기의 존재 하에 수행된다. 다른 측면에서, 상기 이탈기 L은 Br이다. 다른 측면에서, 식 VII의 화합물은 하기 단계에 의하여 제조된다:

[0107] a) 식 X의 고리 화합물의 개환 반응에 의하여 식 IX의 화합물을 제조하는 단계:

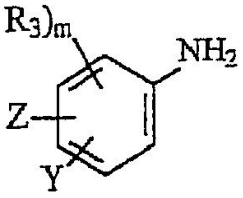


X IX

[0108]

[0109] (상기 식에서, L, R_1, G 및 T는 상기 정의한 바와 같고, T_1은 O 또는 NH이다); 및

[0110] b) 커플링제의 존재 하에, 식 XI의 아민을

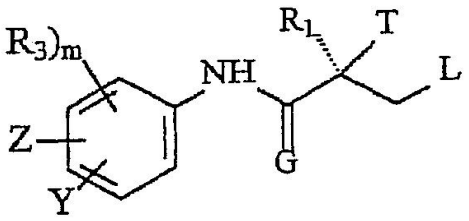


XI

[0111]

[0112] (상기 식에서, Z, Y, R_3 및 m은 상기 정의한 바와 같다)

[0113] 상기 식 IX의 화합물과 반응시켜 식 VII의 화합물을 제조하는 단계:



VII

[0114]

[0115] 한 측면에서, 단계 (a)는 HBr의 존재 하에 수행된다. 다른 측면에서, 상기 방법은 선택적 수용체 조절자(SARM) 화합물을 그 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, N-산화물, 수화물 또는 이들의 임의의 조합으로 전환시키는 단계를 추가로 포함한다.

발명의 효과

[0116] 본 발명의 신규 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물은, 단독으로든 제약학적 조성물로서든, a) 남성 피임; b) 다양한 호르몬 관련 증상, 예컨대 피곤함, 우울증, 감소된 성욕, 성적 장애, 발기 부전, 성선기능저하(hypogonadism), 골다공증, 체모 손실, 빈혈, 비만, 사르코페니아(sarcopenia), 골감소증, 전립선비대증, 감정 및 인지 변화, 및 전립선암과 같은, 나이든 남성에서 안드로겐 감소(ADAM:Androgen Decline in Aging Male)와 관련된 증상들의 치료; c) 성적 장애, 감소된 성욕, 성선기능저하, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인지 및 감정 변화, 우울증, 빈혈, 체모 손실, 비만, 자궁내막증(endometriosis), 유방암, 자궁암 및 난소암과 같은, 여성에서 안드로겐 감소(ADIF: Androgen Decline In Female)와 관련된 증상들의 치료; d) 급성 및/또는 만성 근육소모증의 치료 및/또는 예방; e) 안구건조증(dry eye)의 예방 및/또는 치료; f) 경구 안드로겐 대체 요법; 및/또는 g) 전립선암 발병 감소, 정지 또는 감퇴 야기에 유용하다.

[0117] 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물은 생체 내에서 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 리간드의 안드로겐 활성 및 동화 작용을 보이는 것으로 밝혀졌으므로, 이는 스테로이드계 안드로겐 치료에 비하여 상당한 이점을 제공한다. 따라서, 상기 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물은 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 리간드의 안드로겐 활성 및 동화 작용을 가지며, 심각한 부작용, 불편한 투여 방식 또는 고비용을 수반하지 않으면서, 구강 내 생물학적 유용성(bioavailability), 다른 스테로이드 수용체와의 교차 반응성의 결여, 및 장기의 생물학적 반감기의 이점을 여전히 가진다.

도면의 간단한 설명

[0118] 본 발명은 첨부 도면과 함께 이하 설명으로부터 보다 완전히 이해될 것이다.

도 1: 래트 내에서 화합물 1 및 2의 안드로겐 활성 및 동화 작용. 래트를 좌측 미처리(미손상 대조군), 거세(거세 대조군), 1.0mg/일의 화합물 1로 처리, 또는 1.0mg/일의 화합물 2로 처리하고, 안드로겐 반응 조직(전립선, 정낭, 및 골반거근(levator ani muscle))의 중량을 측정하였다.

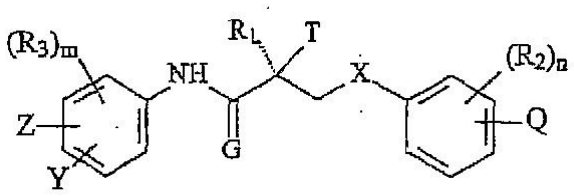
도 2: 래트 내 화합물 7의 안드로겐 활성 및 동화 작용. 래트를 0일째 거세하고, 화합물 7을 매일 DMSO/PEG 베히클 내에 피하 투여하였다 (0.05 내지 3 mg/일). 래트를 마지막날 죽이고, 안드로겐성 기관 (전립선 및 정낭) 및 동화작용 기관(골반거근)의 중량을 측정하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0119] 한 측면에서, 본 발명은 안드로겐 수용체 표적 약제(ARTA: androgen receptor targeting agent)를 제공한다. 상기 약제는 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM)인 신규한 서브클래스의 화합물을 정의한다. 상기 SARM 화합물의 일부는 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 리간드의 예기치 않은 안드로겐 활성 및 동화작용을 보이는 것으로 밝혀졌다. 다른 SARM 화합물들은 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 리간드의 항안드로겐 활성을 예기치 않게 가지는 것으로 밝혀졌다. 상기 SARM 화합물은, 단독으로든 조성물로서든, a) 남성 피임; b) 다양한 호르몬 관련 증상, 예컨대 피곤함, 우울증, 감소된 성욕, 성적 장애, 발기 부전, 성선기능저하증(hypogonadism), 골다공증, 체모 손실, 빈혈, 비만, 사르코페니아(sarcopenia), 골감소증, 전립선비대증, 감정 및 인지 변화, 및 전립선암과 같은, 나이든 남성에서 안드로겐 감소(ADAM:Androgen Decline in Aging Male)와

관련된 증상들의 치료; c) 성적 장애, 감소된 성욕, 성선기능저하증, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인지 및 감정 변화, 우울증, 빈혈, 체모 손실, 비만, 자궁내막증(endometriosis), 유방암, 자궁암 및 난소암과 같은, 여성에서 안드로겐 감소(ADIF:Androgen Decline In Female)와 관련된 증상들의 치료; d) 급성 및/또는 만성 근육소모증의 치료 및/또는 예방; e) 안구건조증(dry eye)의 예방 및/또는 치료; f) 경구 안드로겐 대체 요법; 및/또는 g) 전립선암 발병 감소, 정지 또는 감퇴 야기에 유용하다.

[0120] 한 측면에서, 본 발명은 하기 식 I의 구조로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 조절자 (SARM) 화합물을 제공한다:



I

[0121]

[0122] 상기 식에서,

[0123] X는 결합, O, CH_2, NH, S Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0124] G는 O 또는 S이고;

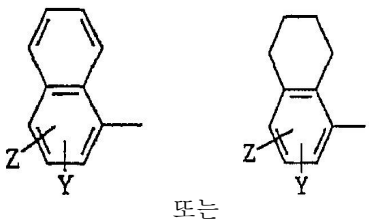
[0125] T는 OH, OR, $-NHCOCH_3$, 또는 NHCOR이고;

[0126] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F, CHF_2, CF_3, CF_2CF_3, 아릴, 페닐, 할로겐, 알케닐, 또는 OH이고;

[0127] R_1은 CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CH_3, 또는 CF_2CF_3이고;

[0128] R_2는 F, Cl, Br, I, CH_3, CF_3, OH, CN, NO_2, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, NHCOR, 알킬, 아릴알킬, OR, NH_2, NHR, NR_2, 또는 SR이고;

[0129] R_3은 F, Cl, Br, I, CN, NO_2, COR, COOH, CONHR, CF_3, 또는 SnR_3이거나, 또는 R_3은 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 하기 구조로 표시되는 융합 고리 시스템을 형성하고:



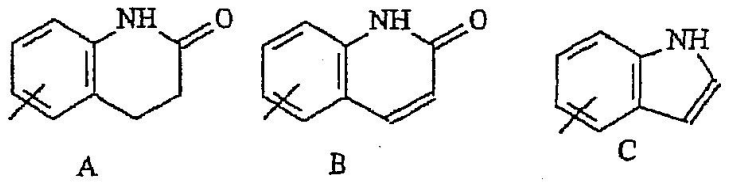
[0130] 또는

[0131] Z는 NO_2, CN, COR, COOH, 또는 CONHR이고;

[0132] Y는 CF_3, F, Br, Cl, I, CN, 또는 SnR_3이고;

[0133] Q는 H, 알킬, 할로겐, 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, 또는 SR이거나;

[0134] Q는 그것이 부착되어 있는 벤젠 고리와 함께 구조 A, B 또는 C로 표시되는 융합 고리 시스템이고;



A B C

[0135]

[0136] n은 1 내지 4의 정수이고;

[0137] m은 1 내지 3의 정수이다.

[0138] 한 측면에서, 본 발명은 상기 식 I의 화합물의 유사체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 I의 화합물의 유도체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 I의 화합물의 이성질체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 I의 화합물의 대사산물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 I의 화합물의 제약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 I의 화합물의 제약학적 산물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 I의 화합물의 수화물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 I의 화합물의 N-산화물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 I의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물의 임의의 조합을 제공한다.

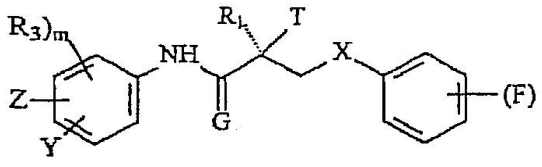
[0139] 한 양태에서, 화합물 I 내 X는 O이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 G는 O이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 Z는 NO_2이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 Z는 CN이다. 다른 양태에서 화합물 I 내 Y는 CF_3이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 Q는 $NHCOCH_3$이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 Q는 F이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 T는 OH이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 R_1은 CH_3이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 Q는 F이고 R_2는 CH_3이다. 다른 양태에서, 화합물 I 내 Q는 F이고, R_2는 Cl이다.

[0140] 치환체 Z, Y 및 R_3는 이들 치환체들을 가지는 고리(이하 "A 고리"라 함)의 임의의 포지션에 있을 수 있다. 한 측면에서, 상기 치환체 Z는 A 고리의 파라 포지션에 있다. 다른 측면에서, 상기 치환체 Y는 A 고리의 메타 포지션에 있다. 다른 측면에서, 상기 치환체 Z는 A 고리의 파라 포지션에 있고, 치환체 Y는 A 고리의 메타 포지션에 있다.

[0141] 치환체 Q 및 R_2는 이들 치환체들을 가지는 고리(이하 "B 고리"라 함)의 임의의 포지션에 있을 수 있다. 한 측면에서, 치환체 Q는 B 고리의 파라 포지션에 있다. 다른 측면에서, 치환체 Q는 B 고리의 파라 포지션에 있다. 다른 측면에서, 치환체 Q는 $NHCOCH_3$이고, B 고리의 파라 포지션에 있다.

[0142] 본원에서 의도되는 바와 같이, 정수 m 및 n은 1 보다 크고, 치환체 R_2 및 R_3는 특정 치환체에 한정되지 않으며 상기 열거한 치환체의 임의의 조합일 수 있다.

[0143] 다른 측면에서, 본 발명은 식 II의 구조로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 조절자 (SARM) 화합물을 제공한다:



II

[0144]

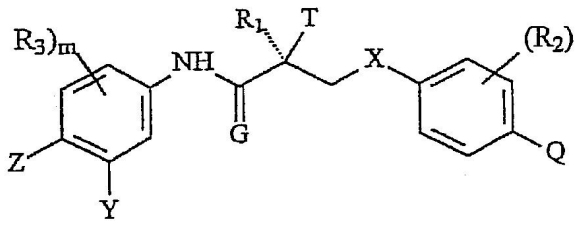
[0145] 상기 식에서 p는 2-5의 정수이고, 나머지 치환기들은 화합물 I에서 정의한 바와 같다.

[0146] 한 측면에서, 본 발명은 p가 2인 식 II의 화합물을 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 p가 3 인 식 II의 화합물을 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 p가 4인 식 II의 화합물을 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 p가 5

인 식 II의 화합물을 제공한다.

[0147] 한 측면에서, 본 발명은 상기 식 II의 화합물의 유사체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 II의 화합물의 유도체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 II의 화합물의 이성질체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 II의 화합물의 대사산물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 II의 화합물의 제약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 II의 화합물의 제약학적 산물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 II의 화합물의 수화물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 II의 화합물의 N-산화물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 II의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물의 임의의 조합을 제공한다.

[0148] 다른 측면에서, 본 발명은 하기 식 III의 구조로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 조절자 (SARM) 화합물을 제공한다:



III

[0149]

[0150] 상기 식에서,

[0151] X는 결합, O, CH_2, NH, S Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0152] G는 O 또는 S이고;

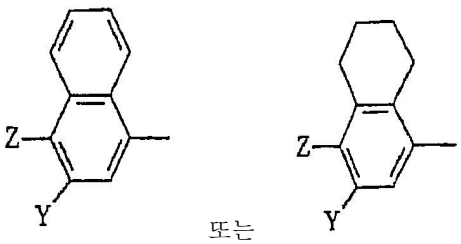
[0153] T는 OH, OR, $-NHCOCH_3$, 또는 NHCOR이고;

[0154] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F, CHF_2, CF_3, CF_2CF_3, 아릴, 페닐, 할로겐, 알케닐, 또는 OH이고;

[0155] R_1은 CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CH_3, 또는 CF_2CF_3이고;

[0156] R_2는 F, Cl, Br, I, CH_3, CF_3, OH, CN, NO_2, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, NHCOR, 알킬, 아릴알킬, OR, NH_2, NHR, NR_2, 또는 SR이고;

[0157] R_3은 F, Cl, Br, I, CN, NO_2, COR, COOH, CONHR, CF_3, 또는 SnR_3이거나, 또는 R_3은 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 하기 구조로 표시되는 융합 고리 시스템을 형성하고:

[0158] 

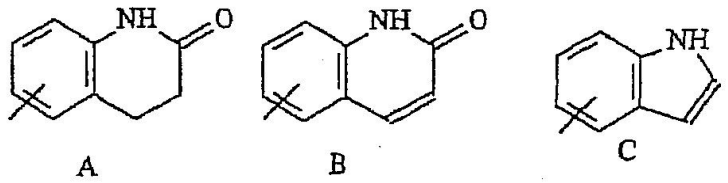
또는

[0159] Z는 NO_2, CN, COR, COOH, 또는 CONHR이고;

[0160] Y는 CF_3, F, Br, Cl, I, CN, 또는 SnR_3이고;

[0161] Q는 H, 알킬, 할로겐, 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, 또는 SR이거나;

[0162] Q는 그것이 부착되어 있는 벤젠 고리와 함께 구조 A, B 또는 C로 표시되는 융합 고리 시스템이고;



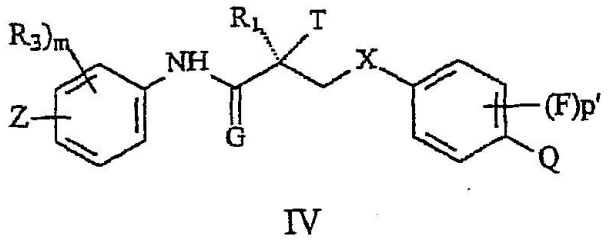
[0163]

[0164] n은 1 내지 4의 정수이고;

[0165] m은 1 내지 3의 정수이다.

[0166] 한 측면에서, 본 발명은 상기 식 III의 화합물의 유사체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 III의 화합물의 유도체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 III의 화합물의 이성질체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 III의 화합물의 대사산물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 III의 화합물의 제약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 III의 화합물의 제약학적 산물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 III의 화합물의 수화물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 III의 화합물의 N-산화물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 III의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물의 임의의 조합을 제공한다.

[0167] 다른 측면에서, 본 발명은 하기 식 IV의 구조로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM) 화합물을 제공한다:



IV

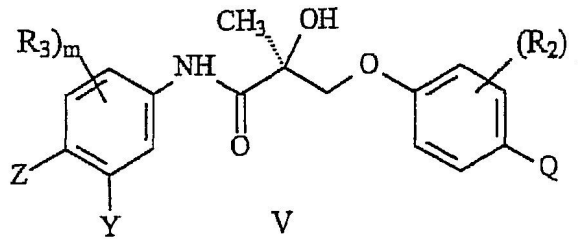
[0168]

[0169] 상기 식에서, p'는 1-4의 정수이고, 나머지 치환기들은 화합물 III에 대하여 정의한 바와 같다.

[0170] 한 측면에서, 본 발명은 p'가 1인 식 IV의 화합물을 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 p'가 2인 식 IV의 화합물을 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 p'가 3인 식 IV의 화합물을 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 p'가 4인 식 IV의 화합물을 제공한다.

[0171] 한 측면에서, 본 발명은 상기 식 IV의 화합물의 유사체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 IV의 화합물의 유도체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 IV의 화합물의 이성질체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 IV의 화합물의 대사산물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 IV의 화합물의 제약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 IV의 화합물의 제약학적 산물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 IV의 화합물의 수화물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 IV의 화합물의 N-산화물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 IV의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물의 임의의 조합을 제공한다.

[0172] 다른 측면에서, 본 발명은 식 V의 구조로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM) 화합물을 제공한다:



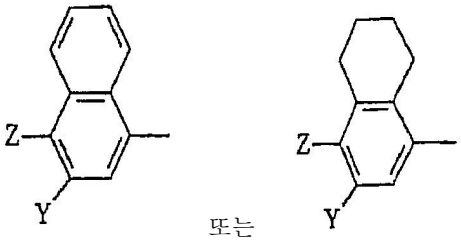
V

[0173]

[0174] 상기 식에서,

[0175] R_2는 F, Cl, Br, I, CH_3, CF_3, OH, CN, NO_2, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, NHCOR, 알킬, 아릴알킬, OR, NH_2, NHR, NR_2, 또는 SR이고;

[0176] R_3은 F, Cl, Br, I, CN, NO_2, COR, COOH, CONHR, CF_3, 또는 SnR_3이거나, 또는 R_3은 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 하기 구조로 표시되는 융합 고리 시스템을 형성하고:

[0177] 

또는

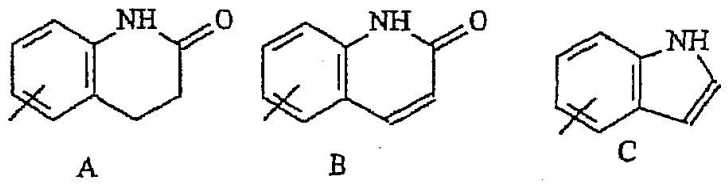
[0178] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F, CHF_2, CF_3, CF_2CF_3; 아릴, 페닐, 할로겐, 알케닐 또는 OH이고;

[0179] Z는 NO_2, CN, COR, COOH, 또는 CONHR이고;

[0180] Y는 CF_3, F, Br, Cl, I, CN, 또는 SnR_3이고;

[0181] Q는 H, 알킬, 할로겐, 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, 또는 SR이거나;

[0182] Q는 그것이 부착되어 있는 벤젠 고리와 함께 구조 A, B 또는 C로 표시되는 융합 고리 시스템이고;



A B C

[0183]

[0184] n은 1 내지 4의 정수이고;

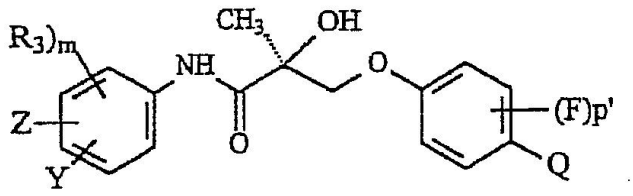
[0185] m은 1 내지 3의 정수이다.

[0186] 한 측면에서, 본 발명은 상기 식 V의 화합물의 유사체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 V의 화합물의 유도체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 V의 화합물의 이성질체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 V의 화합물의 대사산물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 V의 화합물의 제약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 V의 화합물의 제약학적 산물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 V의 화합물의 수화물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 V의 화합물의 N-산화물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 V의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물의 임의의 조합

을 제공한다.

[0187] 한 측면에서, 본 발명은 Z가 NO_2인 식 V의 화합물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 Z가 CN인 식 V의 화합물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 Y가 CF_3인 식 V의 화합물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 Q가 $NHCOCH_3$인 식 V의 화합물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 Q가 F인 식 V의 화합물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 Q가 F이고 R_2가 CH_3인 식 V의 화합물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 Q가 F이고 R_2가 Cl인 식 V의 화합물을 제공한다.

[0188] 다른 측면에서, 본 발명은 식 VI의 구조로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM) 화합물을 제공한다:



VI

[0189]

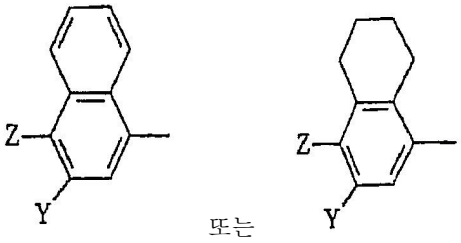
[0190] 상기 식에서, p'는 1-4의 정수이고, 나머지 치환기들은 상기 화합물 V에 대하여 정의한 바와 같다. 한 측면에서, 본 발명은 p'가 1인 식 VI의 화합물을 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 p'가 2인 식 VI의 화합물을 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 p'가 3인 식 VI의 화합물을 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 p'가 4인 식 VI의 화합물을 제공한다.

[0191] 한 측면에서, 본 발명은 상기 식 VI의 화합물의 유사체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 VI의 화합물의 유도체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 VI의 화합물의 이성질체를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 VI의 화합물의 대사산물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 VI의 화합물의 제약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 VI의 화합물의 제약학적 산물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 VI의 화합물의 수화물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 VI의 화합물의 N-산화물을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 식 VI의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물의 임의의 조합을 제공한다.

[0192] 한 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 F인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 Cl인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 Br인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 I인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 CH_3인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서 상기 SARM 화합물은 R_2가 OH인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 CF_3인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 OH인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 CN인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 NO_2인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 $NHCOCH_3$인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 $NHCOCF_3$인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 NHCOR인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 알킬인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 아릴알킬인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 OR인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 NH_2인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 NHR인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_2가 NR_2인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서,

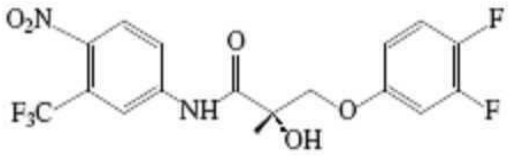
상기 SARM 화합물은 R_2가 SR인 식 I-VI의 임의의 화합물이다.

[0193] 한 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_3가 F인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_3가 Cl인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_3가 Br인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_3가 I인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_3가 CN인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서 상기 SARM 화합물은 R_3가 NO_2인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_3가 COR인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_3가 COOH인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_3가 CONHR인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_3가 CF_3인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_3가 SnR_3인 식 I-VI의 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 R_3가 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 하기 구조로 표시되는 화합물을 형성하는 식 I-VI 중 임의의 화합물이다:

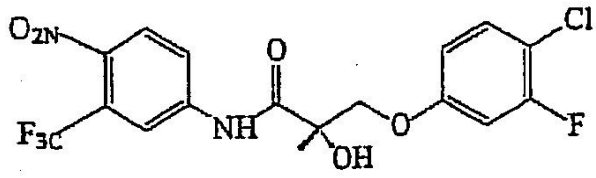
[0194] 

[0195] 한 측면에서, 상기 SARM 화합물은 m이 1인 식 I-VI 중 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 m이 2인 식 I-VI 중 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 m이 3인 식 I-VI 중 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 n이 1인 식 I-VI 중 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 n이 2인 식 I-VI 중 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 n이 3인 식 I-VI 중 임의의 화합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 n이 4인 식 I-VI 중 임의의 화합물이다.

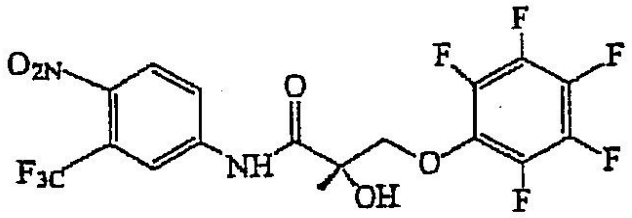
[0196] 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 하기 구조로 표시된다:

[0197] 

[0198] 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 하기 구조로 표시된다:

[0199] 

[0200] 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 하기 구조로 표시된다:



[0201]

[0202] 치환체 R은 본원에서 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F, CHF_2, CF_3, CF_2CF_3; 아릴, 페닐, 할로겐, 알케닐 또는 히드록실(OH)로서 정의된다.

[0203] "알킬"기는 직쇄, 분지쇄 및 시클릭 알킬기를 포함하는 포화 지방족 탄화수소를 의미한다. 한 측면에서, 상기 알킬기는 1-12 탄소를 가진다. 다른 측면에서, 상기 알킬기는 1-7 탄소를 가진다. 다른 측면에서, 상기 알킬기는 1-6 탄소를 가진다. 다른 측면에서, 상기 알킬기는 1-4 탄소를 가진다. 상기 알킬기는 할로겐, 히드록시, 알콕시, 카르보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복실, 티오 및 티오알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0204] "할로알킬"기는 하나 이상의 할로겐 원자, 예컨대, F, Cl, Br 또는 I에 의하여 치환된 상기 정의한 바와 같은 알킬기를 의미한다.

[0205] "아릴"기는 할로겐, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 카르보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복시 또는 티오 또는 티오알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환 또는 비치환될 수 있는, 적어도 하나의 카르보시클릭 방향족기 또는 헤테로시클릭 방향족기를 가지는 방향족 기를 의미한다.

[0206] "히드록실"기는 OH 기를 의미한다. "알케닐"기는 탄소 이중 결합에 적어도 하나의 탄소를 가지는 기를 의미한다. 할로기는 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

[0207] "아릴알킬"기는 아릴에 결합된 알킬을 의미하며, 여기서 알킬 및 아릴은 상기 정의한 바와 같다. 아랄킬기의 예는 벤질기이다.

[0208] 본원에서 의도되는 바와 같이, 본 발명은 SARM 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 조합의 용도에 관한 것이다. 한 측면에서, 본 발명은 상기 SARM 화합물의 유사체의 용도에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 SARM 화합물의 유도체의 용도에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 SARM 화합물의 이성질체의 용도에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 SARM 화합물의 대사산물의 용도에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 SARM 화합물의 제약학적을 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 SARM 화합물의 제약학적 산물의 용도에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 SARM 화합물의 수화물의 용도에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 SARM 화합물의 N-산화물의 용도에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 SARM 화합물의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, 또는 N-산화물의 임의의 조합의 용도에 관한 것이다.

[0209] 본원에서 정의되는 바와 같이, 용어 "이성질체"는 이에 제한되지는 않으나 광학 이성질체 및 유사체, 구조 이성질체 및 유사체, 형태 이성질체 및 유사체 등을 포함한다.

[0210] 한 측면에서, 본 발명은 상기 SARM 화합물의 다양한 광학 이성질체의 용도를 포함한다. 당업자에게 본 발명의 SARM 화합물은 적어도 하나의 카이럴 센터를 가지는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 본 발명의 방법에 사용되는 SARM 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 존재할 수 있고, 분리될 수 있다. 일부 화합물은 또한 다형태성(polymorphism)을 보일 수 있다. 본 발명은 본원에 기술된 안드로겐 관련 증상의 치료에 유용한 특성들을 가지는 임의의 라세미, 광학 활성, 다형, 또는 입체 이성질체 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 한 측면에서, 상기 SARM 화합물은 순수 (R)-이성질체이다. 한 측면에서, 상기 SARM 화합물은 순수 (S)-이성질체이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 (R) 및 (S) 이성질체의 혼합물이다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 동량의 (R) 및 (S) 이성질체를 포함하는 라세미 혼합물이다. 광학 활성 형태를 제조하는 방법을 당업계에 잘 알려져 있다 (예컨대, 재결정 기법, 광학 활성 출발 물질로부터의 합성, 카이럴 합성, 또는 카이럴 정지상을 이용한 크로마토그래피 분리에 의한 라세미 형의 분할에 의함).

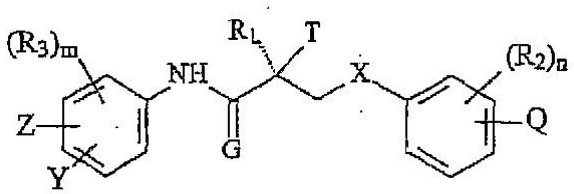
[0211] 본 발명은 유기 및 무기산, 예컨대, 시트르산 및 염산으로의 아미노-치환 화합물의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 기술된 화합물의 아미노 치환체의 N-산화물을 포함한다. 제약학적으로 허용가능한 염 또한 페놀 화합물로부터 무기 염기, 예컨대, 수산화나트륨 처리에 의하여 제조될 수 있다. 또한, 페놀 화합물의 에스테르는 지방족 및 방향족 카르복실산, 예컨대 아세트산 및 벤조산 에스테르로 제조될 수 있다.

[0212] 본 발명은 상기 SARM 화합물의 유도체를 추가로 포함한다. 용어 "유도체"는 이에 제한되지는 않으나 에테르 유도체, 산 유도체, 아미드 유도체, 에스테르 유도체 등을 포함한다. 또한, 본 발명은 상기 SARM 화합물의 수화물을 추가로 포함한다. 용어 "수화물"은 이에 제한되지는 않으나 반-수화물(hemihydrate), 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등을 포함한다.

[0213] 본 발명은 상기 SARM 화합물의 대사산물을 추가로 포함한다. 용어 "대사산물"은 대사 또는 대사 과정에 의하여 다른 물질로부터 제조된 임의의 물질을 의미한다.

[0214] 본 발명은 상기 SARM 화합물의 제약학적 산물을 추가로 포함한다. 용어 "제약학적 산물"은 본원에 정의되는 바와 같은 제약학적 용도(제약학적 조성물)로 적합한 조성물을 의미한다.

[0215] 다른 측면에서, 본 발명은 식 I의 구조로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM) 화합물을 제조하는 방법으로서,



I

[0216]

[0217] (상기 식에서,

[0218] X는 결합, O, CH_2, NH, S Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0219] G는 O 또는 S이고;

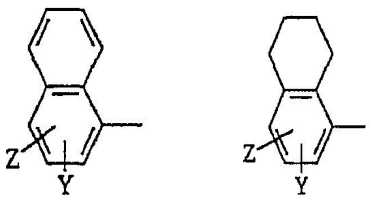
[0220] T는 OH, OR, $-NHCOCH_3$, 또는 NHCOR이고;

[0221] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F, CHF_2, CF_3, CF_2CF_3, 아릴, 페닐, 할로겐, 알케닐, 또는 OH이고;

[0222] R_1은 CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CH_3, 또는 CF_2CF_3이고;

[0223] R_2는 F, Cl, Br, I, CH_3, CF_3, OH, CN, NO_2, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, NHCOR, 알킬, 아릴알킬, OR, NH_2, NHR, NR_2, 또는 SR이고;

[0224] R_3은 F, Cl, Br, I, CN, NO_2, COR, COOH, CONHR, CF_3, 또는 SnR_3이거나, 또는 R_3은 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 하기 구조로 표시되는 융합 고리 시스템을 형성하고:



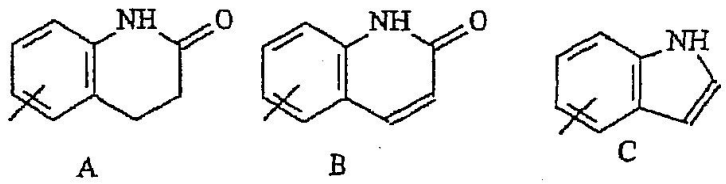
[0225] 또는

[0226] Z는 NO_2, CN, COR, COOH, 또는 CONHR이고;

[0227] Y는 CF_3, F, Br, Cl, I, CN, 또는 SnR_3이고;

[0228] Q는 H, 알킬, 할로겐, 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, 또는 SR이거나;

[0229] Q는 그것이 부착되어 있는 벤젠 고리와 함께 구조 A, B 또는 C로 표시되는 융합 고리 시스템이고;



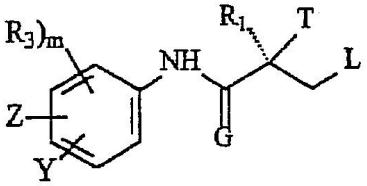
A B C

[0230]

[0231] n은 1 내지 4의 정수이고;

[0232] m은 1 내지 3의 정수이다.)

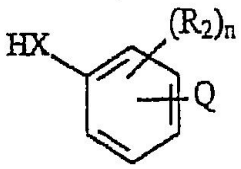
[0233] 식 VII의 화합물을 식 VIII의 화합물과 커플링시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다:



VII

[0234]

[0235] (상기 식에서, Z, Y, G, R_1, T, R_3 및 m은 상기 정의한 바와 같고, L은 이탈기이다)



VIII

[0236]

[0237] (상기 식에서, Q, X, R_2 및 n은 상기 정의한 바와 같다).

[0238] 한 측면에서, 상기 커플링 단계는 염기의 존재 하에 수행된다. 다른 측면에서, 상기 이탈기 L은 Br이다. 다른 측면에서, 식 VII의 화합물은 하기 단계에 의하여 제조된다:

[0239] a) 식 X의 고리 화합물의 개환 반응에 의하여 식 IX의 화합물을 제조하는 단계:

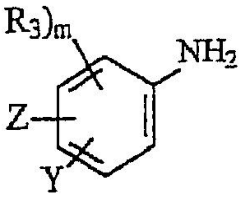


X IX

[0240]

[0241] (상기 식에서, L, R_1, G 및 T는 상기 정의한 바와 같고, T_1은 O 또는 NH이다); 및

[0242] b) 커플링제의 존재 하에, 식 XI의 아민을

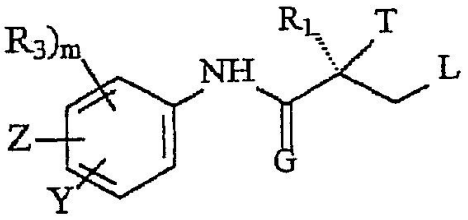


XI

[0243]

[0244] (상기 식에서, Z, Y, R_3 및 m은 상기 정의한 바와 같다)

[0245] 상기 식 IX의 화합물과 반응시켜 식 VII의 화합물을 제조하는 단계:



VII

[0246]

[0247] 당업자는, T_1이 O 또는NH인 경우, 화합물 VIII 내 T는 O 또는 NH_2임을 인식할 것이다. 따라서, 화합물 I 내 T가 OR이면, 반응은 예컨대 알킬 할라이드 R-X와의 반응에 의하여 OH를 OR로 전환시키는 추가 단계를 포함할 것이다. 화합물 I 내 T가 NHCOR, $NHCOCH_3$ 이면, 반응은 예컨대 상응하는 아실 클로라이드 ClCOR 또는 $ClCOCH_3$와의 반응에 의하여 NH_2를 NHCOR 또는 $NHCOCH_3$로 전환시키는 추가 단계를 포함할 것이다.

[0248] 한 측면에서, 단계 (a)는 HBr의 존재 하에 수행된다. 다른 측면에서, 상기 방법은 상기 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM) 화합물을 그 유사체, 이성질체, 대사산물, 유도체, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, N-산화물, 수화물 또는 이들의 임의의 조합으로 전환시키는 단계를 추가로 포함한다.

[0249] 한 측면에서, 상기 정의한 바와 같은 커플링 단계는 염기의 존재 하에 수행된다. XH 모이어티(예컨대, X가 O인 경우 페놀 모이어티)의 수소로부터 양성자를 이탈시키며 커플링을 허용하는 임의의 적합한 염기가 사용될 것이다. 염기의 비제한적 예는 알칼리 카보네이트와 같은 카보네이트, 예컨대 탄산나트륨 (Na_2CO_3), 탄산칼륨(K_2CO_3), 및 탄산 세슘(Cs_2CO_3); 알칼리 메탈 바이카보네이트와 같은 바이카보네이트, 예컨대, 탄산수소나트륨($NaHCO_3$), 탄산수소칼륨($KHCO_3$); 소듐 하이드라이드(NaH), 포타슘 하이드라이드(KH) 및 리튬 하이드라이드(LiH)와 같은 알칼리 메탈 하이드라이드이다.

[0250] 상기 이탈기 L은 본원에서 화학 반응을 위하여 통상적으로 고려되는 제거가능한 임의의 기로 정의되며, 당업자에게 공지되어 있다. 적합한 이탈기는 할로겐, 예컨대, F, Cl, Br, 및 I; 알킬 술포네이트 에스테르 (-OSO_2R) (여기서, R은 알킬기), 예컨대, 메탄술포네이트(메실레이트), 트리플루오로메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 2,2,2-트리플루오로에탄술포네이트, 퍼플루오로 부탄술포네이트; 아릴 술포네이트 에스테르 (-OSO_2Ar) (여기서, Ar은 아릴기), 예컨대, p-톨루오일술포네이트(토실레이트), 메틸, 염소, 브롬, 니트로 등에 의하여 치환 또는 비치환될 수 있는 벤젠술포네이트; NO_3, NO_2 또는 술페이트, 술파이트, 포스페이트, 포스파이트, 카르복실레이트, 이미노 에스테르, N_2 또는 카르바메이트이다.

[0251] 상기 반응은 예컨대 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르, 피리딘과 같은 방향족 아민; 벤젠, 톨루엔 및 자일렌과 같은 지방족 및 방향족 탄화수소; 디메틸술폭사이드(DMSO), 디메틸포름아미드(DMF), 및 디메틸아세트아미드(DMAC)와 같은 적합한 희석제 또는 불활성 용매 내에서 편리하게 수행된다. 상기 반응은 예컨대 -20 내지 120℃에서, 예컨대 주변 온도 또는 그 근처에서, 적합하게 수행된다.

[0252] 상기 정의된 바와 같은 커플링제는 식 X의 카르복실산/티오카르복실산을 그 반응성 유도체로 전환시켜, 각각의 아민과의 커플링을 가능케 하여 아미드/티오아미드 결합을 형성할 수 있는 시약이다. 카르복실산/티오카르복실산의 적합한 반응성 유도체는 예컨대, 아실 할라이드/티오아실 할라이드, 예컨대, 산/티오액시드 및 무기 산 클로라이드, 예컨대 티오닐 클로라이드의 반응에 의하여 형성된 아실/티오아실 클로라이드; 혼합 무수물, 예컨대, 산과 이소부틸 클로로포르메이트와 같은 클로로포르메이트의 반응에 의하여 형성된 무수물; 활성 에스테르/티오에스테르, 예컨대 산/티오액시드와 페놀의 반응에 의하여 형성된 에스테르/티오에스테르, 에스테르/티오에스테르 또는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올 또는 N-히드록시벤조트리아졸과 같은 알코올; 아실/티오아실 아지드, 예컨대, 산/티오액시드와 디페닐포스포릴 아지드와 같은 아지드의 반응에 의하여 형성된 아지드; 아실 시아나이드/티오아실 시아나이드, 예컨대 산과 디에틸포스포릴 시아나이드와 같은 시아나이드의 반응에 의하여 형성된 시아나이드; 또는, 산/티오액시드와 디시클로헥실카르보디이미드와 같은 카르보디이미드의 반응 산물이다.

[0253] 상기 반응은 상기 정의한 바와 같은 적합한 불활성 용매 또는 희석제 내에서, 적당하게는 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 하에, 상기한 온도 범위에서 편리하게 수행된다.

[0254] 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물의 생물학적 활성

[0255] 본원에서 제공되는 상기 SARM 화합물은 예기치 않게 생체 내에서 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 리간드의 안드로겐 활성 및 동화작용을 보이는 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM) 화합물이다. 또한, 적절하게 치환된 화합물들은 전립선암을 치료하는데에 효율적이며 전립선암의 영상화에 유용하다. 상기 SARM 화합물은 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 리간드의 생체 내 안드로겐 활성 및 동화 작용을 보인다.

[0256] 본원에서 의도되는 바와 같이, 적절히 치환된 본 발명의 SARM 화합물은 a) 남성 피임; b) 다양한 호르몬 관련 증상, 예컨대 피곤함, 우울증, 감소된 성욕, 성적 장애, 발기 부전, 성선기능저하증(hypogonadism), 골다공증, 체모 손실, 빈혈, 비만, 사르코페니아(sarcopenia), 골감소증, 전립선비대증, 감정 및 인지 변화, 및 전립선암과 같은, 나이든 남성에서 안드로겐 감소(ADAM:Androgen Decline in Aging Male)와 관련된 증상들의 치료; c) 성적 장애, 감소된 성욕, 성선기능저하증, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인지 및 감정 변화, 우울증, 빈혈, 체모 손실, 비만, 자궁내막증(endometriosis), 유방암, 자궁암 및 난소암과 같은, 여성에서 안드로겐 감소(ADIF:Androgen Decline In Female)와 관련된 증상들의 치료; d) 급성 및/또는 만성 근육소모증의 치료 및/또는 예방; e) 안구건조증(dry eye)의 예방 및/또는 치료; f) 경구 안드로겐 대체 요법; 및/또는 g) 전립선암 발병 감소, 정지 또는 감퇴 야기에 유용하다.

[0257] 본원에서, 세포외 시그널링 분자를 위한 수용체는 집약적으로 "세포 시그널링 수용체"로 언급된다. 많은 세포 시그널링 수용체가 세포 표면 상에서 트랜스멤브레인 단백질이다; 이들이 세포외 시그널링 분자 (즉, 리간드)에 결합하면, 활성화되어 세포의 행동을 변경시키는 일련의 세포내 시그널을 생성한다. 대조적으로, 어떠한 경우에서, 상기 수용체는 세포 내에 있으며, 상기 시그널링 리간드는 세포를 활성화시키기 위하여 세포 내로 침투하여야 한다; 이들 시그널링 분자는 따라서 세포의 플라스마 멤브레인을 가로질러 확산되기에 충분히 작고 소수성이어야 한다.

[0258] 스테로이드 호르몬은 표적 세포의 플라스마 멤브레인을 가로질러 직접 확산되고 세포내 세포 시그널링 수용체에 결합하는 작은 소수성 분자의 한 예이다. 상기 수용체는 구조적으로 연관되며, 세포내 수용체 수퍼패밀리 (또는 스테로이드-호르몬 수용체 수퍼패밀리)를 구성한다. 스테로이드 호르몬 수용체는 프로게스테론(progesterone) 수용체, 에스트로겐 수용체, 안드로겐 수용체, 글루코코티코이드(glucocorticoid) 수용체, 및 미네랄로코티코이드(mineralocorticoid) 수용체를 포함한다. 한 측면에서, 본 발명은 안드로겐 수용체에 관한 것이다.

[0259] 리간드의 수용체 결합 이외에, 상기 수용체는 블록킹되어 리간드 결합을 방지할 수 있다. 물질이 수용체에 결합하면, 그 물질의 3-차원적 구조는 볼 및 소켓 구조로 상기 수용체의 3차원적 구조에 의하여 창출된 공간 내로 피팅된다. 볼이 소켓에 피팅이 잘 될수록, 더욱 고정되게 유지된다. 이러한 현상은 친화력이라 불리운다. 물질의 친화력이 원래 호르몬보다 크면, 그것은 호르몬과 경쟁하여 결합 부위에 보다 빈번히 결합할 것이다. 일단 결합되면, 시그널이 수용체를 통하여 세포 내로 보내어져, 세포로 하여금 어떠한 방식으로 반응하도록 야기한다. 이는 활성화라 불리운다. 활성화된 수용체는 특이 유전자의 전사를 직접적으로 조절한다. 그러나, 상기 물질 및 수용체는 세포를 활성화시키기 위하여 친화력 이외의 어떠한 특성을 가질 것이다. 상기 물질의 원자와 수용체의 원자 사이의 화학 결합이 형성된다. 어떠한 경우, 이는 수용체 구조의 변화를 유도하며,

이는 활성화 과정을 시작하기에 충분하다 (시그날 형질도입(signal transduction)이라 함).

[0260] 한 측면에서, 본 발명은 아고니스트 화합물인 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물에 관한 것이다. 수용체 아고니스트는 수용체에 결합하여 이를 활성화시키는 물질이다. 따라서, 한 측면에서, 본 발명의 SARM 화합물은 스테로이드계 호르몬 수용체에 결합하여 이를 활성화시키는 데에 유용하다. 한 측면에서, 본 발명의 아고니스트 화합물은 안드로겐 수용체에 결합하는 아고니스트이다. 다른 측면에서, 상기 화합물은 안드로겐 수용체에 대한 고 친화력을 가진다. 다른 측면에서, 상기 아고니스트 화합물은 또한 동화 작용을 보인다. 다른 측면에서, 본 발명은 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 화합물의 아고니스트 및 동화 작용을 보이는 선택적 안드로겐 조절자 화합물을 제공한다.

[0261] 다른 측면에서, 본 발명은 안타고니스트 화합물인 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물에 관한 것이다. 수용체 안타고니스트는 수용체에 결합하여 이를 불활성화시키는 물질이다. 따라서, 한 측면에서, 본 발명의 SARM 화합물은 스테로이드계 호르몬 수용체에 결합하여 이를 불활성화시키는데 유용하다. 한 측면에서, 본 발명의 안타고니스트 화합물은 안드로겐 수용체에 결합하는 안타고니스트이다. 다른 측면에서, 상기 화합물은 안드로겐 수용체에 대한 고 친화력을 가진다.

[0262] 또 다른 측면에서, 본 발명의 SARM 화합물은 부분적인 AR 아고니스트/안타고니스트로서 분류될 수 있다. 상기 SARMs은 일부 조직 내에서 AR 아고니스트이며, AR-반응성 유전자의 증가된 전사를 유도한다(예컨대, 근육 동화 작용). 다른 조직 내에서, 이들 화합물들은 AR에서 억제제로서 작용하여 천연 안드로겐의 아고니스트 작용을 방지한다.

[0263] 본 발명의 화합물이 AR 아고니스트인지 안타고니스트인지를 결정하는 분석은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예컨대, AR 아고니스트 활성은, 중량에 의하여 측정된, 전립선 및 정낭(seminal vesicle)과 같은 AR 함유 조직의 성장을 유지 및/또는 자극하는 SARM 화합물의 활성을 모니터링함으로써 측정될 수 있다. AR 안타고니스트 활성은 SARM 화합물의 AR 함유 조직의 성장을 억제하는 능력을 모니터링함으로써 측정될 수 있다.

[0264] 본 발명의 화합물은 안드로겐 수용체에 가역적으로 또는 비가역적으로 결합한다. 한 측면에서, 상기 SARM 화합물은 안드로겐 수용체에 가역적으로 결합한다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 포유루의 안드로겐 수용체에 가역적으로 결합한다. 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 인간의 안드로겐 수용체에 가역적으로 결합한다. 화합물의 수용체에의 가역적 결합은, 화합물이 결합 후 수용체로부터 탈착될 수 있음을 의미한다.

[0265] 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 포유류, 예컨대 인간의 안드로겐 수용체에 비가역적으로 결합한다. 따라서, 한 측면에서, 본 발명의 화합물은 안드로겐 수용체의 알킬화 (즉, 공유 결합 형성)를 허용하는 작용기(예컨대, 친화성 라벨)를 가질 것이다. 따라서, 이러한 경우, 상기 화합물은 수용체에 비가역적으로 결합하는 알킬화제이며, 따라서, 내생 리간드 DHT 및 테스토스테론과 같은 스테로이드에 의하여 대체될 수 없다. 본원에서 "알킬화제"는 DNA, RNA 또는 효소와 같은 세포성 성분과 알킬화하는 (공유 결합을 형성하는) 시약을 의미한다. 이는 알킬 라디칼을 생물학적으로 활성인 분자 내로 도입함으로써 적합한 작용을 방지하는 매우 반응성 화학물질이다. 알킬화 모이어티는 세포성 성분 내에서 친핵성 모이어티와 상호반응하는 친전자성기이다.

[0266] 한 측면에서, 본 발명은, 안드로겐 수용체를 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합과, 상기 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 상기 안드로겐 수용체에 결합시키기에 충분한 양으로 접촉시키는 단계를 포함하는, 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 안드로겐 수용체에 결합시키는 방법을 추가로 제공한다.

[0267] 다른 측면에서, 본 발명은 피험체의 안드로겐 수용체를 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물 또는 이들의 임의의 조합과, 정자 생산을 억제하기에 효과적인 양으로 접촉시키는 단계를 포함하는, 피험체에서 정자형성(spermatogenesis)을 억제하는 방법을 제공한다.

[0268] 다른 측면에서, 본 발명은 수컷 피험체에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물 또는 이들의 임의의 조합을, 상기 피험체 내에서 정자 생산을 억제함으로써 상기 피험체 내에서 피임을 실행하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 수컷 피험체 내 피임 방법을 제공한다.

[0269] 다른 측면에서, 본 발명은 안드로겐 수용체를 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화

물 또는 이들의 임의의 조합과, 안드로겐 의존성 상태의 변화를 초래하기에 효과적인 양으로 접촉시키는 단계를 포함하는, 호르몬 치료 요법을 제공한다.

[0270] 다른 측면에서, 본 발명은 피험체의 안드로겐 수용체를 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물 또는 이들의 임의의 조합과, 안드로겐 의존성 상태의 변화를 초래하기에 효과적인 양으로 접촉시키는 단계를 포함하는, 호르몬 대체 요법을 제공한다.

[0271] 다른 측면에서, 본 발명은 호르몬 관련 증상을 가지는 피험체에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물 또는 이들의 임의의 조합을, 안드로겐 의존성 상태의 변화를 초래하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 호르몬 관련 증상을 가지는 피험체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0272] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 안드로겐 의존성 증상은 성선기능저하증(hypogonadism), 사르코페니아(sarcopenia), 적혈구 생성(erythropoiesis), 골다공증(osteroporosis), 및 기타 낮은 안드로겐(예컨대, 테스토스테론) 레벨에 의존하는 것으로 판정되는 증상들을 포함한다.

[0273] 다른 측면에서, 본 발명은 전립선암을 가지는 피험체에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물 또는 이들의 임의의 조합을, 상기 피험체에서 전립선암을 치료하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 가지는 피험체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0274] 다른 측면에서, 본 발명은 피험체에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물 또는 이들의 임의의 조합을, 상기 피험체에서 전립선암을 예방하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 전립선암을 예방하는 방법을 제공한다.

[0275] 다른 측면에서, 본 발명은 전립선암을 가지는 피험체에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물 또는 이들의 임의의 조합을, 상기 피험체에서 전립선암의 진행을 지연시키기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 가지는 피험체에서 전립선암의 진행을 지연시키는 방법을 제공한다.

[0276] 다른 측면에서, 본 발명은 전립선암을 가지는 피험체에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물 또는 이들의 임의의 조합을, 상기 피험체에서 전립선암의 재발을 예방하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 가지는 피험체에서 전립선암의 재발을 예방하는 방법을 제공한다.

[0277] 다른 측면에서, 본 발명은 전립선암을 가지는 피험체에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물 또는 이들의 임의의 조합을, 상기 피험체에서 전립선암의 재발을 치료하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암을 가지는 피험체에서 전립선암의 재발을 치료하는 방법을 제공한다.

[0278] 또한, 안드로겐 수용체의 자극은 눈물 생산을 자극함으로써, 본 발명의 SARM 화합물은 안구 건조증을 치료하는데에 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 다른 측면에 의하면, 안구 건조증(dry eyes)을 가지는 피험체에게 식 I-IV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물 또는 이들의 임의의 조합을, 상기 피험체에서 안구 건조증을 치료하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 안구 건조증(dry eyes)을 가지는 피험체에서 안구 건조증을 치료하는 방법이 제공된다.

[0279] 본 발명의 다른 측면에 의하면, 피험체에게 식 I-IV의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물 또는 이들의 임의의 조합을, 상기 피험체에서 안구 건조증을 예방하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 안구 건조증을 예방하는 방법이 제공된다.

[0280] 본원에서 "접촉"은, 본 발명의 SARM 화합물이 테스트 튜브, 플라스크, 조직 배양액, 칩, 어레이, 플레이트, 마이크로플레이트, 모세관 등 내에서 효소를 함유하는 샘플 내로 도입되어, SARM의 상기 효소에의 결합을 허용하기에 충분한 온도 및 시간으로 배양됨을 의미한다. 상기 샘플을 SARM 또는 기타 특이 결합 성분과 접촉

시키는 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 실행될 분석 프로토콜 유형에 따라 선택될 수 있다. 배양 방법 또한 표준이며 당업자에게 공지되어 있다.

[0281] 다른 측면에서, 용어 "접촉"은, 본 발명의 SARM 화합물이 치료를 받는 피험체 내로 도입되어, 생체 내에서 안드로겐 수용체와 접촉하도록 됨을 의미한다.

[0282] 본원에서 용어 "치료"는 질병 완화 및 예방 치료를 포함한다. 본원에서 용어 "감소", "억제" 및 "억압"은 감소시키거나 완화시키는 통상적인 의미를 가진다. 본원에서 용어 "진행"은 영역 또는 심각성의 증가, 진전, 성장 또는 악화를 의미한다. 본원에서 용어 "재발"은 질병의 경감후 복귀를 의미한다. 본원에서 용어 "지연"은 정지, 방해, 속도를 늦춤, 연기시킴, 유지, 또는 되돌림을 의미한다.

[0283] 본원에서 용어 "투여"는 피험체를 본 발명의 SARM 화합물과 접촉시킴을 의미한다. 본원에서 투여는 실험실내, 즉, 테스트 튜브내에서, 또는 생체내, 즉, 살아있는 유기체, 예컨대 인간의 세포 또는 조직 내에서 행하여질 수 있다. 한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 피험체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0284] 본원에서 용어 "성욕(libido)"는 성적 욕구를 의미한다.

[0285] 본원에서 용어 "발기"는 발기될 수 있음을 의미한다. 발기 조직은 매우 팽창되고 그것이 함유하는 수많은 혈관의 팽창에 의하여 단단하게 될 수 있는 조직이다.

[0286] "성선기능저하증(hypogonadism)"는 비정상적으로 감소된 생식선(gonad)의 기능적 활성과 성적 발달 및 성장의 지연으로부터 초래되거나 이를 특징으로 하는 증상이다. "골감소증(osteopenia)"은 감소된 골 밀도 또는 칼슘화를 의미한다. 이는 그러한 증상이 주목되는 모든 골격계를 포함하는 용어이다.

[0287] "골다공증(osteoporosis)"은 칼슘 및 골 단백질 결핍으로 인한 골 질량 감소와 함께 골의 얇아짐을 의미한다. 골다공정은 개인에게 골절이 일어나기 쉽도록 하며, 이는 종종 서서히 치유되며 저조하게 치유된다. 체크되지 않은 골다공증은 자세 변화, 물리적 이상 및 감소된 운동성을 초래할 수 있다.

[0288] "전립선비대증(BPH:benign prostate hyperplasia)"은 전립선의 비-악성 확대이며, 성인 남성의 내부 기관에서 발견되는 가장 통상적인 비-악성 증식성 이상이고, 성인 남성에서 사망의 야기하는 주요 원인이다. BPH는 50세 이상의 남성 75% 이상에서 나타나며, 90대까지 88% 에 달한다. BPH는 전립선을 가로지르는 요도(prostatic urethra)의 일부의 점진적 압착을 빈번하게 초래한다. 이는 불완전한 방광의 비움 및 배뇨의 긴급함으로 인하여 환자로 하여금 빈번한 배뇨를 야기한다. 요 흐름의 장애는 또한, 방광으로부터 요를 비울 수 없음으로 인하여, 요구될 때 배뇨를 개시함에 있어서의 어려움과 요 흐름 예방의 어려움을 포함하는 배뇨 조절의 일반적 결여를 초래하며, 이는 요 장애(urinary obstruction) 및 요 부전(urinary failure)을 초래할 수 있는, 배뇨 일류성 요실금(overflow urinary incontinence)로 알려져 있다.

[0289] "인지(cognition)"는 인식의 과정, 특히 깨달음(aware), 인식(knowing), 배움(learning) 및 판단(judging)의 과정을 의미한다. 인지는 심리학, 언어학, 컴퓨터 과학, 신경과학, 수학, 인성학 및 철학의 분야와 관련된다. 용어 "감정"은 정신 상태 및 기분을 의미한다. 본원에서 의도되는 바와 같이, 변경은 인지 및/또는 감정의 긍정적 또는 부정적 변화를 의미한다.

[0290] 용어 "우울증(depression)"은 개인의 먹고 자고 느끼고 생각하는 방식에 영향을 미치는 신체, 감정 및 생각을 수반하는 질병을 의미한다. 우울증의 신호 및 징후는 활동에 대한 관심 손실, 식욕 손실 또는 과식, 감정 표현 손실, 공허한 기분, 절망감, 비관, 죄의식 또는 무력감, 사회적 위축, 피곤함, 수면 장애, 트러블 집중, 기억, 또는 결정, 안절부절함, 초조함, 두통, 소화 장애 또는 만성 통증을 포함한다.

[0291] 용어 "체모 손실"은 의학적으로 탈모증(alopecia)으로 알려져 있으며, 가장 통상적인 유형의 남성 패턴 대머리(baldness)에서의 대머리를 의미한다. 대머리는 전형적으로 두발의 부분적 손실로 시작되며, 때때로 완전한 대머리 및 심지어 체모의 손실로까지 진행한다. 체모 손실은 남성 및 여성 모두에게 영향을 미친다.

[0292] "빈혈(anemia)"은 정상적인 수 미만의 적혈구 수 또는 정상적인 양 미만의 혈액내 헤모글로빈을 가지는 증상을 의미한다. 혈액의 산소 운반 능력은, 따라서 감소된다. 빈혈을 가진 사람은 쉽게 피곤함을 느낄 것이며, 창백하고, 가슴 두근거림(palpitation)으로 발달되고, 대개 호흡이 짧아진다. 빈혈은 다음의 네 가지 근본적 요인에 의하여 야기된다: a) 출혈(hemorhage(bleeding)); b) 용혈(hemolysis: 적혈구의 과도한 파괴); c) 적혈구 생산부족; d) 충분하지 않은 정상적 헤모글로빈. 재생 불량성 빈혈(aplastic anemia), 벤젠 중독(benzene poisoning), 판코니 빈혈(Fanconi anemia), 신생아 용혈성 질환, 유전성 구상 적혈구증(hereditary spherocytosis), 철분 결핍 빈혈, 골화석증(osteopetrosis), 비타민 B12 결핍성 빈혈(pernicious anemia), 낫

절혈구 장애(sickle cell disease), 탈라세미아(thalassemia), 골수 형성이상 증후군(Myelodysplastic syndromes), 및 다양한 골수 질환을 포함하는 많은 유형의 빈혈이 있다. 본원에서 의도되는 바와 같이, 본 발명의 SARM 화합물은 상기한 유형의 빈혈 중 하나 이상의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

[0293] "비만"은 정상 체중을 상당히 초과하는 상태를 의미한다. 전형적으로, 이상 체중 보다 20% 이상이면 비만으로 간주된다. 비만은 국립 보건 연구소(NIH)에 의하여 30 이상의 신체 대 질량 지수(BMI: body to mass index)로서 보다 정확히 정의되었다. 비만은 종종 유전적 및 습관적 요인에 근거한 다중 요인성이다. 비만으로 인한 과체중은 건강상 상당한 문제를 일으킨다. 이는 하기를 포함하는 많은 질병의 발병율을 증가시킨다: 타입 2 (성인-개시) 당뇨병; 고혈압(hypertension); 발작(stroke: 뇌혈관 사고 (CVA: cerebrovascular accident); 심장마비(heart attack: 심근경색증(myocardial infarction: MI)); 심부전(heart failure: 울혈성 심부전(congestive heart failure)); 암 (전립선암 및 대장 및 직장암과 같은 특정 형태); 담석(gallstone) 및 담낭(gallbladder) 질환 (담낭염:cholecystitis); 통풍(gout) 및 통풍성 관절염(gouty arthritis); 무릎, 골반 및 하부 등의 골관절염(osteoarthritis: 퇴행성 관절염); 수면성 무호흡(sleep apnea: 수면 중 정상적으로 호흡하지 못함, 혈액 산소 저하); 및 피크위키안 증후군 (Pickwickian syndrome: 비만, 안면홍조(red face), 환기 부족, 및 졸음). 본원에서 의도되는 바와 같이, 용어 "비만"은 상기한 비만 관련 증상 및 질환 중 임의의 것을 포함한다. 따라서, 본 발명의 SARM 화합물은 비만 및 상기한 비만 관련 증상 및 질환 중 하나 이상의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

[0294] "전립선암"은 미국 내 남성들에게 가장 빈번히 발생되는 암이며, 매년 수십만의 새롭게 진단 받은 사례가 발생한다. 새롭게 진단 받은 전립선암의 60% 이상이 병리학적으로 진전되었으며, 치료법이 없고 비참한 예후를 보이는 것으로 나타난다. 50세 이상의 남성 중 3분의 1이 생명을 위협하는 임상적 전립선암 형태로 활성화될 수 있는 잠재 형태의 전립선암을 가진다. 잠재성 전립선암의 빈도는 50대(5.3-14%)로부터 90대(40-80%)에 이르기까지 각 세대에 따라 상당히 증가하는 것으로 나타났다. 잠재성 전립선암을 가진 사람의 숫자는 모든 문화, 인종을 통하여 동일하나, 임상학적으로 악화된 암의 빈도는 현저히 다르다. 이는 환경 요인이 잠재성 전립선암을 활성화시키는데 역할을 함을 암시한다.

[0295] 한 측면에서, 본 발명의 방법은 SARM 화합물을 단일 활성 성분으로서 투여하는 단계를 포함한다. 그러나, 상기 SARM 화합물을 하나 이상의 치료제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 호르몬 요법, 전립선암 치료방법, 전립선암의 진행을 지연시키는 방법, 전립선암의 재발을 치료 및/또는 예방하는 방법 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다. 상기 제제는 이에 제한되지 않으나: LHRH 유사체, 가역적 항안드로겐, 항에스트로겐, 항암제, 5-알파 리덕테이즈 억제제, 아로마테이즈 억제제, 프로제스틴(progestin), 다른 핵 호르몬 수용체를 통하여 작용하는 제제, 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(SERM), 프로제스테론(progesterone), 에스트로겐, PDE5 억제제, 아포모르핀(apomorphine), 비스포스포네이트, 및 하나 이상의 부가적인 SARMS을 포함한다.

[0296] 따라서, 한 측면에서, 본 발명의 방법은 상기 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 LHRH 유사체와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 방법은 상기 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 가역적 항안드로겐과 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 방법은 상기 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 항에스트로겐과 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 방법은 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 항암제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 방법은 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 5-알파 리덕테이즈 억제제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 방법은 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 아로마테이즈 억제제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 방법은 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 프로제스틴과 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 방법은 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 다른 핵 호르몬 수용체를 통하여 작용하는 제제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 방법은 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(SERM)와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 방법은 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 프로제스테론과 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 방법은 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 에스트로겐과 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 방법은 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 PDE5 억제제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 방법은 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 아포모르핀과 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 방법은 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 비스포스포네이트와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명의 방법은 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물을 하나 이상의 부가적인 SARM과 조합하여 투여하는 단계를 포함한다.

[0297] 한 측면에서, 본 발명은 식 I-VI 중 임의의 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물 또는 이들의 임의의 조합; 및 적절한 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물 및 제약학적 조성물을 제공한다.

[0298] 본원에서 "제약학적 조성물"은 적절한 희석제, 방부제, 가용화제, 유화제, 부형제 및/또는 담체와 함께 치료학상 유효량의 SARM을 의미한다. "치료학상 유효량"은 주어진 증상 및 투여 섭생에 대하여 치료학적 효과를 제공하는 양을 의미한다. 그러한 조성물은 액체 또는 동결건조된 것 또는 건조된 제형일 수 있으며, 다양한 버퍼 콘텐트(예컨대, Tris-HCl, 아세테이트, 포스페이트), pH 및 이온 강도의 희석제, 알부민 또는 젤라틴과 같은 표면 흡착을 방지하기 위한 첨가제, 세제(예컨대, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, 담즙산염), 가용화제(예컨대, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리세롤), 항산화제(예컨대, 아스코르브산, 소듐 메타바이설파이트), 방부제(예컨대, 티메로살(thimerosal), 벤질알코올, 파라벤(parabens)), 벌킹 물질 또는 삼투압 변경제(예컨대, 락토오즈, 만니톨), 폴리에틸렌 글리콜의 단백질에의 부착과 같은 폴리머의 공유 부착, 금속 이온의 착체화, 또는 폴리락트산, 폴리글리콜산, 하이드로겔 등과 같은 폴리 화합물의 미립자 제제 내로 또는 그 위로, 또는 리포오솜, 마이크로에멀젼, 미셀, 유니라멜라 또는 멀티라멜라 베시클, 적혈구 고스트 또는 스페로플라스트(spheroplast)를 포함한다. 그러한 조성물은 물리적 상태, 용해도, 안정성, 생체내 방출율, 및 생체내 제거율에 영향을 미칠 것이다. 조절된 방출 또는 서방형 조성물은 친유성 디포 (예컨대, 지방산, 왁스, 오일) 내 제형을 포함한다.

[0299] 또한, 폴리머(예컨대, 폴록사머 또는 폴록사민)로 코팅된 미립자 조성물 또한 본 발명에 포함된다. 본 발명의 조성물의 다른 측면은 미립자 형태의 보호 코팅, 프로테아제 억제제, 또는 비경구, 동맥내, 비내(nasal) 및 경구 투여를 포함하는 다양한 투여 경로를 위한 침투 증강제를 포함한다. 한 측면에서, 상기 제약학적 조성물은 비경구, 암 근처에, 경점막, 경피, 근육 내, 정맥 내, 피 내(intradermally), 피하, 복막 내, 심실 내, 질내, 두개골 내 및 종양 내로 투여된다.

[0300] 또한, 본원에서 "제약학적으로 허용가능한 담체"는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 이에 제한되지는 않으나 0.01-0.1M 및 바람직하게 0.05M 포스페이트 버퍼 또는 0.8% 식염을 포함한다. 또한, 그러한 제약학적으로 허용가능한 담체는 수성 또는 비수성 용액, 현탁액 및 에멀젼일 수 있다. 비수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물성유, 및 에틸 올레에이트와 같은 주입가능한 유기 에스테르이다. 수성 담체는 식염 및 완충된 매질을 포함하는 에멀젼 또는 현탁액, 알코올성/수성 용액, 물을 포함한다.

[0301] 비경구 베히클은 소듐 클로라이드 용액을 포함한다. 링거 덱트스로오스, 덱스트로오스 및 소듐 클로라이드, 락테이트화된 링거 및 고정된 오일을 포함한다. 정맥내 베히클은 유체 및 영양소 공급원, 링커 덱스트로오스 기재의 것과 같은 전해질 공급원 등을 포함한다. 방부제 및 기타 첨가제 또한 존재할 수 있으며, 에컨대, 항균제 항산화제, 대조제(collating agent), 불활성 가스 등이다.

[0302] 조절된 방출 또는 서방형 조성물은 친유성 디포(예컨대, 지방산, 왁스, 오일) 내 제형을 포함한다. 또한, 본 발명은 폴리머(예컨대, 폴록사머 또는 폴록사민)로 코팅된 미립자 조성물, 및 조직 특이성 수용체, 리간드 또는 항원에 대한 항체에 커플링되거나 조직 특이성 수용체의 리간드에 커플링된 화합물을 포함한다.

[0303] 본 발명의 조성물의 다른 측면은 미립자 형태, 보호 코팅, 프로테아제 억제제 또는, 비경구, 동맥 내, 비 내 및 경구 투여를 포함하는 다양한 투여 경로를 위한 침투 증강제를 포함한다.

[0304] 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 코폴리머, 카르복시메틸 셀룰로오스, 덱스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리프롤린과 같은 수용성 폴리머의 공유 부착에 의하여 변형된 화합물은 상응하는 비변형된 화합물 보다 정맥 내 주사 후 혈액 내 상당히 긴 반감기를 보이는 것으로 알려졌다 (Abuchowski et al., 1981; Newmark et al., 1982; and Katre et al., 1987). 그러한 변형은 또한 화합물의 수용액 내 용해도를 증가시키고, 응집을 제거시키고, 화합물의 물리적 화학적 안정성을 증진시키며, 화합물의 면역원성 및 반응성을 크게 감소시킬 것이다. 그 결과, 요구되는 생체 내 생물학적 활성이 그러한 폴리머-화합물 어브덕트(abduct)의 비변형된 화합물 보다 덜 빈번한 또는 보다 낮은 투여량의 투여에 의하여 달성될 수 있다.

[0305] 다른 측면에서, 상기 제약학적 조성물은 조절된 방출 시스템 내 전달될 수 있다. 예컨대, 상기 제제는 정맥 내 주입액, 삽입가능한 삼투 펌프, 경피 패치, 리포오솜, 또는 기타 투여 방식을 이용하여 투여될 수 있다. 한 측면에서, 펌프가 사용될 수 있다 (Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201(1987); Buchwald et al., Surgery 88:507(1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574(1989) 참

조). 다른 측면에서, 폴리머 물질이 사용될 수 있다. 다른 측면에서, 조절된 방출 시스템이 치료 표적, 즉 뇌에 근접하여 배치될 수 있으며, 따라서 단지 소량의 체계적인 투여량을 필요로 할 수 있다. (예컨대, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138(1984) 참조). 다른 조절된 방출 시스템은 Langer에 의한 논문에서 논의된다 (Science 249:1527-1533(1990) 참조).

[0306] 상기 제약학적 제제는 SARM 제제를 단독으로 포함할 수 있거나, 또는, 제약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함할 수 있으며, 정제, 분말, 캡슐, 펠릿, 용액, 현탁액, 엘릭시르, 에멀젼, 겔, 크림, 또는 직장 및 요도 좌약을 포함하는 좌약과 같은 고체 또는 액체일 수 있다. 제약학적으로 허용되는 담체는 검, 전분, 당, 셀룰로오스성 물질, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 상기 SARM 제제를 함유하는 제약학적 제제는 예컨대, 펠릿의 피하 삽입에 의하여 피험체에게 투여될 수 있다; 다른 측면에서, 상기 펠릿은 장기간에 걸쳐 SARM 제제의 조절된 방출을 제공한다. 상기 제제는 또한 정맥 내, 동맥 내, 또는 근육 내 액체 제제의 주입, 액체 또는 고체 제제의 경구 투여, 또는 국소 적용에 의하여 투여될 수 있다. 투여는 또한 직장 좌약 또는 요도 좌약에 의하여 수행될 수 있다.

[0307] 본 발명의 제약학적 제제는 공지의 용해, 혼합, 과립화, 또는 정제 형성 공정에 의하여 제조될 수 있다. 경구 투여를 위하여, 상기 SARM 제제, 또는 염, 에스테르, N-산화물, 등과 같은 이의 생리학적으로 인용되는 유도체가 베히클, 안정화제 또는 불활성 희석제와 같은 이러한 목적에 통상 사용되는 첨가제와 혼합되며, 통상적인 방법에 의하여 정제, 코팅된 정제, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 수성, 알코올성 또는 유성 용액과 같은 적합한 투여 형태로 전환된다. 적합한 불활성 담체의 예는 아카시아, 옥수수전분, 젤라틴과 같은 바인더, 옥수수전분, 감자전분, 알긴산과 같은 붕해제, 또는 스테아르산 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제와 조합된, 락토오스, 수크로오스 또는 옥수수 전분과 같은 전형적인 정제 베이스이다.

[0308] 적합한 유성 베히클 또는 용매의 예는 해바라기유 또는 피시-리버 오일과 같은 식물성 또는 동물성유이다. 제조는 건조 및 습윤 그래뉼로서 실행될 수 있다. 비경구 투여(피하, 정맥 내, 동맥 내 또는 근육 내 주사)를 위하여, 상기 SARM 제제 또는 염, 에스테르, N-산화물 등과 같은 생리학적으로 인용되는 유도체가, 필요하다면 상기 목적에 적합한 통상적인 물질, 예컨대, 가용화제 또는 기타 보조제와 함께 용액, 현탁액 또는 에멀젼으로 전환된다. 예는 계면활성제 및 기타 제약학적으로 허용되는 부형제와 함께 또는 단독으로, 물과 오일과 같은 살균 액체이다. 예시적인 오일은 페트롤륨, 동물, 식물, 또는 합성 기원이며, 예로서, 피넛 오일, 대두유, 또는 미네랄 오일이다. 일반적으로, 물, 식염, 수성 덱스트로오스 및 관련 당 용액, 및 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이 특히 주사가능한 용액을 위한 바람직한 액체 담체이다.

[0309] 활성 성분을 함유하는 제약학적 조성물의 제조는 당업계에 잘 알려져 있다. 전형적으로, 그러한 조성물은 비인강(nasopharynx)으로 운반되는 폴리펩티드의 에어로졸로서, 또는 주사 가능 물질로서, 액상 용액 현탁액으로 제조된다; 그러나, 주입 전 액체 내 용액 또는 현탁액으로 적합한 고체 형태 또한 제조될 수 있다. 상기 제제는 또한 에멀젼화될 수 있다. 활성 치료 성분이 종종 제약학적으로 허용되고 활성 성분과 양립가능한 부형제와 혼합된다. 적합한 부형제의 예는 물, 식염, 덱스트로오스, 글리세롤, 에탄올 등 또는 이들의 조합이다.

[0310] 또한, 상기 조성물은 소량의 보조제, 예컨대, 상기 활성 성분의 효율성을 증진시키는 습윤제 또는 에멀젼화제, pH 완충제 등을 함유할 수 있다.

[0311] 활성 성분은 중화된 제약학적으로 허용가능한 염 형태로서 조성물 내로 제형화될 수 있다. 제약학적으로 허용가능한 염은 예컨대 염산 또는 인산과 같은 무기산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등과 같은 유기산과 함께 형성된 (폴리펩티드 또는 항체 분자의 자유 아미노기와 형성된) 산 부가 염을 포함한다. 자유 카르복실기로부터 형성된 염 또한 예컨대 소듐, 포타슘, 암모늄, 칼슘 또는 수산화철과 같은 무기 염기, 및 이소프로필아민, 트리메틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등과 같은 유기 염기로부터 유도될 수 있다.

[0312] 예컨대, 크림, 젤, 드롭 등을 이용한 신체 표면에의 국소 적용을 위하여, 상기 SARM 제제 또는 염, 에스테르, N-산화물 등과 같은 이의 생리학적으로 인용되는 유도체가 제조되고, 생리학적으로 허용되는 희석제 내에 제약학적 담체와 함께 또는 단독으로 용액, 현탁액 또는 에멀젼으로서 적용된다.

[0313] 다른 측면에서, 상기 활성 화합물은 베시클 내, 특히 리포오솜 내 운반될 수 있다 (Langer, Sceince 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 참조; 일반적으로 ibid 참조).

[0314] 약품 내 사용을 위하여, 상기 SARM의 염은 제약학적으로 허용가능한 염이다. 그러나, 다른 염이 본 발명에 따른 화합물 또는 그 제약학적으로 허용가능한 염의 제조에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물의 적합한 제약학적으로 허용가능한 염은 예컨대 본 발명의 화합물의 용액을 염산, 황산, 메탄술폰산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 옥살산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산과 같은 제약학적으로 허용가능한 산과 혼합하여 형성되는 산 부가 염을 포함한다.

[0315] **(실시예)**

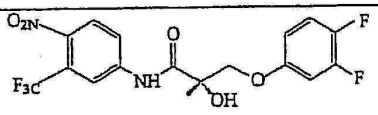
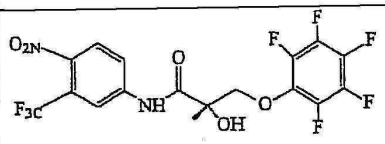
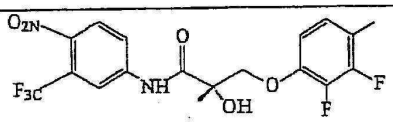
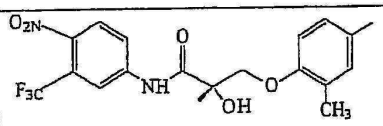
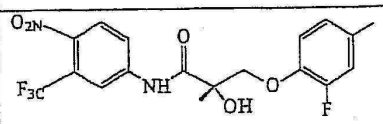
[0316] 이하의 실시예는 본 발명의 바람직한 측면을 보다 완전하게 예시하기 위하여 제시된다. 그러나, 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

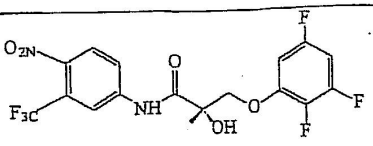
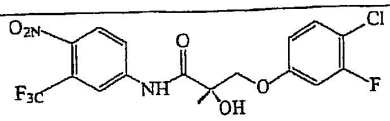
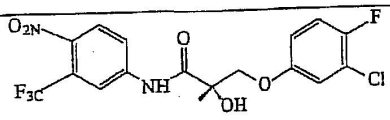
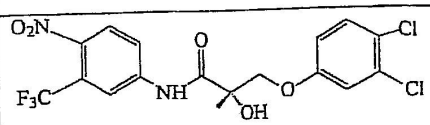
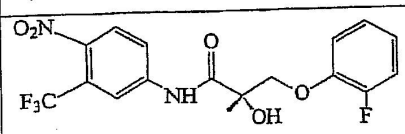
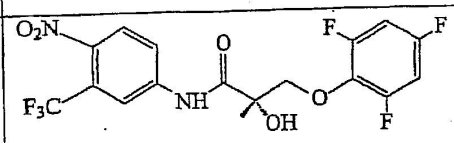
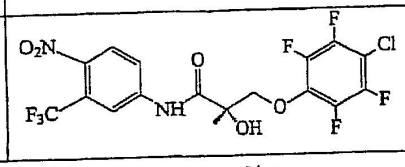
[0317] 실험 세부 사항

[0318] 실시예 1-결합 친화력

[0319] 결합 친화력을 He et al. *Eur. J. Med. Chem.* (2002), 619-634; 및 Mukherjee et al. *Xenobiotica* (1996), 26, 117-122에 기재된 바와 같이 측정하였다.

[0320]

ID	분자량	구 조	KI (nM)	RBA (%)
1	$C_{17}H_{13}F_5N_2O_5$ 420.29		3.4±0.56	17.6
2	$C_{17}H_{10}F_8N_2O_5$ 474.26		1.37±0.34	13.3
3	$C_{17}H_{12}F_6N_2O_5$ 438.28		11.3±1.1	3.1
4	$C_{17}H_{16}F_4N_2O_5$ 418.3		6.0±0.7	5.8
5	$C_{17}H_{13}F_5N_2O_5$ 420.29		3.2±0.3	10.9

6	$C_{17}H_{12}F_6N_2O_5$ 438.28		9.1±0.6	3.4
7	$C_{17}H_{13}ClF_4N_2O_5$ 436.74		4.9±0.3	9.1
8	$C_{17}H_{13}ClF_4N_2O_5$ 436.74		10.3±2.0	4.3
9	$C_{17}H_{13}Cl_2F_3N_2O_5$ 453.2		1.0±0.09	20.2
10	$C_{17}H_{14}F_4N_2O_5$ 402.3		3.4±0.34	5.9
11	$C_{17}H_{12}F_5N_2O_5$ 438.28		10.3±2.0	5.0
12	$C_{17}H_{10}ClF_7N_2O_5$ 490.71		NA	

[0321]

[0322] 실험 방법

[0323] *동물.* 성숙한 수컷 Sprague-Dawley 래트 (무게 90-100g)를 Harlan Biosciences (Indianapolis, IN)로부터 구입하였다. 상기 동물을 임의로 유용한 음식 및 물과 함께 12 시간 명암 사이클 상에서 유지하였다. 상기 동물 프로토콜은 Institution Laboratory Animal Care and Use Committee에 의하여 검토되고 승인되었다.

[0324] *연구 설계.* 래트를 무작위로 처리군으로 분배하였다. 약물 처리 개시 하루 전에, 동물을 케이지로부터 개별적으로 제거하고, 무게를 측정하고, 복막 내 케타민/크실라진 (87/13 mg/kg; 대략 kg 당 1 mL) 투여로 마취시켰다. 적절히 마취되었을 때(즉, 발가락 핀치에 아무 반응이 없을 때), 식별을 위하여 동물의 귀에 표시하였다. 다음, 동물들을 살균 패드 상에 배치하고, 복부와 음낭을 베타딘 및 70% 알코올로 세척하였다. 각각의 고환의 외과적 제거 이전에 살균 봉합사를 이용하여 고환보다 큰 조직을 결찰하고, 고환을 중심선 음낭 절개를 통하여 제거하였다. 외과적 상처 부위를 살균 스테인리스 스틸 상처 클립으로 덮고, 베타딘으로 세정하였다. 동물을 살균 패드 상에서 (설 수 있을 때까지) 회복한 후, 케이지로 되돌려 보냈다.

[0325] 24 시간 후, 동물들을 케타민/크실라진으로 다시 마취시키고, 견갑골 영역 내에 Alzet 삼투 펌프(모델 2002)를 피하 배치하였다. 이 때에, 견갑골 영역을 면도하고 세정하였으며(베타딘 및 알코올), 살균 외과용 메스를 이용하여 작은 절개(1cm)를 만들었다. 삼투 펌프를 삽입하고, 상처 부위를 살균 스테인리스 스틸 상처 클립으로 덮었다. 동물들을 회복하도록 하고, 케이지로 되돌려 보냈다. 삼투 펌프는 폴리에틸렌 글리콜 300(PEG300) 내에 용해된 적절한 치료제를 함유하였다. 삽입 1일 전에 삼투 펌프를 적절한 용액으로 충전하였다. 동물들을 약물 처리에 대한 급성 독성의 사인(예컨대, 혼수(lethargy), (rough coat))에 대하여 매일 모니터링하였다.

[0326] 약물 처리 14일 후, 래트를 케타민/크실라진으로 마취시켰다. 다음, 동물들을 마취 하에 방혈(exsanguination)에 의하여 희생시켰다. 혈액 샘플을 복부 대동맥의 정맥천자에 의하여 수집하고, 완전한 혈액 세포 분석을 위하여 기탁하였다. 혈액의 일부를 별도의 튜브 내에 놓고, 1분 동안 12,000g에서 원심분리하고, 플라스마층을

제거하고 -20℃에서 동결하였다. 복부 전립선, 정낭, 골반거근(levator ani muscle), 간, 신장, 비장, 폐 및 심장을 제거하고, 외생 조직을 제거하고, 정량하고, 10% 중성 완충된 포르말린을 함유하는 바이얼 내에 놓았다. 보존된 조직을 GTx, Inc으로 조직병리학적 분석을 위하여 보냈다.

[0327] 데이터 분석을 위하여, 모든 기관의 무게를 체중에 대하여 표준화하고, 단일 팩터 ANOVA에 의하여 통계학적으로 유의한 차이에 대하여 분석하였다. 전립선 및 정낭의 무게를 안드로겐 활성의 평가에 대한 인덱스로서 사용하고, 골반거근 무게를 동화 작용 평가에 사용하였다.

[0328] 결과

[0329] 화합물 1 및 2

[0330] 화합물 1 및 2의 안드로겐 활성 및 동화 작용을 거세된 래트 모델 내에서 투여 14일 후에 검사하였다. 미손상 대조군(거세되지 않음, 미처리) 및 거세된 대조군(거세됨, 미처리)을 대조군으로 사용하였다.

[0331] 표 1 및 도 1에 도시하는 바와 같이, 거세된 래트 내에서 전립선, 정낭 및 골반거근의 무게가 내생 안드로겐 생산의 중단으로 인하여 상당히 감소하였다. 화합물 1 및 2 1mg/d 처리는 전립선, 정낭 및 골반거근 무게 증가를 초래하였다. 화합물 1 및 2는 전립선 및 정낭 무게를 증가시킴에 있어 보다 낮은 효과 및 고유 활성을 보였으나, 골반거근의 무게를 증가시킴에 있어 보다 큰 효과 및 고유 활성을 보였다. 특히, 화합물 1은 거세된 동물의 골반거근 무게를 미손상 동물에서와 동일한 수준으로 유지시킬 수 있었다. 따라서, 화합물은 효과적인 비스테로이드계 동화작용제이다. 상기 화합물은 전립선 및 정낭에 대한 영향은 적으나 근육 성장 및 다른 동화 작용을 선택적으로 자극한다는 점에서, 종전의 화합물에 비하여 상당한 개선이다. 이는 특히 전립선암의 진행 또는 발병과 관련한 염려가 있는 나이든 남성에 있어서 특히 적절하다.

표 1

[0332]

	미손상	거세됨	화합물 1 (펌프)	화합물 1 (매일 주입)	화합물 2 (매일 주입)
전립선	100±14.3	6.2±2.5	40.3±10.0	33.1±8.5	7.2±1.4
정낭	101±26.8	8.1±1.8	30.9±5.7	23.6±8.8	7.2±0.9
골반거근	102±8.1	40.9±9.4	122.5±10.4	112.8±9.4	55.83±2.84

[0333] * 화합물 1 1mg/일로 삼투 펌프를 경유하여 처리된 참조군

[0334] 화합물 7

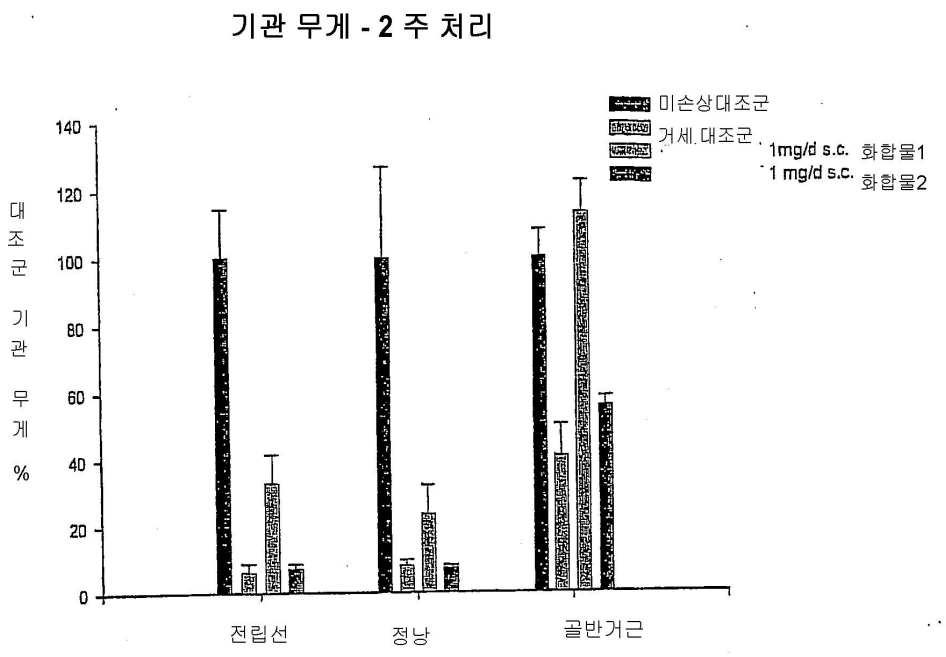
[0335] 화합물 7의 안드로겐 활성 및 동화 작용을 투여 14일 후 거세된 래트 모델 내에서 검사하였다. 미손상 대조군(거세되지 않음, 미처리) 및 거세된 대조군(거세됨, 미처리)를 대조군으로서 사용하였다. 래트를 0일째 거세하고 화합물 7을 DMSO/PEG 베히클 내 매일 피하 투여하였다 (0.05 내지 3 mg/일). 래트를 마지막날 희생시키고, 안드로겐성(전립선 및 정낭) 및 동화작용(골반거근) 기관의 무게를 측정하였다.

[0336] 도 2에 도시하는 바와 같이, 화합물 7의 투여량 증가는 전립선, 정낭 및 골반거근 무게를 투여량 의존 방식으로 증가시켰다. 화합물 7은 전립선 및 정낭 무게 증가에 있어서는 보다 낮은 효과 및 고유 활성을 보였으나, 골반거근 무게 증가에 있어서는 보다 큰 효과 및 고유 활성을 보였다.

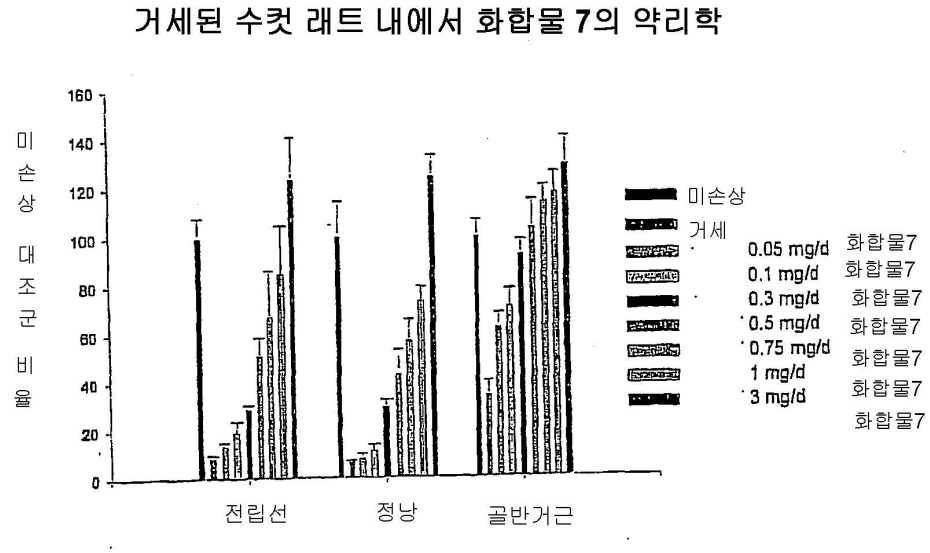
[0337] 당업자는 본 발명이 본 명세서에 기재된 바에 의하여 제한되지 않음을 인식할 것이다. 그보다, 본 발명의 범위는 이하의 청구범위에 의하여 정하여진다.

도면

도면1


기관 무게 - 2 주 처리
미손상대조군
거세.대조군
1mg/d s.c. 화합물1
1 mg/d s.c. 화합물2
대조군 기관 무게 %
140
120
100
80
60
40
20
0
전립선
정낭
골반거근

도면2


거세된 수컷 래트 내에서 화합물 7의 약리학
미손상 대조군 비율
160
140
120
100
80
60
40
20
0
전립선
정낭
골반거근
미손상
거세
0.05 mg/d 화합물7
0.1 mg/d 화합물7
0.3 mg/d 화합물7
0.5 mg/d 화합물7
0.75 mg/d 화합물7
1 mg/d 화합물7
3 mg/d 화합물7