

公告本
發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97128713

※ 申請日期：92.10.16

※IPC 分類：C07F 9/28, 7/22, C07C 235/56,
A61K 31/662, 31/47, 31/404,
A61P 15/16, 15/00, 27/02

壹、發明名稱：(中文/英文)

鹵化之選擇性雄性激素受體調節劑及其使用方法

HALOGENATED SELECTIVE ANDROGEN RECEPTOR
MODULATORS AND METHODS OF USE THEREOF

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國田納西大學研發基金會

UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH FOUNDATION

代表人：(中文/英文)

羅伯特 L 帕瑪

PALMER, ROBERT J.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國田納西州諾斯維爾市白路 1534 號 403 室

1534 WHITE AVENUE, SUITE 403, KNOXVILLE, TENNESSEE
37996-1527, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：（共 6 人）

姓 名：（中文/英文）

1.詹姆士 達爾頓

JAMES DALTON

2.都恩 D. 米勒

DUANE D. MILLER

3.米契爾 S. 史汀納

MITCHELL S. STEINER

4.凱倫 A. 維維卡

KAREN A. VEVERKA

5.海雅莉

YALI HE

6.殷東華

DONGHUA YIN

住居所地址：（中文/英文）

1.美國俄亥俄州上艾靈頓市威爾斯利大道 2706 號

2706 WELLESLEY DRIVE, UPPER ARLINGTON, OH 43221,
U.S.A.

2.美國田納西州德國鎮市楓溪路 8706 號

8706 MAPLE CREEK COVE, GERMANTOWN, TN 38139, U.S.A.

3.美國田納西州德國鎮市銀巴克大道 8894 號

8894 SILVER BARK DRIVE, GERMANTOWN, TENNESSEE
38138, U.S.A.

4.美國田納西州寇多瓦市南風羽海灣 669 號

669 FEATHERWIND COVE S., CORDOVA, TN 38018, U.S.A.

5.美國南卡州弗羅倫斯市科技區 101 號

101 TECHNOLOGY PLACE, FLORENCE, SC 25901, U.S.A.

6.美國康乃狄克州新倫敦市灌木大道 175 號 25M 室

175 HAWTHORNE DRIVE, APT. 25M, NEW LONDON, CT
06320, U.S.A.

國 籍：（中文/英文）

1.-4.美國 U.S.A.

5.6.中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.美國；2002 年 10 月 16 日；10/270,732

2.美國；2003 年 02 月 24 日；10/371,213

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國；2002 年 10 月 16 日；10/270,732

2.美國；2003 年 02 月 24 日；10/371,213

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

白質。雄性激素一般稱為男性性激素。雄性激素為藉睪丸及性腺皮質而於體內產生之類固醇或可於實驗室中合成。雄性激素類固醇在許多生理過程中扮演重要角色，包含發展及維持男性性特徵如肌肉及骨骼塊、前列腺生長、精子生成及男性毛髮特徵 (Matsumoto, *Endocrinol. Met. Clin. N. Am.* 23:857-75 (1994))。該內生性類固醇雄性激素包含睪丸酮及二氫睪丸酮("DHT")。睪丸酮為由睪丸所分泌之主要類固醇且為男性血漿中所發現之主要循環雄性素。睪丸酮於許多末梢組織中藉酵素5 α -還原酶轉化成DHT。DHT因此被視為作用為大多雄性激素活動之細胞內調節劑 (Zhou等人, *Molec. Endocrinol.* 9:208-18 (1995))。其他類固醇雄性激素包含睪丸酮之酯，如環戊丙酸鹽、丙酸酯、苯基丙酸酯、環戊基丙酸酯、isocarporate、庚酸酯及癸酸酯，及其他合成雄性激素如7-甲基-去甲睪丸酮("MENT")及其乙酸酯 (Sundaram等人, "7 α -甲基-去甲睪丸酮(MENT)：男性避孕之最佳雄性激素"，*Ann. Med.*, 25:199-205 (1993)("Sundaram"))。由於該AR與男性性徵之發展及功能有關，因此該AR為進行男性避孕或其他類型賀爾蒙替代療法之可能標的。

世界人口成長及家庭計畫之社會警覺已刺激大量之避孕研究。在任何狀況下避孕為麻煩的標的。其充滿著教養及社會責難、宗教牽連且無疑地明顯有健康顧慮。此問題僅在個體焦點集中在男性避孕時更被激怒。儘管提供有適當之避孕裝置，但過去，社會上均指望女性負責避孕決定及結果。雖然就性傳染疾病之問題使男性更警覺需發展安全

且負責之性行為，但女性經常恐懼於避孕選擇產生之衝擊。女性有數種選擇，包含暫時性機械裝置如海綿體及隔膜乃至於暫時性之化學裝置如殺精劑。女性亦有更永久之選擇如物理裝置包含IUDs及子宮頸套以及更永久之化學治療如生育控制丸劑及皮下植入物。然而，迄今，提供予男性之唯一選擇包含使用保險套及輸精管切除術。但許多男性不偏好使用保險套，因為降低性刺激性、干擾性自主性、即因破裂或誤用引發之懷孕明顯可能性。輸精管切除術亦不受偏好。若對男性提供更便利之生育控制方法，尤其是在性活性之前不需要任何準備動作之長期方法，此方法可明顯增進男性更願意負責避孕。

投予男性性類固醇(如睪丸酮及其衍生物)由於該等化合物之組合性腺抑制及雄性激素取代性質而顯示特別之希望(Steinberger等人"慢性投予睪丸酮庚酸酯對精子產生及血漿睪丸酮、濾泡刺激一素及黃體素激素量之影響：可能之男性避孕、生育力及不孕之預先評估" 28:1320-28 (1977))。慢性投予高劑量睪丸酮可完全停止精子產生(精子缺乏)或使精子量降至極低(精子過少)。產生不孕所需之產生精子壓抑程度尚未明確了解。然而，世界衛生組織之最近研究顯示每週肌肉下注射睪丸酮庚酸酯可導致接受治療之男性中98%精子缺乏或嚴重的精子過少(亦即每毫升少於3百萬個精子)及不孕(世界衛生組織對男性生育力方法及調節之義務，"正常男性中睪丸酮誘發之精子缺乏及精子過少之避孕效果"，生育力及不孕 65:821-29 (1996))。

已發展各種睪丸素酯其在肌肉內注射後更緩慢被吸收且因此導致更大之雄性激素效果。睪丸酮庚酸酯為該等酯中最廣為使用。雖然睪丸酮庚酸鹽在建立男性避孕所用之激素劑之生育力而言具有價值，但其具有數種缺點，包含需每週注射且肌肉內注射後立即存在有超生理高峰值(Wu, "睪丸酮庚酸酯在正常男性中之效果：自多中心避孕效果研究之經驗", 生育力及不孕 65:626-36 (1996))。

可結合該AR並作用為雄性激素(如睪丸酮庚酸酯)或作為抗雄性激素(如環丙氯地孕酮乙酸酯)之類固醇配位體已悉知多年且已臨床使用(Wu 1988)。雖然非類固醇抗雄性激素臨床上使用於激素倚賴性前列腺癌，但尚未報導非類固醇之雄性激素。基於此理由，對男性避孕之研究僅著眼於類固醇化合物。

前列腺癌為美國男性中發生頻率最高之癌症之一，每年有數十萬新病例被診斷出。不幸地，超過60%之新診斷前列腺癌病例已發現病理上更嚴重，無法治癒且癒後不良。此問題之解決方案為經由篩選程式早期發現前列腺癌且因此降低更嚴重前列腺癌病患之數目。但另一策略為發展可預防前列腺癌之藥物。超過50歲之所有男性有三分之一有前列腺癌之潛在危險，其可能活化成有生命威脅之臨床前列腺癌態。潛在前列腺腫瘤之頻率已顯示實質上自50歲(5.3-14%)至90歲(40-80%)之每十年壽命發生頻率隨之增加。潛在前列腺癌之人口數在所有文化、人種及血統均相同，而臨床上侵略之癌症頻率顯著不同。此提示環境因素在活

化潛在前列腺癌中扮演一重要角色。因此，發展治療及預防前列腺癌之策略在醫學及經濟上對抗前列腺癌具有整體最大之影響。

骨質疏鬆症為全身性骨骼疾病，其特徵為低骨質量及骨組織退化，結果骨骼脆弱度增加及易發生骨折。在美國，該病況影響超過25百萬人口且每年引起一百三十萬次骨折，包含每年有500,000次椎骨、250,000次腰骨及240,000次腕骨骨折。腰骨骨折為骨質疏鬆症之最嚴重結果，一年內有5-20%病患死亡及超過50%存活者無工作能力。年老者有最大之骨質疏鬆症危險性，因此預測之問題微隨著人口老化更形嚴重。全球骨折發生率預測在未來60年內將增加3倍，且研究評估在2050年全球將有四百五十萬次腰骨骨折。

女性比男性有更大之骨質疏鬆症危險性。女人在停經後5年內經歷最快速之骨質流失。增加該危險性之其他因素包含吸煙、嗜酒、久坐之生活型態及低鈣攝取。然而，骨質疏鬆症亦經常發生於男性中。以充分建立男性之骨骼礦物質密度隨年齡降低。降低量之骨礦物質含量及密度與降低之骨骼強度有關且容易骨折。於非再生性組織中性激素之基因多顯效果下之分子機制才剛被了解，但明顯地是雄性激素及雌激素之生理濃度在整個生命週期中微持骨質等穩性扮演重要角色。結果，當雄性激素或雌激素喪失時，骨骼再造之速率增加，該骨骼再造將使耗損與形成之平衡偏向於將造成骨質總體流失之骨質耗損。男性中，成熟時之性激素自然降低(雄性激素直接降低以及衍生自雄性激素邊

緣芳族化之雌激素量降低)與骨骼之變脆弱有關。此效果亦見於已切除睪丸之男性中。

年老男性中雄性激素衰退(ADAM)代表雄性激素產生逐漸降低，普遍見於中年後之男性。該病徵特徵為體能及智力區域之改變，其與雄性激素環境之顯示有關並受其修正。ADAM生化特徵為不僅血清中雄性激素降低，其他激素如生長激素、褪黑激素及去氫表睪丸酮亦降低。臨床顯示包含疲勞、抑鬱、慾望降低、性功能失調、勃起功能失調、生殖腺官能不足、骨質疏鬆症、毛髮掉落、肥胖症、少肌症、骨質缺少症、良性前列腺肥大、及情緒及認知改變。

女性雄性激素衰退(ADIF)代表各種激素相關病況，普遍見於中年後之女性。該病徵特徵為性功能失調、降低之性慾望、生殖腺官能不足、少肌症、骨質缺少症、骨質疏鬆症、情緒及認知改變、抑鬱、貧血、毛髮掉落、肥胖症、子宮內膜異位、乳癌、子宮癌及卵巢癌。

肌肉虛勞代表逐漸喪失肌肉塊及/或肌肉逐漸變弱及退化，包含骨骼肌或隨意肌(其可控制運動)、心肌(其控制心臟(心肌病))及平滑肌。慢性肌肉虛勞為慢性病況(亦即長期持續)，其特徵為逐漸喪失肌肉塊、肌肉變弱及退化。肌肉虛勞期間發生之肌肉塊喪失之特徵為肌肉蛋白質分解或降解。蛋白質降解發生之原因為蛋白質降解之不尋常高速率、蛋白質合成之不尋常低速率或兩者之組合。蛋白質降解，無論因高程度蛋白質降解或低程度蛋白質合成所引起，均導致肌肉塊減少及引起肌肉虛勞。肌肉虛勞與慢性、神經

、遺傳或感染病理、疾病、不健康或病況有關。該等包含肌肉營養不良如裘馨氏(Duchenne)肌肉營養不良及肌強直營養不良；肌肉萎縮如Post-Polio肌肉萎縮(PPMA)；惡質病如心臟惡質病、AIDS惡質病及癌症惡質病、營養不良、癱風、腎疾病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、癌症、末期腎衰竭、氣腫、軟骨病、HIV感染、AIDS及心肌病。此外，其他狀況及病況與肌肉虛勞有關且可引起肌肉虛勞。該等包含慢性下背部疼痛、高齡、中樞神經系統(CNS)損傷、末梢神經損傷、脊索損傷、化學損傷、中樞神經系統(CNS)傷害、末梢神經傷害、脊索傷害、化學傷害、灼傷、當四肢固定時所發生之不動衰弱、因疾病或損傷而長期住院及酒精中毒。肌肉虛勞若仍未恢復，則可能有迫切之健康問題。例如肌肉虛勞期間發生之改變可能引起衰弱之體能狀態，其對個體健康有害，導致易受感染性增加、不良之體能狀態及易受損傷。

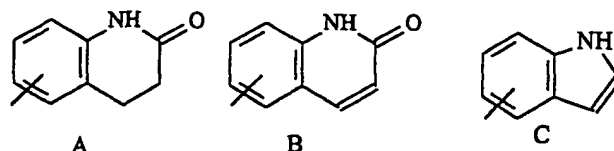
基礎科學及臨床程度上迫切需要新的發明以發展化合物，其可用於a)男性避孕；b)治療各種激素相關病況，例如與老年男性之雄性激素衰退(ADAM)有關之病況如疲勞、抑鬱、慾望降低、性功能失調、勃起功能失調、生殖腺官能不足、骨質疏鬆症、毛髮掉落、貧血、肥胖症、少肌症、骨質缺少症、良性前列腺肥大、情緒及認知改變及前列腺癌；c)治療與女性雄性激素衰退(ADIF)有關之病況，如性功能失調、降低之性慾望、生殖腺官能不足、少肌症、骨質缺少症、骨質疏鬆症、情緒及認知改變、抑鬱、貧血、毛

髮掉落、肥胖症、子宮內膜異位、乳癌、子宮癌及卵巢癌；d)治療及/或預防急性及/或慢性肌肉虛勞病況；e)預防及/或治療乾眼病況；f)口服雄性激素替代療法及/或g)降低、停止前列腺癌之發生率、或降低前列腺癌復發。

【發明內容】

本發明提供新一類之雄性激素受體標的劑(ARTA)。該藥劑定義新穎的次一類化合物，其為選擇性之雄性激素受體調節劑(SARM)。數種SARM化合物已顯示對雄性激素受體之非類固醇配位體具有非預期雄性激素及合成代謝活性。其他SARM化合物已顯示對雄性激素受體之非類固醇配位體具有非預期之抗性雄性激素活性。該SARM無論單獨或作為組合物均可用於a)男性避孕；b)治療各種激素相關病況，例如與老年男性之雄性激素衰退(ADAM)有關之病況如疲勞、抑鬱、慾望降低、性功能失調、勃起功能失調、生殖腺官能不足、骨質疏鬆症、毛髮掉落、貧血、肥胖症、少肌症、骨質缺少症、良性前列腺肥大、情緒及認知改變及前列腺癌；c)治療與女性雄性激素衰退(ADIF)有關之病況，如性功能失調、降低之性慾望、生殖腺官能不足、少肌症、骨質缺少症、骨質疏鬆症、情緒及認知改變、抑鬱、貧血、毛髮掉落、肥胖症、子宮內膜異位、乳癌、子宮癌及卵巢癌；d)治療及/或預防急性及/或慢性肌肉虛勞病況；e)預防及/或治療乾眼病況；f)口服雄性激素替代療法；g)降低、停止前列腺癌之發生率、或降低前列腺癌復發；及/或h)於癌細胞中誘發細胞凋亡。

NHCONR_2 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、
 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHCSNH_2 、 NHCSNHR 、 NHCSNR_2 、
 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR ；
 或 Q 與其所鍵結之苯環一起為結構 A、B 及 C 所示之稠合
 環系統：



R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或 OH；及

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

另一具體例中，本發明提供式 (IIb) 化合物之類似物、異構物、代謝物、衍生物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、不純物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合。

式(IIb)之一具體例中，Z為H。式(IIb)之另一具體例中，Z為F。式(IIb)之另一具體例中，Z為Cl。式(IIb)之另一具體例中，Z為Br。式(IIb)之另一具體例中，Z為I。

一具體例中，化合物(IIb)中之X為O。另一具體例中，化合物(IIb)中Y為CF₃。另一具體例中，化合物(IIb)中T為OH。另一具體例中，化合物(IIb)中R₁為CH₃。另一具體例中，化合物(IIb)中Q為F。另一具體例中，化合物(IIb)中Q為Cl。另一具體例中，化合物(IIb)中Q為Br。另一具體例中，化合物(IIb)中Q為I。另一具體例中，化合物(IIb)中Q為對位位置。

動劑。

一具體例中，本發明提供一種組合物，包括本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型、結晶或其任何組合；及適宜載劑或稀釋劑。

一具體例中，本發明提供一種組合物，包括本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合；及適宜載劑或稀釋劑。

另一具體例中，本發明提供一種使選擇性雄性激素受體調節劑化合物結合至雄性激素受體之方法，包括之步驟為使雄性激素受體與可有效使選擇性雄性激素受體調節劑化合物結合至雄性激素受體之量之本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合接觸。

另一具體例中，本發明提供一種於個體中壓抑精子生成之方法，包括使個體之雄性激素受體與可有效壓抑精子生成之量之本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合接觸。

另一具體例中，本發明提供一種使男性個體避孕之方法，包括之步驟為對個體投予可有效於個體中壓抑精子形成之量之本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合，因而進行個體之避孕。

另一具體例中，本發明提供一種激素療法之方法，包括之步驟為使個體之雄性激素受體與可有效改變雄性激素倚賴性病況之量之本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合接觸。

另一具體例中，本發明提供一種激素替代療法之方法，包括之步驟為使個體之雄性激素受體與可有效改變雄性激素倚賴性病況之量之本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合接觸。

另一具體例中，本發明提供一種治療患有激素相關病況之個體之方法，包括之步驟為對個體投予可有效改變雄性激素倚賴性病況之量之本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合。

另一具體例中，本發明提供一種治療患有前列腺癌之個體之方法，包括之步驟為對該個體投予可有效治療個體前列腺癌之量之本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合。

另一具體例中，本發明提供一種對個體預防前列腺癌之方法，包括之步驟為對個體投予可有效預防個體前列腺癌之量之本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合。

另一具體例中，本發明提供一種對患有前列腺癌之個體延緩前列腺癌進展之方法，包括之步驟為對該個體投予可有效延緩個體前列腺癌進展之量之本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合。

另一具體例中，本發明提供一種對患有前列腺癌之個體預防前列腺癌復發之方法，包括之步驟為對該個體投予可有效預防個體前列腺癌復發之量之本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合。

另一具體例中，本發明提供一種對患有前列腺癌之個體治療前列腺癌復發之方法，包括之步驟為對該個體投予可有效治療個體前列腺癌復發之量之本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合。

另一具體例中，本發明提供一種對患有乾眼症之個體治療乾眼病況之方法，包括之步驟為使個體之雄性激素受體與可有效於個體治療乾眼症之量之本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合接觸。

另一具體例中，本發明提供一種於個體中預防之乾眼病況之方法，包括之步驟為使個體之雄性激素受體與可有效於個體預防乾眼症之量之本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合接觸。

另一具體例中，本發明提供一種於癌細胞中誘發細胞凋亡之方法，包括之步驟為使該細胞與可於癌細胞中有效誘發細胞凋亡之量之本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合接觸。

本發明之新穎之選擇性雄性激素受體調節劑化合物無論單獨或作為組合物均可用於a)男性避孕；b)治療各種激素相關病況，例如與ADAM有關之病況如疲勞、抑鬱、慾望降低、性功能失調、勃起功能失調、生殖腺官能不足、骨質疏鬆症、毛髮掉落、肥胖症、少肌症、骨質缺少症、良性前列腺肥大、及情緒及認知改變；c)治療與ADIF有關之病況，如性功能失調、降低之性慾望、生殖腺官能不足、少肌症、骨質缺少症、骨質疏鬆症、情緒及認知改變、抑鬱、貧血、毛髮掉落、肥胖症、子宮內膜異位、乳癌、子宮癌及卵巢癌；d)治療及/或預防急性及/或慢性肌肉虛勞病況；e)預防及/或治療乾眼病況；f)口服雄性激素替代療法；g)降低、停止前列腺癌之發生率、或降低前列腺癌復發；及/或h)於癌細胞中誘發細胞凋亡。

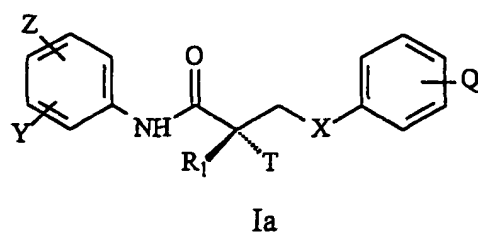
本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物比類固醇雄性激素治療提供明顯之進展。本發明之數種選擇性雄性激素受體調節劑化合物具有意外之對雄性激素受體之非類固醇配位體之雄性激素及合成代謝活性。本發明之其他選擇性雄性激素受體調節劑化合物具有意外之對雄性激素受體之非類固醇配位體之抗雄性激素活性。因此以本發明之選擇性雄性激素受體調節劑化合物治療不會伴隨有副作用、無不便之投藥模式或高成本，且將具有口服生物利用性之優點、與其他類固醇受體無交叉反應性且具長的生物半生期。

【實施方式】

一具體例中，本發明提供新一類之雄性激素受體標的劑

(ARTA)。該藥劑定義新穎的次一類化合物，其為選擇性之雄性激素受體調節劑(SARM)。數種SARM化合物已顯示對雄性激素受體之非類固醇配位體具有非預期雄性激素及合成代謝活性。其他SARM化合物已顯示對雄性激素受體之非類固醇配位體具有非預期之抗雄性激素活性。該SARM無論單獨或作為組合物均可用於a)男性避孕；b)治療各種激素相關病況，例如與老年男性之雄性激素衰退(ADAM)有關之病況如疲勞、抑鬱、慾望降低、性功能失調、勃起功能失調、生殖腺官能不足、骨質疏鬆症、毛髮掉落、貧血、肥胖症、少肌症、骨質缺少症、良性前列腺肥大、情緒及認知改變及前列腺癌；c)治療與女性雄性激素衰退(ADIF)有關之病況，如性功能失調、降低之性慾望、生殖腺官能不足、少肌症、骨質缺少症、骨質疏鬆症、情緒及認知改變、抑鬱、貧血、毛髮掉落、肥胖症、子宮內膜異位、乳癌、子宮癌及卵巢癌；d)治療及/或預防急性及/或慢性肌肉虛勞病況；e)預防及/或治療乾眼病況；f)口服雄性激素替代療法；g)降低、停止前列腺癌之發生率、或降低前列腺癌復發；及/或h)於癌細胞中誘發細胞凋亡。

一具體例中，本發明提供一種由式(Ia)結構式所示之選擇性雄性激素受體調節劑(SARM)化合物：



其中

X 為 O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

T 為 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR；

Z 為 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 為 CF₃、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

或 Z 與 Y 與其所鍵結之苯環一起形成稠合之雙環碳環或雜環系統；

Q 為 F、Cl、Br 或 I；

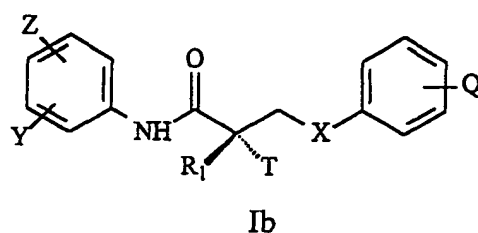
R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或 OH；及

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

但條件為當 Q 為 F，則 Z 不為 NO₂。

一具體例中，本發明提供式(Ia)化合物之類似物。另一具體例中，本發明提供式(Ia)化合物之衍生物。另一具體例中，本發明提供式(Ia)化合物之異構物。另一具體例中，本發明提供式(Ia)化合物之代謝物。另一具體例中，本發明提供式(Ia)化合物之醫藥可接受性鹽。另一具體例中，本發明提供式(Ia)化合物之醫藥產物。另一具體例中，本發明提供式(Ia)化合物之水合物。另一具體例中，本發明提供式(Ia)化合物之N-氧化物。另一具體例中，本發明提供式(Ia)化合物之不純物。另一具體例中，本發明提供式(Ia)化合物之前藥。另一具體例中，本發明提供式(Ia)化合物之多晶型。另一具體例中，本發明提供式(Ia)化合物之結晶。另一具體例中，本發明提供式(Ia)化合物之類似物、衍生物、代謝物、異

性激素受體調節劑(SARM)化合物：



其中

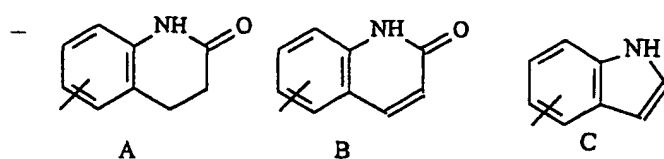
X 為 O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

T 為 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR；

Z 為 H、F、Cl、Br 或 I；

Y 為 CF₃、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

Q 為 烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONH₂、NHCONHR、NHCONR₂、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCSNH₂、NHCSNHR、NHCSNR₂、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR；或 Q 與其所鍵結之苯環一起為結構 A、B 及 C 所示之稠合環系統：



R 為 烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或 OH；及

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

一具體例中，本發明提供式(Ib)化合物之類似物。另一具

體例中，本發明提供式(Ib)化合物之衍生物。另一具體例中，本發明提供式(Ib)化合物之異構物。另一具體例中，本發明提供式(Ib)化合物之代謝物。另一具體例中，本發明提供式(Ib)化合物之醫藥可接受性鹽。另一具體例中，本發明提供式(Ib)化合物之醫藥產物。另一具體例中，本發明提供式(Ib)化合物之水合物。另一具體例中，本發明提供式(Ib)化合物之N-氧化物。另一具體例中，本發明提供式(Ib)化合物之不純物。另一具體例中，本發明提供式(Ib)化合物之前藥。另一具體例中，本發明提供式(Ib)化合物之多晶型。另一具體例中，本發明提供式(Ib)化合物之結晶。另一具體例中，本發明提供式(Ib)化合物之類似物、衍生物、代謝物、異構物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、不純物、前藥、多晶型或結晶之任何組合。

式(Ib)之一具體例中，Z為H。式(Ib)之另一具體例中，Z為F。式(Ib)之另一具體例中，Z為Cl。式(Ib)之另一具體例中，Z為Br。式(Ib)之另一具體例中，Z為I。

一具體例中，化合物(Ib)中之X為O。另一具體例中，化合物(Ib)中Y為CF₃。另一具體例中，化合物(Ib)中T為OH。另一具體例中，化合物(Ib)中R₁為CH₃。另一具體例中，化合物(Ib)中Q為F。另一具體例中，化合物(Ib)中Q為Cl。另一具體例中，化合物(Ib)中Q為Br。另一具體例中，化合物(Ib)中Q為I。另一具體例中，化合物(Ib)中Q為對位位置。另一具體例中，化合物(Ib)中Z為對位位置。另一具體例中，化合物(Ib)中Y為間位位置。

；及

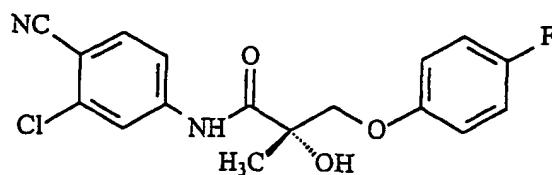
R_1 為 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 。

一具體例中，本發明提供式(Ic)化合物之類似物。另一具體例中，本發明提供式(Ic)化合物之衍生物。另一具體例中，本發明提供式(Ic)化合物之異構物。另一具體例中，本發明提供式(Ic)化合物之代謝物。另一具體例中，本發明提供式(Ic)化合物之醫藥可接受性鹽。另一具體例中，本發明提供式(Ic)化合物之醫藥產物。另一具體例中，本發明提供式(Ic)化合物之水合物。另一具體例中，本發明提供式(Ic)化合物之N-氧化物。另一具體例中，本發明提供式(Ic)化合物之不純物。另一具體例中，本發明提供式(Ic)化合物之前藥。另一具體例中，本發明提供式(Ic)化合物之多晶型。另一具體例中，本發明提供式(Ic)化合物之結晶。另一具體例中，本發明提供式(Ic)化合物之類似物、衍生物、代謝物、異構物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、不純物、前藥、多晶型或結晶之任何組合。

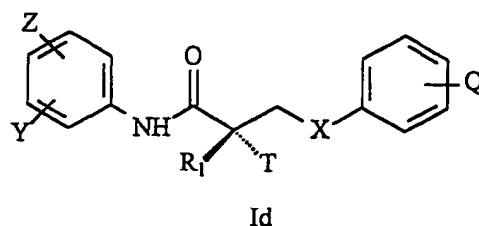
式(Ic)之一具體例中，Y為F。式(Ic)之另一具體例中，Y為Cl。式(Ic)之另一具體例中，Y為Br。式(Ic)之另一具體例中，Y為I。式(Ic)之另一具體例中，Q為F。式(Ic)之另一具體例中，Q為Cl。式(Ic)之另一具體例中，Q為Br。式(Ic)之另一具體例中，Q為I。

式(Ic)之一具體例中，Y為F及Z為F。式(Ic)之一具體例中，Y為F及Z為Cl。式(Ic)之一具體例中，Y為F及Z為Br。式(Ic)之一具體例中，Y為F及Z為I。

另一具體例中，式(Ic)化合物係下列結構所示：



一具體例中，本發明提供式(Id)之結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑(SARM)化合物：



其中

X為O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

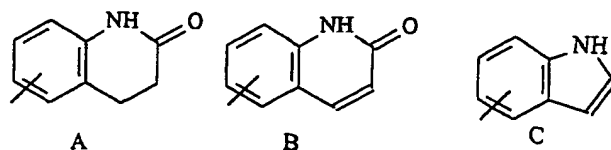
T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；

Z為H、F、I、Br、Cl、NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

Y為CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃或SnR₃；

或Z與Y與其所鍵結之苯環一起形成稠合之雙環碳環或雜環系統；

Q為烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONH₂、NHCONHR、NHCONR₂、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCH₃、NHCSR、NHCSNH₂、NHCSNHR、NHCSNR₂、NHCH₂SO₂CH₃、NHCH₂SO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR；或Q與其所鍵結之苯環一起為結構A、B及C所示之稠合環系統：



R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或 OH；及

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

一具體例中，本發明提供式 (Id) 化合物之類似物。另一具體例中，本發明提供式 (Id) 化合物之衍生物。另一具體例中，本發明提供式 (Id) 化合物之異構物。另一具體例中，本發明提供式 (Id) 化合物之代謝物。另一具體例中，本發明提供式 (Id) 化合物之醫藥可接受性鹽。另一具體例中，本發明提供式 (Id) 化合物之醫藥產物。另一具體例中，本發明提供式 (Id) 化合物之水合物。另一具體例中，本發明提供式 (Id) 化合物之 N-氧化物。另一具體例中，本發明提供式 (Id) 化合物之不純物。另一具體例中，本發明提供式 (Id) 化合物之前藥。另一具體例中，本發明提供式 (Id) 化合物之多晶型。另一具體例中，本發明提供式 (Id) 化合物之結晶。另一具體例中，本發明提供式 (Id) 化合物之類似物、衍生物、代謝物、異構物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、不純物、結晶、多晶型或前藥之任何組合。

一具體例中，化合物 (Id) 中之 X 為 O。另一具體例中，化合物 (Id) 中 Z 為 NO_2 。另一具體例中，化合物 (Id) 中 Z 為 CN。另一具體例中，化合物 (Id) 中 Z 為 H。另一具體例中，化合物 (Id) 中 Z 為 Cl。另一具體例中，化合物 (Id) 中 Z 為 Br。另一

提供式(IId)化合物之不純物。另一具體例中，本發明提供式(IId)化合物之前藥。另一具體例中，本發明提供式(IId)化合物之多晶型。另一具體例中，本發明提供式(IId)化合物之結晶。另一具體例中，本發明提供式(IId)化合物之類似物、衍生物、代謝物、異構物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、不純物、結晶、多晶型或前藥之任何組合。

一具體例中，化合物(IId)中之X為O。另一具體例中，化合物(IId)中Z為NO₂。另一具體例中，化合物(IId)中Z為CN。另一具體例中，化合物(IId)中Z為H。另一具體例中，化合物(IId)中Z為Cl。另一具體例中，化合物(IId)中Z為Br。另一具體例中，化合物(IId)中Z為F。另一具體例中，化合物(IId)中Z為I。另一具體例中，化合物(IId)中Y為CF₃。另一具體例中，化合物(IId)中Y為Cl。另一具體例中，化合物(IId)中Y為Br。另一具體例中，化合物(IId)中Y為F。另一具體例中，化合物(IId)中Y為I。另一具體例中，化合物(IId)中Q為NHCOCH₃。另一具體例中，化合物(IId)中Q為F。另一具體例中，化合物(IId)中Q為Cl。另一具體例中，化合物(IId)中Q為Br。另一具體例中，化合物(IId)中Q為I。另一具體例中，化合物(IId)中T為OH。另一具體例中，化合物(IId)中R₁為CH₃。

取代基Z及Y可在帶有該等取代基之環(後文稱為"A環")之任何位置。一具體例中，該取代基Z係在A環之對位。另一具體例中，該取代基Y係在A環之間位。另一具體例中，

該取代基 Z 係在 A 環之對位且取代基 Y 係在 A 環之間位。另一具體例中，該取代基 Z 為 NO_2 且係在 A 環之對位。另一具體例中，該取代基 Z 為 CN 且係在 A 環之對位。另一具體例中，該取代基 Z 為 F 且係在 A 環之對位。另一具體例中，該取代基 Z 為 Cl 且係在 A 環之對位。另一具體例中，該取代基 Z 為 Br 且係在 A 環之對位。另一具體例中，該取代基 Z 為 I 且係在 A 環之對位。另一具體例中，該取代基 Z 為 H 且係在 A 環之對位。另一具體例中，該取代基 Y 為 CF_3 且係在 A 環之間位。另一具體例中，該取代基 Y 為 F 且係在 A 環之間位。另一具體例中，該取代基 Y 為 Cl 且係在 A 環之間位。另一具體例中，該取代基 Y 為 Br 且係在 A 環之間位。另一具體例中，該取代基 Y 為 I 且係在 A 環之間位。

另一具體例中，Z 或 Y 之一與其所鍵結之苯環一起為稠合之雙環碳環或雜環系統，如(但不限於)：萘基、喹諾啉基、嘧啶基等。

取代基 Q 可在帶有該取代基之環(後文稱為 "B 環")之任何位置。一具體例中，該取代基 Q 係在 B 環之對位。另一具體例中，該取代基 Q 為 H 且在 B 環之對位。另一具體例中，該取代基 Q 為 Cl 且係在 B 環之對位。另一具體例中，該取代基 Q 為 Br 且係在 B 環之對位。另一具體例中，該取代基 Q 為 I 且係在 B 環之對位。另一具體例中，該取代基 Q 為 NHCOCH_3 且係在 B 環之對位。

取代基 R 在本文中定義為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 ；芳基、苯基、 F 、 Cl 、 Br 、

I、烯基或羥基(OH)。

"烷基"代表飽和脂族烴，包含直鏈、分支鏈及環狀烷基。一具體例中，烷基具有1-12個碳。另一具體例中，該烷基具有1-7個碳。另一具體例中，該烷基具有1-6個碳。另一具體例中，該烷基具有1-4個碳。該烷基可未經取代或經一或多個選自鹵素(如F、Cl、Br、I)、羥基、烷氧基、羰基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硝基、胺基、烷胺基、二烷胺基、羧基、硫基及硫烷基之基取代。

"鹵烷基"代表上述定義之烷基，其經一或多個鹵原子如F、Cl、Br或I取代。"鹵素"代表週期表VII族之元素，如F、Cl、Br或I。

"芳基"代表具有至少一個碳環芳族基或雜環芳族基之芳族基，其可為未經取代或經一或多個選自鹵素(如F、Cl、Br、I)、鹵烷基、羥基、烷氧基、羰基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硝基、胺基、烷胺基、二烷胺基、羧基或硫基或硫烷基之基取代。芳雜環之非限制實例為苯基、萘基、吡喃基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、異噻唑基等。

"羥基"代表OH基。"烯基"代表具有至少一個碳對碳雙鍵之基。

"芳基烷基"代表鍵結至芳基之烷基，其中烷基及芳基如前述定義。芳烷基實例為苄基。

如本文所包含者，本發明有關SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產

物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合之用途。一具體例中，本發明有關該 SARM 化合物之類似物之用途。另一具體例中，本發明有關該 SARM 化合物之衍生物之用途。另一具體例中，本發明有關該 SARM 化合物之異構物之用途。另一具體例中，本發明有關該 SARM 化合物之代謝物之用途。另一具體例中，本發明有關該 SARM 化合物之醫藥可接受性鹽之用途。另一具體例中，本發明有關該 SARM 化合物之醫藥產物之用途。另一具體例中，本發明有關該 SARM 化合物之水合物之用途。另一具體例中，本發明有關該 SARM 化合物之 N-氧化物之用途。另一具體例中，本發明有關該 SARM 化合物之前藥之用途。另一具體例中，本發明有關該 SARM 化合物之多晶型之用途。另一具體例中，本發明有關該 SARM 化合物之結晶之用途。另一具體例中，本發明有關本發明該 SARM 化合物之類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、或 N-氧化物、前藥、多晶型或結晶之任何組合之用途。

如前述所定義，"異構物"包含(但不限於)光學異構物及類似物、結構異構物及類似物、組態異構誤及類似物等。

一具體例中，本發明包含該 SARM 化合物之各種光學異構物之用途。熟知本技藝者將了解本發明之 SARM 化合物含有至少一個對掌中心。據此，本發明方法中所用之 SARM 化合物可存在且單離為光學活性或消旋態。有些化合物亦可存在多晶型。亦須了解本發明包含任何消旋態、光學活性、多晶型或立體異構態或其混合物，其形成將帶有可用於本

文所述方法之性質。一具體例中，該 SARM 化合物為純的 (R)-異構物。另一具體例中，該 SARM 化合物為純的 (S)-異構物。另一具體例中，該 SARM 化合物為 (R) 及 (S)-異構物之混合物。另一具體例中，該 SARM 化合物為包括等量之 (R) 及 (S)-異構物之消旋混合物。本技藝者已充分了解如何製備光學活性態(例如藉結晶技術、自光學活性起始物合成、藉對掌性合成、或使用對掌性固定相藉層析分離而解析該消旋態)。

本發明包含胺基取代之化合物與有機及無機酸例如檸檬酸及鹽酸之醫藥可接受性鹽。本發明亦包含本文所述化合物之胺基取代基之 N-氧化物。醫藥可接受性鹽亦可自酚類化合物藉無機鹼如氫氧化鈉處理而製備。又，酚類化合物之酯可以脂族及芳族羧酸例如乙酸及苯甲酸酯製得。

本發明又包含該 SARM 化合物之衍生物。"衍生物"一詞包含(但不限於)醚衍生物、酸衍生物、醯胺衍生物、酯衍生物等。此外，本發明又包含該 SARM 化合物之水合物。"水合物"一詞包含(但不限於)半水合物、單水合物、二水合物、三水合物等。

本發明又包含該 SARM 化合物之代謝物。"代謝物"意指藉代謝機制或代謝過程自另一物質所產生之任何物質。

本發明又包含該 SARM 化合物之醫藥產物。"醫藥產物"意指適用於如本文所述醫藥用途之組合物(醫藥組合物)。

本發明又包含該 SARM 化合物之前藥。"前藥"意指可在體內藉例如水解、酯化、去酯化、活化、鹽形成等反應轉化

成生物活性劑之物質。

本發明又包含該 SARM 化合物之結晶。再者，本發明提供該 SARM 化合物之多晶型。"結晶"意指結晶態之物質。"多晶型"代表具有特定物理性質如 X-射線繞射、IR 光譜、熔點等性質之物質之特定結晶態。

選擇性雄性激素受體調節劑化合物之生物活性

選擇性雄性激素受體調節劑(SARM)化合物為新一類之雄性激素受體標的劑("ARTA")，其在先前已顯示可用於 a) 男性避孕；b) 治療各種激素相關病況，例如與老年男性之雄性激素衰退(ADAM)有關之病況如疲勞、抑鬱、慾望降低、性功能失調、勃起功能失調、生殖腺官能不足、骨質疏鬆症、毛髮掉落、貧血、肥胖症、少肌症、骨質缺少症、良性前列腺肥大、情緒及認知改變及前列腺癌；c) 治療與女性雄性素衰減(ADIF)有關之病況，如性功能失調、降低之性慾望、生殖腺官能不足、少肌症、骨質缺少症、骨質疏鬆症、情緒及認知改變、抑鬱、貧血、毛髮掉落、肥胖症、子宮內膜異位、乳癌、子宮癌及卵巢癌；d) 治療及/或預防急性及/或慢性肌肉虛勞病況；e) 預防及/或治療乾眼病況；f) 口服雄性激素替代療法；g) 降低、停止前列腺癌之發生率、或降低前列腺癌復發；及/或 h) 於癌細胞中誘發細胞凋亡。

本文所用之細胞外發訊分子之受體統稱為"細胞發訊受體"。許多細胞發訊受體為在細胞表面上之轉膜蛋白質；當其結合細胞外發訊分子(亦即配位體)時，其變成活化因而產

生可改變細胞行為之細胞內訊號級聯。相反地，有些例中，該受體在細胞內部且該發訊配位體進入該細胞內使其活化；該等發訊分子因此必須足夠小及足夠疏水性以擴散通過該細胞之胞漿膜。

類固醇激素為可直接擴散通過標的細胞之胞漿膜並結合至細胞內細胞發訊受體之小疏水性分子。該等受體結構相關且構成細胞內受體超族群(或類固醇激素受體超族群)。類固醇激素受體包含黃體酮受體、雌激素受體、雄性激素受體、糖皮質激素受體、及鹽皮質激素受體。本發明尤其有關雄性激素受體。

除了結合至受體之配位體之外，該受體可被阻斷以避免配位體結合。當物質結合至受體時，物質之三維結構以球狀及窩狀結構方式套入由受體之三維結構所產生之空間內。球套入窩狀中越佳，緊密度越佳。此性能稱為親和性。若物質之親和性大於最初激素，其將與激素競爭並以更高頻率結合該結合位置。一旦結合，訊號可經由該受體送入該細胞，引起細胞以某些方式反應。此稱為活化。活化時，該活化之受體接著直接調節該特異基因之轉錄作用。但該物質及受體除了親和性以外，可能具有某些特性，以活化該細胞。物質原子與受體原子間可形成化學鍵結。有些例中，此引起受體結構變化，其足以起始該活化過程(稱為訊號傳導)。

一具體例中，本發明有關激動劑化合物之選擇性雄性激素受體調節劑化合物。受體激動劑為結合受體並使其活化

之物質。因此，於一具體例中，本發明之SARM化合物可用於結合並活化類固醇激素受體。一具體例中，本發明之激動劑化合物為可結合該雄性激素受體之激動劑。另一具體例中，該化合物對雄性激素受體具有高親和性。另一具體例中，該激動劑化合物亦具有合成代謝活性。另一具體例中，本發明提供對雄性激素受體具有激動及合成代謝活性之選擇性雄性激素調節劑化合物。

一具體例中，本發明有關拮抗劑化合物之選擇性雄性激素受體調節劑化合物。受體拮抗劑為結合受體並使其去活化之物質。因此，於一具體例中，本發明之SARM化合物可用於結合並去活化類固醇激素受體。一具體例中，本發明之拮抗劑化合物為可結合該雄性激素受體之拮抗劑。另一具體例中，該化合物對雄性激素受體具有高親和性。

又另一具體例中，本發明之該SARM化合物可歸類為部分AR激動劑/拮抗劑。該SARMs於有些組織中為AR激動劑，以引起AR-反應性基因轉錄增加(如肌肉合成代謝效果)。其他組織中，該等化合物作用為AR之抑制劑以避免完整雄性激素之激動效果。

測定本發明化合物是否為AR激動劑或拮抗劑之分析為熟知本技藝者悉知。例如AR激動活性可藉追蹤SARM化合物維持及/或刺激含AR之組織如前列腺及精囊之生長能力而測定，以測量重量測定。AR拮抗活性可藉追蹤該SARM化合物抑制含AR之組織生長之能力而測定。

本發明化合物可逆地或不可逆地結合至該雄性激素受體

- 。一具體例中，該雄性激素受體為哺乳類之雄性激素受體
- 。另一具體例中，該雄性激素受體為人類之雄性激素受體
- 。一具體例中，該 SARM 化合物可逆地結合至哺乳類例如人類之該雄性激素受體。可逆地結合化合物至受體上意指化合物可在結合後自該受體脫離。

另一具體例中，該 SARM 化合物不可逆地結合至哺乳類例如人類之雄性激素受體。因此，一具體例中，本發明化合物可含有官能基(如親和性標記)，該官能基可使雄性激素烷化(亦即形成共價鍵)。因此，此例中，該化合物為烷化劑，其不可逆地結合該受體且據此無法被類固醇如內生性配位體 DHT 及睪丸酮置換。"烷化劑"在本文定義為可以細胞成分如 DNA、RNA 或酵素烷化(形成共價鍵)之藥劑。其為高度反應性之化合物，其將烷基導入生物活化分子中且因此避免其適當之官能化。該烷化基團為在細胞成分中與親核性基團反應之親核基。

依據本發明一具體例中，提供一種使本發明之 SARM 化合物結合至雄性激素受體之方法，係使該受體與 SARM 化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶形、結晶或其任何組合，在可有效引起選擇性雄性激素受體調節劑化合物結合該雄性激素受體之條件下接觸。該選擇性雄性激素受體調節劑化合物結合至該雄性激素受體可使本發明化合物可作為男性避孕且用於數種激素療法中。該激動劑化合物結合並活化該雄性激素受體。該拮抗劑化合物結合

並去活化該雄性激素受體。激動劑或拮抗劑化合物之結合為可逆或不可逆。

依據本發明一具體例中，提供一種壓抑個體中精子形成之方法，係使該個體之雄性激素受體與本發明之SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶形、結晶或其任何組合，以可有效使該選擇性雄性激素受體調節劑化合物結合至該雄性激素受體並壓抑精子形成之量接觸。

另一具體例中，本發明提供一種男性個體避孕之方法，包括之步驟為對該個體投予可有效壓抑個體中精子形成之量之本發明SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶形、結晶或其任何組合，因而於個體中進行避孕。

依據本發明另一具體例中，提供一種對病患(亦即患有雄性激素倚賴性病況者)提供激素療法之方法，包含使該病患之雄性激素受體與本發明之SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶形、結晶或其任何組合，以可有效使該選擇性雄性激素受體調節劑化合物結合至該雄性激素受體並改變雄性激素倚賴性病況之量接觸。

依據本發明另一具體例中，提供一種對病患提供激素替代療法之方法，包含使病患之雄性激素受體與本發明之SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、

醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶形、結晶或其任何組合，以可有效使該選擇性雄性激素受體調節劑化合物結合至該雄性激素受體並改變雄性激素倚賴性病況之量接觸。

依據本發明另一具體例中，提供一種治療患有激素相關病況之病患之方法，包含對個體投予可有效使該SARM化合物結合至該雄性激素受體並改變雄性激素倚賴性病況之量之本發明SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶形、結晶或其任何組合。

可依據本發明治療之雄性激素倚賴性病況包含與老化有關之該等病況，如生殖腺官能不足、少肌症、紅血球製造、骨質疏鬆症及任何經測定為與低雄性激素(如睪丸酮)量有關之其他病況。

依據本發明另一具體例中，提供一種治療患有前列腺癌之個體之方法，包含對個體投予可有效治療個體之前列腺癌之量之本發明SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶形、結晶或其任何組合。

依據本發明另一具體例中，提供一種預防個體之前列腺癌之方法，包含對個體投予可有效預防個體之前列腺癌之量之本發明SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶形、結晶或其任何組合。

依據本發明另一具體例中，提供一種對患有前列腺癌之個體延緩前列腺癌進展之方法，包含對個體投予可有效延緩個體中前列腺癌進展之量之本發明 SARM 化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶形、結晶或其任何組合。

依據本發明另一具體例中，提供一種預防患有前列腺癌之個體之前列腺癌復發之方法，包含對個體投予可有效預防個體之前列腺癌復發之量之本發明 SARM 化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶形、結晶或其任何組合。

依據本發明另一具體例中，提供一種治療患有前列腺癌之個體之前列腺癌復發之方法，包含對個體投予可有效治療個體之前列腺癌復發之量之本發明 SARM 化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶形、結晶或其任何組合。

再者，雄性激素受體之刺激作用可刺激眼淚產生，且因此本發明之 SARM 化合物可用以治療乾眼病況。因此，依據本發明另一具體例，提供一種治療患有乾眼症之個體之乾眼症之方法，包括對該個體投予可有效治療個體乾眼症之量之本發明選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產

物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶形、結晶或其任何組合。

依據本發明另一具體例，提供一種預防個體之乾眼病況之方法，包括對該個體投予可有效預防個體乾眼症之量之本發明選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶形、結晶或其任何組合。

另一具體例中，本發明提供一種於癌細胞中誘發細胞凋亡之方法，包括使該細胞與可於該癌細胞中有效誘發細胞凋亡之量之本發明選擇性雄性激素受體調節劑化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、前藥、多晶形、結晶或其任何組合。

如本文所定義，"接觸"意指本發明之SARM化合物在試管、燒瓶、組織培養基、晶片、陣列、板、微盤等之中導入含酵素之樣品，且在足以使SARM結合至該酵素之溫度培育足夠時間。使樣品與SARM或其他特定結合成分接觸之方法為本技藝已知且可視進行之分析策略加以決定。培育方法亦為標準且為本技藝已知。

另一具體例中，"接觸"一詞意指本發明之SARM化合物導入接受治療之個體中並使SARM化合物與雄性激素受體於體內接觸。

本文所用之"性慾"意指性需求。

本文所用之"勃起"意指可勃起。勃起組織為可大為擴張

且由其內所含之多數血管膨脹而快速擴張之組織。

"生殖腺官能不足"為源自或其特徵為生殖腺異常降低功能活性、阻礙生長及性慾發展。"骨骼缺少症"代表減少之骨骼鈣化或密度。其包含其中可發現此病況之所有骨骼系統。

"骨質疏鬆症"代表骨質因鈣及骨蛋白質耗竭而減少之骨骼變弱。骨質疏鬆症使人類易於骨折，其經常減緩癒合及不良癒合。未檢查出之骨質疏鬆症可引起姿勢改變、體能異常及減少之運動性。

"BPH (良性前列腺肥大)"為前列腺非惡性地變大，且為任何內部器官中最常見之非惡性增殖性異常及成年男性最主要之罹病原因。BPH於超過50歲之男性中發生率超過75%，在90年代達88%普行率。BPH經常導致橫過前列腺之尿道部分(前列腺尿道)逐漸擠壓。此由於膀胱不完全排空而引起病患經歷頻尿而洩尿並急迫排尿。尿道流阻塞亦可導致排尿時普遍缺乏控制，包含在需要時難以開始排尿，以及由於無法自膀胱排空尿液而難以避免尿流(稱為溢流性尿失禁之病況)，其可導致尿道阻塞及尿道失調。

"認知"代表認識過程、特別是無法認識、思考、學習及判斷之過程。認知與精神、語言學、電腦科技、神經科學、數學、人種學及哲學領域有關。"情緒"代表精神性情或狀態。本文所欲之改變意指在認知及/或情緒上之正面或負面任何改變。

"抑鬱"代表與人體、情緒及思考有關之不健康，其影響

人類飲食、睡眠方式及對自我感覺、及對事務之思考方式。抑鬱之訊號及病徵包含對活動力喪失興趣、喪失食慾或貪食、喪失情緒表現、情境空缺、無希望感、悲觀、犯罪或無助感、社會脫離、疲勞、睡眠障礙、集中力、記憶力或決策力困擾、不安、易怒、頭痛、消化障礙或慢性疼痛。

"毛髮掉落"醫學上稱為禿髮，代表禿頭，為男性禿頭之最普遍類型。禿頭典型上開始於頭皮上覆蓋之毛髮掉落且有時發展成完全禿頭且甚至體毛掉落。毛髮掉落同時會影響男性及女性。

"貧血"代表紅血球少於正常數量或少於血液中紅血球正常量之病況。因此血液之帶氧能力降低。患有貧血者易感覺疲倦及疲勞、面色蒼白、產生心悸及一般變得呼吸急促。貧血係由四種主要因素所引起：a)出血(流血)；b)紅血球溶血(紅血球過度破壞)；c)紅血球產生不足；及d)不足夠之正常血紅素。貧血有許多類型，包含發育不全貧血、苯中毒、Fanconi貧血、新生出血性疾病、遺傳性球狀血球性貧血、缺鐵貧血、骨質石化病、惡性貧血、簾狀細胞性貧血、地中海貧血、脊髓發育不良徵候群及各種骨髓疾病。如本文所需，本發明之SARM化合物可用以預防及/或治療任一種或多種上述類型之貧血。

"肥胖症"代表超過正常體重之狀態。傳統上，若人類超過其理想體重之20%則視為肥胖。肥胖症由國際衛生協會(NIH)更精確定義為人體對質量指數(BMI)為30或以上。肥胖症經常為多因素者，基於遺傳及行為因素兩種。因肥胖症

而過重為健康問題之重要因素。其增加了發展數種疾病之危險性，包含：2型糖尿病(成人發病)；高血壓；中風(腦血管意外或CVA)；心臟衝擊(心肌梗塞或MI)；心臟衰竭(充血性心臟衰竭)；癌症(某種類型如前列腺癌及結直腸癌)；膽結石及膀胱疾病(膽囊炎)；痛風及痛風性關節炎；膝蓋、股骨及下肢之關節炎(退化性關節炎)；睡眠窒息(睡眠期間無法正常呼吸、血氧濃度降低)；及必威肯(Pickwickian)徵候群(肥胖症、紅臉、需利用換氣筒及嗜眠)。如本文所欲，"肥胖症"一詞包含上列肥胖症相關病況及疾病之任一種。因此本發明之SARM化合物可用以預防及/或治療肥胖症及上列肥胖症相關病況及疾病之任一種或多種。

"前列腺癌"為美國男性中最經常發生之癌症，每年有數十萬新病例被診斷出。超過60%新被診斷之前列腺癌病例發現病理性地發展，無法治癒且為不佳之徵兆。超過50歲之所有男性有三分之一有前列腺癌之潛在危險，其可能活化成有生命威脅之臨床前列腺癌態。潛在前列腺腫瘤之頻率已顯示實質上自50歲(5.3-14%)至90歲(40-80%)之每十年壽命發生頻率隨之增加。潛在前列腺癌之人口數在所有文化、人種及血統均相同，而臨床上侵略之癌症頻率顯著不同。此提示環境因素在活化潛在前列腺癌中扮演一重要角色。

醫藥組合物

一具體例中，本發明之治療方法包括投予醫藥製劑，其包括該SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、

前藥、多晶型、結晶或其任何組合，以及醫藥可接受性載劑。

如本文所述，"醫藥組合物"意指包括"有效量"活性成分(亦即 SARM 化合物)與醫藥可接受性載劑或稀釋劑之組合物。

本文所用之"有效量"代表可對既定病況及投藥療程提供治療效果之量。本文所用之 SARM 化合物之"有效量"可在 1-500 毫克/天之範圍。一具體例中，該劑量在 1-100 毫克/天。另一具體例中，該劑量在 100-500 毫克/天之範圍。另一具體例中，該劑量在 45-60 毫克/天之範圍。另一具體例中，該劑量在 15-25 毫克/天之範圍。另一具體例中，該劑量在 55-65 毫克/天之範圍。另一具體例中，該劑量在 45-60 毫克/天之範圍。該 SARM 可以含整個日劑量之單一劑型每日投藥或可以多次劑量每日分 2 次或 3 次投藥。該 SARM 化合物亦可間歇投藥，例如每隔天、每週 3 天、每週 4 天、每週 5 天等。

本文所用之"治療"包含預防以及緩和性治療障礙。本文所用之"降低"、"壓抑"及"抑制"具有其一般所了解之減輕或減少之抑制。本文所用之"加速"為其一般所了解之增進速率。本文所用之"促進"需了解為增加。本文所用之"進展"意指其範圍或嚴重度增加、發展、生長或變糟。

本文所用之"投予"代表使個體與本發明之 SARM 化合物接觸。本文所用之投藥可體外進行，亦即於試管內進行，或於體內進行，亦即於細胞或活體組織例如人體內進行。一具體例中，本發明包含對個體投予本發明化合物。一具體例中，該個體為哺乳類個體。另一具體例中，該個體為人

類。

含 SARM 劑之醫藥組合物可藉本技藝悉知之任何方法對個體投藥，如非經腸道、癌細胞內、經黏膜、經皮、肌肉內、靜脈內、經皮內、皮下、腹膜內、心室內、頭蓋內、陰道內或腫瘤內投藥。

一具體例中，該醫藥組合物經口服投藥且因此可調配成適於口服投藥之劑型，亦即調配成固體或液體製劑。適宜之固體口服調配物包含錠劑、膠囊、丸劑、顆粒劑、粒劑等。適宜液體口服調配物包含溶液、懸浮液、分散液、乳液、油劑等。本發明一具體例中，該 SARM 化合物調配為膠囊。依據此具體例，本發明組合物除了該 SARM 活性化合物及惰性載劑或稀釋劑以外，尚含有硬膠凝膠囊。

再者，另一具體例中，該醫藥組合物係藉靜脈內、動脈內或肌肉內注射液劑製劑而投藥。適宜之液體調配物包含溶液、懸浮液、分散液、乳液、油劑等。一具體例中，該醫藥組合物係經靜脈內投藥且因此調配成適於經靜脈內投藥之劑型。另一具體例中，該醫藥組合物經動脈內投藥且因此調配為適於動脈內投藥之劑型。另一具體例中，該醫藥組合物經肌肉內投藥且因此調配成適於肌肉內投藥之劑型。

再者，另一具體例中，該醫藥組合物對人體表面局部投藥且因此調配成適於局部投藥之劑型。適宜局部投藥之調配物包含凝膠、軟膏、乳霜、乳液、滴劑等。對局部投藥而言，可製備該 SARM 劑或其生理可耐受之衍生物如鹽、酯

、N-氧化物等，並以溶液、懸浮液或乳液於生理可接受性稀釋劑中含或不含醫藥載劑予以使用。

再者，另一具體例中，該醫藥組合物以栓劑投藥例如直腸栓劑或子宮栓劑。再者，另一具體例中，該醫藥組合物就皮下植入粒片而投藥。其他具體例中，該粒片提供長時間經控制釋出之 SARM 藥劑。

另一具體例中，該活性化合物可於囊(尤其是微脂體囊)中遞送(參見 Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat 等人，感染性疾病及癌症療法中之微脂體，Lopez-Berestein 及 Fidler (編輯)，Liss，紐約，第 353-365 頁(1989)；Lopez-Berestein，同上文獻，第 317-327 頁；參見同上文獻)。

本文所用之"醫藥可接受性載劑或稀釋劑"為本技藝已知者。該載劑或稀釋劑對固體調配物而言可為固體載劑或稀釋劑，對液體調配物而言可為液體載劑或稀釋劑，或其混合物。

固體載劑/稀釋劑包含(但不限於)膠、澱粉(如玉米澱粉、預明膠化澱粉)、糖(乳糖、甘露糖醇、蔗糖、葡萄糖)、纖維素物質(如微晶纖維素)、丙烯酸酯(聚丙烯酸甲酯)、碳酸鈣、氧化鎂、滑石或其混合物。

就液體調配物而言，醫藥可接受性載劑可為水性或非水性溶液、懸浮液、乳液或油劑。非水性溶劑實例為丙二醇、聚乙二醇、及可注射有機酯如油酸乙酯。水性載劑包含水、醇/水性溶液、乳液或懸浮液，包含食鹽水及緩衝之介質。油實例為石蠟(動物、植物或合成來源)例如花生油、

大豆油、礦油、橄欖油、葵花油及魚肝油。

非經腸道載體(對皮下、靜脈內、動脈內或肌肉內注射而言)包含氯化鈉溶液、林格氏(Ringer's)葡萄糖、葡萄糖及氯化鈉、乳酸化之林格氏固定油。靜脈內載體包含流體及營養補充物、電解質補充物如以林格氏葡萄糖為主者等。實例為無菌液體如水及油，添加或不添加界面活性劑及其他醫藥可接受性佐劑。通常，水、食鹽水、水性葡萄糖及相關糖溶液、及二醇如丙二醇或聚乙二醇為較佳之液體載劑，尤其是用於注射溶液。油之實例為石蠟(動物、植物或合成來源)例如花生油、大豆油、礦油、橄欖油、葵花油及魚肝油。

此外，該組合物又可包括黏合劑(如阿拉伯膠、玉米澱粉、明膠、碳聚物(caromer)、乙基纖維素、瓜耳膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯酮)、崩解劑(如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、褐藻酸、二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚吡咯酮、瓜耳膠、澱粉羥基乙酸鈉)、各種pH及離子強度之緩衝劑(如Tris-HCl、乙酸鹽、磷酸鹽)、添加劑如白蛋白或明膠以避免吸收至表面、清潔劑(如Tween 20、Tween 80、Pluronic F68、膽汁酸鹽)、蛋白酶抑制劑、界面活性劑(如月桂酸硫酸鈉)、滲透促進劑、溶解劑(如甘油、聚乙二醇)、抗氧化劑(如抗壞血酸、偏亞硫酸氫鈉、丁基化羥基苯甲醚)、安定劑(如羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素)、黏度增進劑(如碳聚物、膠體二氧化矽、乙基纖維素、瓜耳膠)、甜味劑(如阿斯巴甜、檸檬酸)、保存劑(俗

柳硫汞、苜醇、對羥基苯甲酸酯)、潤滑劑(如硬脂酸、硬脂酸鎂、聚乙二醇、月桂基硫酸鈉)、流動助劑(如膠體二氧化矽)、塑化劑(如苯二甲酸二乙酯、檸檬酸三乙酯)、乳化劑(如碳聚物、羥丙基纖維素、月桂基硫酸鈉)、聚合物包衣劑(如 poloxamers 或 poloxamines)、包衣劑及膜包衣劑(如乙基纖維素、丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯)及/或佐劑。

一具體例中，本文所提供之醫藥組合物為經控制釋出之組合物，亦即其中 SARM 化合物投藥後長時間釋出之組合物。經控制或延緩釋出之組合物包含於凍乾儲器中之調配物(如脂肪酸、蠟、油)。另一具體例中，該組合物為立即釋出之組合物，亦即其中所有 SARM 化合物在投藥後立即釋出之組合物。

又另一具體例中，該醫藥組合物可以經控制釋出之系統遞送。例如可使用靜脈內灌注、可植入等滲泵、經皮貼片、微脂體或其他投藥模式投藥。一具體例中，可使用泵(參見 Langer，同上文獻；Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987)；Buchwald 等人，Surgery 88:507 (1980)；Saudek 等人，N. Engl. J. Med. 321:574 (1989))。另一具體例中，可使用聚合材料。又另一具體例中，經控制釋出之系統可鄰置於治療標的例如鄰置於腦，因而僅需要較少之全身性劑量(參見例如 Goodson，經控制釋出在醫藥之應用，同上文獻，卷2，第115-138頁(1984))。其他經控制之系統討論於 Langer 之回顧中 (Science 249:1527-1533 (1990))。

該組合物亦可包含併入活性成分至聚合化合物之顆粒製

劑中或其上，如聚乳酸、聚羥基乙酸、水凝膠等、或併在微脂體、微乳液、微胞、單層或多層泡囊、紅血球形骸細胞或球狀原生球體上。此組合物將可影響生理狀態、溶解度、安定性、體內釋出速率及體內清除速率。

本發明又包含以聚合物(如 poloxamers 或 poloxamines)包衣之顆粒組合物及偶合至導向組織特異受體、配位體或抗原之化合物或偶合至組織特異受體之配位體之化合物。

本發明又包含藉共價鍵結水可溶聚合物如聚乙二醇、聚乙二醇與聚丙二醇脂共聚物、羧甲基纖維素、葡萄糖、聚乙醇醇、聚乙烯吡咯烷酮或聚脯胺酸而改質之化合物。該改質之化合物已知可展現實質上比對應未改質化合物實質上較長之血中壽命 (Abuchowski 等人，1981；Newmark 等人，1982；及 Katre 等人，1987)。此改質作用亦可增加化合物在水溶液中之溶解度、消除凝集作用、增進化合物之物理及化學安定性且大為降低化合物之致免疫性及反應性。結果，可藉投予比未改質化合物更少次數或更低劑量之此聚合物-化合物外加物而達成所需之體內生物活性。

含有活性成分之醫藥組合物之製備為本技藝悉知者，例如藉混合、造粒或製錠製程製備。該活性成分經常與醫藥可接受性且與活性成分相容之賦型劑混合。對經口投藥而言，該 SARM 劑或其生理可容忍之衍生物如鹽、酯、N-氧化物等與此目的慣用之添加劑混合，如載體、安定劑或惰性稀釋劑，並藉慣用方法轉化成適於投藥之劑型如錠劑、包衣錠劑、硬或軟明膠膠囊、水性、醇性或油性溶液。對非

經腸道投藥而言，該 SARM 劑或其生理可容忍之衍生物如鹽、酯、N-氧化物等若需要係慣用於此目的之物質轉化成溶液、懸浮液或乳液，例如使用溶解劑等。

活性成分可調配於組合物中作為噴霧醫藥可接受鹽形式。醫藥可接受性鹽包含酸加成鹽(與聚肽或抗體分子之游離胺基所形成)，其可與無機酸如鹽酸或磷酸或與有機酸如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等形成者。由游離羧酸所形成之鹽亦可衍生自無機鹼例如鈉、鉀、銨、鈣、或鐵氫氧化物及衍生自例如有機鹼如異丙基胺、三甲胺、2-乙基胺基乙醇、組胺酸、普卡因等。

就作為醫藥之目的，該 SARM 之鹽將為醫藥可接受性者。然而，其他鹽可用以製備本發明化合物或其醫藥可接受性鹽。本發明化合物之醫藥可接受性鹽包含酸加成鹽，其例如可藉混合本發明化合物之溶液與醫藥可接受性酸如鹽酸、硫酸、甲烷磺酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、丁二酸、乙酸、苯甲酸、草酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸之溶液而形成。 -

一具體例中，本發明方法包括投予 SARM 化合物作為唯一之活性成分。然而，本發明範圍亦包含本文所述之下列方法：a) 男性避孕；b) 治療各種激素相關病況，例如與老年男性之雄性激素衰退(ADAM)有關之病況如疲勞、抑鬱、慾望降低、性功能失調、勃起功能失調、生殖腺官能不足、骨質疏鬆症、毛髮掉落、貧血、肥胖症、少肌症、骨質缺少症、良性前列腺肥大、情緒及認知改變及前列腺癌；c)

治療與女性雄性激素衰退(ADIF)有關之病況，如性功能失調、降低之性慾望、生殖腺官能不足、少肌症、骨質缺少症、骨質疏鬆症、情緒及認知改變、抑鬱、貧血、毛髮掉落、肥胖症、子宮內膜異位、乳癌、子宮癌及卵巢癌；d)治療及/或預防急性及/或慢性肌肉虛勞病況；e)預防及/或治療乾眼病況；f)口服雄性激素替代療法；g)降低、停止前列腺癌之發生率、或降低前列腺癌復發；及/或h)於癌細胞中誘發細胞凋亡，其包括組合投予該SARM及一或多種治療劑。該等藥劑包含(但不限於)：LHRH類似物、可逆抗雄性激素、抗雌激素、抗癌藥、5- α 還原酶抑制劑、芳族酶抑制劑、孕酮素或經由其他核激素受體作用之藥劑。

因此，一具體例中，本發明提供組合物及醫藥組合物，其包括選擇性雄性激素受體調節劑組合有LHRH類似物。另一具體例中，本發明提供組合物及醫藥組合物，其包括選擇性雄性激素受體調節劑組合可逆抗雄性激素。另一具體例中，本發明提供組合物及醫藥組合物，其包括選擇性雄性激素受體調節劑組合抗雌激素。另一具體例中，本發明提供組合物及醫藥組合物，其包括選擇性雄性激素受體調節劑組合抗癌劑。另一具體例中，本發明提供組合物及醫藥組合物，其包括選擇性雄性激素受體調節劑組合5- α 還原酶抑制劑。另一具體例中，本發明提供組合物及醫藥組合物，其包括選擇性雄性激素受體調節劑組合芳族酶抑制劑。另一具體例中，本發明提供組合物及醫藥組合物，其包括選擇性雄性激素受體調節劑組合孕酮素。另一具體例中

，本發明提供組合物及醫藥組合物，其包括選擇性雄性激素受體調節劑組合可經由其他核激素受體作用之藥劑。

下列實例用以更完整說明本發明之較佳具體例。但其不得以任何方式限制本發明之較廣範圍。

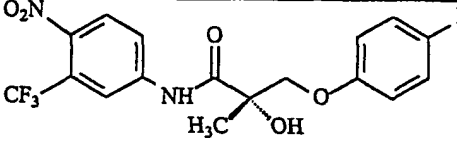
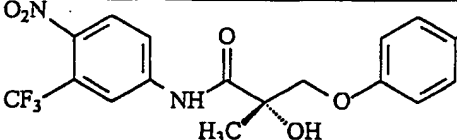
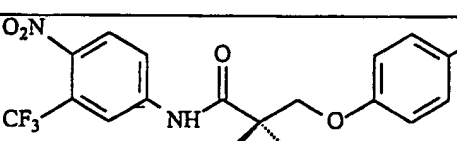
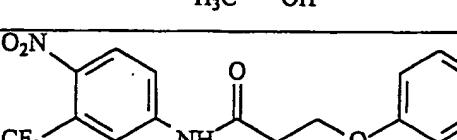
實驗細節段落

實例 1-

化合物 1-4 之雄性激素及合成代謝活性

測定所選擇之 B-環經 F、Cl、Br 或 I 化之 SARMS 之結合親合性並列於表 1：

表 1：

名稱	結構	MW	RBA(%)	Ki
1		402.3	26.4	2.3 ± 0.06
2		419	7.6	8.6 ± 1.2
3		462	5.3	12.6 ± 1.8
4		510	2.7	23 ± 1.6

實驗方法

動物：重 90 至 100 克之未成熟雄性史帕谷-達利 (Sprague-Dawley) 老鼠購自 Harlan 生物科學公司 (印地波理，IN)。動物自由提供飲水及食物維持 12-小時之亮-暗循環。動物方案

由教育實驗動物照護及利用委員會檢閱及認可。

研究設計：老鼠隨機分成治療組。開始藥物治療前一天，動物自籠中個別取出、稱重並經腹膜內投予酮胺/甲苯噻吡(87/13毫克/公斤；每公斤約1毫升)。適當麻醉後(亦即對爪趾捏夾無反應)，動物耳朵予以標記作為辨識用途。動物接著置於殺菌墊上且其腹部及陰囊以苧脬及70%乙醇洗滌。經中線陰囊切開術移除睪丸，以殺菌縫合線接合睪丸上端組織後，手術移除各睪丸。以殺菌不銹鋼縫合針閉合手術傷口，且該部位以苧脬清潔。使動物在殺菌墊上復原(直至可站立)接著回到其籠中。

24小時後，動物再以酮胺/甲苯噻吡麻醉並將Alzet滲透泵(型號2002)皮下置入肩胛區域。此例中，肩胛區域予以刮毛並清潔(苧脬及乙醇)並使用無菌解剖刀作一小切口(1公分)。插入滲透泵並以殺菌不銹鋼傷口縫合針閉合傷口。使動物復原並回至其籠中。滲透泵包含溶於聚乙二醇300(PEG300)中之適當處理。滲透泵在植入之前一天填入適當溶液。動物每日追蹤藥物治療之急慢性毒性訊號(如嗜眠、粗外膜)。

藥物治療14天後，老鼠以酮胺/甲苯噻吡麻醉。動物接著在麻醉下放血予以殺死。藉腹主動脈之靜脈穿刺術收集血液樣品，並進行全血細胞分析。部分血液置於另一試管中，在12,000g離心1分鐘且移除血漿層並在-20℃冷凍。移除腹部前列腺、精囊、提肛肌肌肉、肝、腎臟、脾、肺及心臟，清除外部組織，稱重並置入含10%中性緩衝之福馬林之

小瓶中。保存之組織送至GTx公司進行組織病理學分析。

就數據分析而言，所有器官之重量對體重公稱化並藉單因素ANOVA分析任何統計學上有意義之差異。前列腺及精囊重量作為評估雄性激素活性之指標，且提肛肌肌肉重量用以評估合成代謝活性。

結果

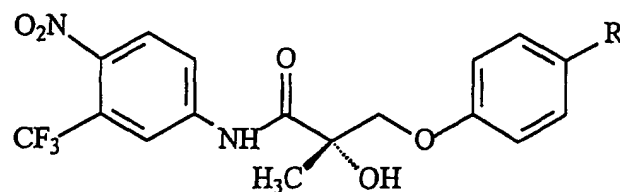
化合物1-4之雄性激素及合成代謝活性在投藥14天後於閹割之老鼠模型中檢視。結果以完整對照組(未閹割，未治療)之百分比示於圖1A-D。0毫克/天代表閹割對照組(閹割，未治療)。

如圖1所示，閹割老鼠之前列腺、精囊及提肛肌肌肉重量明顯減輕，因為內生性雄性激素產生停止。以增加劑量之化合物1-4治療(分別為圖1A-D)導致提肛肌肌肉重量之組織選擇性增加，而略有或未刺激前列腺及精囊生長(亦即前列腺及精囊重量對化合物2而言，比完整動物所觀察者少40%，及對化合物1、3及4而言少20%)。因此該等化合物在增加前列腺及精囊重量方面顯示較少效力及原有活性，但在增加提肛肌肌肉重量方面則大有效力及原有活性。特別是，化合物2可維持閹割動物之提肛肌肌肉重量與完整動物之重量相同。因此，化合物1-4為有效之非類固醇合成代謝劑。此比先前化合物有更明顯之改良在於該等化合物選擇性地刺激肌肉生長及其他合成代謝效果，而對前列腺及精囊影響較少。此與年老男性中有關前列腺癌之發展及進展方面尤其有關。

實例 5

具雄性激素及合成代謝活性之非類固醇配位體

檢視四種非類固醇雄性激素(化合物 1、21、22 及 23)於老鼠中之體內效果及急性毒性。體外分析建立為化合物以極高親合性結合該雄性激素受體。四種化合物之結構及名稱如下：



化合物 1 R=F

化合物 21 R=NHCOCH₃

化合物 22 R=ROCH₃

化合物 23 R=COC₂H₅

實驗方法

材料：化合物 1、21、22 及 23 之 S-異構物及化合物 1 之 R-異構物依據圖 7 所述反應圖般合成。睪丸酮丙酸酯(TP)、聚乙二醇 300 (PEG300，試劑級)及中性緩衝之福馬林(10% w/v)購自 Sigma 化學公司(聖路易，MO)。Alzet 滲透泵(型號 2002)購自 Alza 公司(Palo Alto, CA)。

動物：重 90 至 100 克之未成熟雄性史帕谷-達利(Sprague-Dawley)老鼠購自 Harlan 生物科學公司(印地波理，IN)。動物自由提供飲水及食物維持 12-小時之亮-暗循環。動物方案由教育實驗動物照護及利用委員會檢閱及認可。

研究設計：老鼠隨機分成 29 組，每組 5 隻。治療組述於表 6。開始藥物治療前一天，第 2 組至第 29 組之動物自籠中個

別取出、稱重並經腹膜內投予酮胺/甲苯噻吡(87/13毫克/公斤；每公斤約1毫升)。適當麻醉後(亦即對爪趾捏夾無反應)，動物耳朵予以標記作為辨識用途。動物接著置於殺菌墊上且其腹部及陰囊以苧脬及70%乙醇洗滌。經中線陰囊切開術移除睪丸，以殺菌縫合線接合睪丸上端組織後，手術移除各睪丸。以殺菌不鏽鋼縫合針閉合手術傷口，且該部位以苧脬清潔。使動物在殺菌墊上復原(直至可站立)接著回到其籠中。

24小時後，第2組至第29組之動物再以酮胺/甲苯噻吡麻醉並將Alzet滲透泵(型號2002)皮下置入肩胛區域。此例中，肩胛區域予以刮毛並清潔(苧脬及乙醇)並使用無菌解剖刀作一小切口(1公分)。插入滲透泵並以殺菌不鏽鋼傷口縫合針閉合傷口。使動物復原並回至其籠中。滲透泵包含溶於聚乙二醇300 (PEG300)中之適當處理(表1中所設計)。滲透泵在植入之前一天填入適當溶液。動物每日追蹤藥物治療之急性毒性訊號(如嗜眠、粗外膜)。

藥物治療14天後，老鼠以酮胺/甲苯噻吡麻醉。動物接著在麻醉下放血予以殺死。藉腹主動脈之靜脈穿刺術收集血液樣品，並進行全血細胞分析。部分血液置於另一試管中，在12,000g離心1分鐘且移除血漿層並在-20°C冷凍。移除腹部前列腺、精囊、提肛肌肌肉、肝、腎臟、脾、肺及心臟，清除外部組織，稱重並置入含10%中性緩衝之福馬林之小瓶中。保存之組織送至GTx公司進行組織病理學分析。

就數據分析而言，所有器官之重量對體重公稱化並藉單

因素ANOVA分析任何統計學上有意義之差異。前列腺及精囊重量作為評估雄性激素活性之指標，且提肛肌肌肉重量用以評估合成代謝活性。

結果

化合物1、21、22及23之S-異構物及化合物1之R-異構物之雄性激素及合成代謝活性在投藥14天後於閹割之老鼠模型中檢視。使用增加劑量之睪丸酮丙酸酯作為合成代謝及雄性激素效果之正對照組。

如圖4所示，經閹割且經載體處理之老鼠之前列腺、精囊及提肛肌肌肉重量明顯減輕，因為內生性雄性激素產生停止。外加投予睪丸酮丙酸酯(一種雄性基及合成代謝類固醇)在閹割老鼠中之前列腺、精囊及提肛肌肌肉重量以劑量依存性方式增加。化合物1之R-異構物及化合物22及23之S-異構物對閹割動物之前列腺、精囊及提肛肌肌肉重量顯示無影響(數據未顯示)。化合物1之S-異構物(圖4)導致前列腺、精囊及提肛肌肌肉重量之劑量依存性增加。

化合物1顯示大的組織選擇性。化合物明顯增加提肛肌肌肉重量但對前列腺及精囊生長顯示極少至無刺激能力(亦即前列腺及精囊重量比完整動物或以睪丸酮丙酸酯治療之動物所觀察者少20%)。

概言之，與以睪丸酮丙酸酯(一種雄性激素及合成代謝類固醇)相較，化合物1顯示選擇性之合成代謝活性。該組織選擇活性在合成代謝相關應用中確實為非類固醇雄性激素之優點之一。

所檢視之化合物對體重或其他器官重量(如肝、腎、脾、肺及心臟)均未產生明顯影響。任何化合物均未產生急性毒性訊號，其係由診斷血液學試驗及肉眼檢視接受治療之動物予以評估。重要地是，化合物21在0.3毫克/天之劑量(亦即產腺最大合成代謝之劑量)並未抑制促黃體激素(LH)或促卵泡成熟激素(FSH)產生。

該等結果顯示發現化合物1為選擇性雄性激素受體調節劑(SARM)類之成員，其證明具有強效合成代謝效果(亦即肌肉生長)及較少之雄性激素活性(如前列腺生長)。此新一類之藥物比非類固醇雄性激素具有數個優點，包含在男性及女性中調節生育力、紅血球生成、骨質疏鬆症、性慾及於患有或前列腺癌高危險群之男性中之潛在治療應用。

再者，圖5及6證明化合物1及化合物21對老鼠中LH及FSH量之影響。該等結果進一步證明該等SARMs之新穎性，係由於其對該等再造性激素有差異效果，因此證明有組織特異藥理活性。圖5中，以劑量大於或等於0.3毫克/天之TP及化合物1治療之閹割老鼠中LH量明顯低於未治療之動物(亦即經閹割老鼠)。然而，觀察LH量明顯降低之前，需要較高劑量(亦即0.5毫克/天或更高)之化合物21。因此，化合物21在可消除提肛肌肌肉生長之最大刺激作用之劑量下，未抑制LH量。圖6中，以0.5毫克/天或更高劑量之化合物1處理之經閹割動物中FSH量明顯低於未治療動物(亦即經閹割對照組)。類似地，以TP處理之動物觀察到較低之FSH量。然而，在0.75毫克/天之劑量僅此差異較明顯。以任何試驗劑

量之化合物21治療之動物中FSH量與未治療之動物並無明顯差異。因此，化合物21在可消除提肛肌肌肉生長之最大刺激作用之劑量下，未抑制FSH量。

表6.動物組及實驗設計

組別編號	閹割否?	藥物	劑量	動物數
1	否	無	無	5
2	是	無	僅載體	5
3	是	睪丸酮	0.1毫克/天	5
4	是	睪丸酮	0.3毫克/天	5
5	是	睪丸酮	0.5毫克/天	5
6	是	睪丸酮	0.75毫克/天	5
7	是	睪丸酮	1.0毫克/天	5
8	是	R-1	1.0毫克/天	5
9	是	S-1	0.1毫克/天	5
10	是	S-1	0.3毫克/天	5
11	是	S-1	0.5毫克/天	5
12	是	S-1	0.75毫克/天	5
13	是	S-1	1.0毫克/天	5
14	是	S-1	0.1毫克/天	5
15	是	S-21	0.3毫克/天	5
16	是	S-21	0.5毫克/天	5
17	是	S-21	0.75毫克/天	5
18	是	S-21	1.0毫克/天	5
19	是	S-22	0.1毫克/天	5
20	是	S-23	0.3毫克/天	5
21	是	S-23	0.5毫克/天	5
22	是	S-23	0.75毫克/天	5
23	是	S-23	1.0毫克/天	5
24	是	S-21	0.1毫克/天	5
25	是	S-21	0.3毫克/天	5
26	是	S-21	0.5毫克/天	5
27	是	S-21	0.75毫克/天	5
28	是	S-21	1.0毫克/天	5
29	是	無	僅載體	5

實例6-合成程序

(2R)-1-甲基丙烯鹽基吡咯啉-2-羧酸(R-129)。D-脯胺酸(R-128, 14.93克, 0.13莫耳)溶於71毫升2 N NaOH中並於冰浴中冷卻；所得檢溶液以丙酮(71毫升)稀釋。以40分鐘於-D-脯胺酸之水溶液中，在冰浴下，同時添加甲基丙烯鹽基127 (13.56克, 0.13莫耳)之丙酮溶液(71毫升)及2 N NaOH溶液(71毫升)。添加甲基丙烯鹽基期間，混合物之pH維持在10-11。攪拌(3小時，室溫)後，混合物在35-45°C之溫度真空蒸發移除丙酮。所得溶液以乙酸乙酯洗滌並以濃HCl酸化至pH 2。酸性混合物以NaCl飽和並以EtOAc (100毫升x 3)萃取。合併之萃取液以Na₂SO₄脫水，經矽藻土過濾並真空蒸發獲得無色油之粗產物。油自乙醚及己烷中再結晶，獲得16.2克(68%)無色結晶之所需化合物：mp 102-103°C(文獻[214] mp 102.5-103.5°C)；此化合物之NMR光譜證明存在有兩種標題化合物之旋轉異構物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.28 (s)及5.15 (s)(第一旋轉異構物)、5.15 (s)及5.03 (s)(第二旋轉異構物)(兩種旋轉異構物總計2H, 乙烯基CH₂)、4.48-4.44 (第一旋轉異構物)、4.24-4.20 (m) (第二旋轉異構物)(兩種旋轉異構物總計1H, 對掌中心之CH)、3.57-3.38 (m, 2H, CH₂)、2.27-2.12 (1H, CH)、1.97-1.72 (m, 6H, CH₂, CH, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 對主要旋轉異構物 173.3, 169.1, 140.9, 116.4, 58.3, 48.7, 28.9, 24.7, 19.5；對次要旋轉異構物 174.0, 170.0, 141.6, 115.2, 60.3, 45.9, 31.0, 22.3, 19.7；IR (KBr) 3437 (OH), 1737 (C=O), 1647 (CO, COOH), 1584, 1508, 1459, 1369, 1348, 1178 cm⁻¹; [α]_D²⁶ +80.8° (c = 1, MeOH)；對C₉H₁₃NO₃之分析計算值：

C 59.00, H 7.15, N 7.65。實測值：C 59.13, H 7.19, N 7.61。

(3R,8aR)-3-溴甲基-3-甲基-四氫吡咯并[2,1-c][1,4]嘔啡-1,4-二酮(R,R-130)。NBS (23.5克, 0.132莫耳)之100毫升DMF溶液, 在氬氣及室溫下, 滴加至化合物R-129 (16.1克, 88毫莫耳)之70毫升DMF攪拌溶液中, 且所得混合物攪拌3天。真空移除溶劑且沉澱出黃色固體。固體懸浮於水中, 在室溫攪拌隔夜, 過濾並乾燥獲得18.6克(81%)(當乾燥約34%時重量較小)黃色固體之標題化合物: mp 152-154°C(文獻[214] mp 107-109°C對S-異構物); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.69 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, 對掌中心之CH), 4.02 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CHH_a), 3.86 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CHH_b), 3.53-3.24 (m, 4H, CH_2), 2.30-2.20 (m, 1H, CH), 2.04-1.72 (m, 3H, CH_2 及CH), 1.56 (s, 2H, Me); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 167.3, 163.1, 83.9, 57.2, 45.4, 37.8, 29.0, 22.9, 21.6; IR (KBr) 3474, 1745 (C=O), 1687 (C=O), 1448, 1377, 1360, 1308, 1227, 1159, 1062 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{26} +124.5^\circ$ ($c = 1.3$, 氯仿); 對 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$ 分析計算值: C 41.24, H 4.61, N 5.34。實測值: C 41.46, H 4.64, N 5.32。

(2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基丙酸(R-131)。溴內酯R-130 (18.5克, 71毫莫耳)之300毫升24% HBr混合物回流加熱1小時。所得溶液以食鹽水(200毫升)稀釋並以乙酸乙酯(100毫升x 4)萃取。合併之萃取液以飽和 NaHCO_3 (100毫升x 4)洗滌。水溶液以濃HCl酸化至 $\text{pH}=1$, 其隨後以乙酸乙酯(100毫升x 4)萃取。合併之有機溶液以 Na_2SO_4 脫水, 經矽藻土過濾並真空蒸發至乾。自甲苯再結晶獲得10.2克(86%)無色結晶之所需化合物: mp 107-109°C(文獻[214] mp 109-113°C對S-異構物); ^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.63 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CHH_a), 3.52 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CHH_b), 1.35 (s, 3H, Me); IR (KBr) 3434 (OH), 3300-2500 (COOH), 1730 (C=O), 1449, 1421, 1380, 1292, 1193, 1085 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{26} + 10.5^\circ$ ($c = 2.6$, MeOH); 對 $\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}_3$ 分析計算值; C 26.25, H 3.86。實測值: C 26.28, H 3.75。

N-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]-(2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基丙醯胺 (R-132)。亞硫醯氯 (8.6 克, 72 毫莫耳) 在氫氣及 -5 至 -10°C 下滴加至溴酸 R-131 (11.0 克, 60 毫莫耳) 之 70 毫升 DMA 溶液中。所得混合物在相同條件下攪拌 2 小時。於上述溶液中滴加 4-硝基-3-三氟甲基-苯胺 (12.4 克, 60 毫莫耳) 之 80 毫升 DMA 溶液, 且所得混合物在室溫攪拌隔夜。在旋轉蒸發器上以高真空泵移除溶劑; 殘留物以飽和 NaHCO_3 溶液稀釋, 並以乙醚 (100 毫升 $\times$ 3) 萃取。合併之萃取液以無水 Na_2SO_4 脫水, 經矽藻土過濾並藉矽膠快速層析使用二氯甲烷作為溶離液純化, 獲得 18.0 克 (80%) 所需化合物: mp $98-100^\circ\text{C}$ ($R_f = 0.2$, 矽膠 CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H, NH), 8.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 8.34 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 8.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, ArH), 6.37 (s, 1H, OH), 3.82 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CHH_a), 3.58 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CHH_b), 1.48 (s, 3H, Me); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 173.6 (C=O), 143.0, 127.2, 123.2, 122.6 (q, $J = 33.0$ Hz), 122.0 (q, $J = 271.5$ Hz), 118.3 (q, $J = 6.0$ Hz), 74.4, 41.4, 24.9; IR (KBr) 3344 (OH), 1680 (C=O), 1599, 1548 (C=C, Ar), 1427, 1363, 1161 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z 370.8 (M^+); 對 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_4$ 分析計算值; C 35.60, H 2.72, N 7.55。實測值: C 35.68, H 2.72, N 7.49。

N-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]-(2S)-3-[4-(乙醯胺基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基丙醯胺(S-147, 化合物21)。自化合物R-132 (0.37克, 1.0毫莫耳)、4-乙醯胺基苯酚(0.23克, 1.5毫莫耳)、 K_2CO_3 (0.28克, 2.0毫莫耳)及10%氯化苄基三丁基銨作為相轉移催化劑於20毫升甲基乙基酮中在氫氣中加熱回流隔夜, 製備標題化合物。反應藉TLC追蹤, 所得混合物經矽藻土過濾並真空濃縮至乾。在矽膠上快速層析純化(己烷-乙酸乙酯3:1), 獲得0.38克(86%)($R_f=0.18$, 己烷-乙酸乙酯3:1)淡黃色粉末之所需化合物: mp 70-74°C; 固體可自乙酸乙酯及己烷中再結晶; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H, NH), 9.75 (s, 1H, NH), 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, ArH), 8.36 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, ArH), 8.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ArH), 7.45-7.42 (m, 2H, ArH), 6.85-6.82 (m, 2H, ArH), 6.25 (s, 1H, OH), 4.17 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, CHH_a), 3.94 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, CHH_b), 1.98 (s, 3H, Me), 1.43 (s, 3H, Me); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 174.6 (C=O), 167.7, 154.2, 143.3, 141.6, 132.8, 127.4, 123.0, 122.7 (q, $J = 33.0$ Hz), 122.1 (q, $J = 271.5$ Hz), 120.1, 118.3 (q, $J = 6.0$ Hz), 114.6, 74.9, 73.8, 23.8, 23.0; IR (KBr) 3364 (OH), 1668 (C=O), 1599, 1512 (C=C, Ar), 1457, 1415, 1351, 1323, 1239, 1150, 1046 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z 464.1 ($M+Na$) $^+$; 對 $C_{19}H_{18}F_3N_3O_6$ 分析計算值; C 51.71, H 4.11, N 9.52。實測值: C 52.33, H 4.40, N 9.01。

化合物21之各種醚類似物如(但不限於)本文提供之化合物1-4、22及23之合成利用該共通中間物, 其為最終反應步驟。使用溴-中間物, 其可使各種酚類化合物替代該溴化物, 或德所需醚產物。溴代醇轉化成環氧化物並打開環氧基

圖 5：化合物 1 及化合物 21 對 LH 量之影響。

圖 6：化合物 1 及化合物 21 對 FSH 量之影響。

圖 7：化合物 21 之合成反應圖。

伍、中文發明摘要：

本發明提供一類之雄性激素受體標的劑(ARTA)。該藥劑定義新穎的次一類化合物，其為選擇性之雄性激素受體調節劑(SARM)。數種SARM化合物已顯示對雄性激素受體之非類固醇配位體具有非預期雄性激素及合成代謝活性。其他SARM化合物已顯示對雄性激素受體之非類固醇配位體具有非預期之抗雄性激素活性。該SARM無論單獨或作為組合物均可用於a)男性避孕；b)治療各種激素相關病況，例如與老年男性之雄性激素衰退(ADAM)有關之病況如疲勞、抑鬱、慾望降低、性功能失調、勃起功能失調、生殖腺官能不足、骨質疏鬆症、毛髮掉落、貧血、肥胖症、少肌症、骨質缺少症、良性前列腺肥大、情緒及認知改變及前列腺癌；c)治療與女性雄性激素衰退(ADIF)有關之病況，如性功能失調、降低之性慾望、生殖腺官能不足、少肌症、骨質缺少症、骨質疏鬆症、情緒及認知改變、抑鬱、貧血、毛髮掉落、肥胖症、子宮內膜異位、乳癌、子宮癌及卵巢癌；d)治療及/或預防急性及/或慢性肌肉虛勞病況；e)預防及/或治療乾眼病況；f)口服雄性激素替代療法；g)降低、停止前列腺癌之發生率、或降低前列腺癌復發；及/或h)於癌細胞中誘發細胞凋亡。

陸、英文發明摘要：

This invention provides a class of androgen receptor targeting agents (ARTA). The agents define a new subclass of compounds, which are selective androgen receptor modulators (SARM). Several of the SARM compounds have been found to have an unexpected androgenic and anabolic activity of a nonsteroidal ligand for the androgen receptor. Other SARM compounds have been found to have an unexpected antiandrogenic activity of a nonsteroidal ligand for the androgen receptor. The SARM compounds, either alone or as a composition, are useful for a) male contraception; b) treatment of a variety of hormone-related conditions, for example conditions associated with Androgen Decline in Aging Male (ADAM), such as fatigue, depression, decreased libido, sexual dysfunction, erectile dysfunction, hypogonadism, osteoporosis, hair loss, anemia, obesity, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, benign prostate hyperplasia, alterations in mood and cognition and prostate cancer; c) treatment of conditions associated with Androgen Decline in Female (ADIF), such as sexual dysfunction, decreased sexual libido, hypogonadism, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alterations in cognition and mood, depression, anemia, hair loss, obesity, endometriosis, breast cancer, uterine cancer and ovarian cancer; d) treatment and/or prevention of acute and/or chronic muscular wasting conditions; e) preventing and/or treating dry eye conditions; f) oral androgen replacement therapy; g) decreasing the incidence of, halting or causing a regression of prostate cancer; and/or h) inducing apoptosis in a cancer cell.

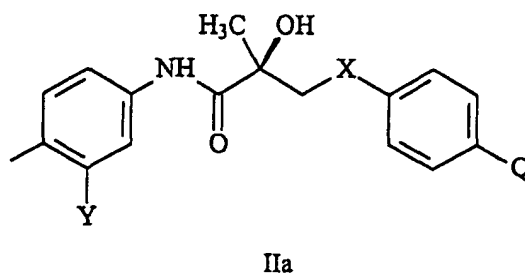
柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1A) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無元件代表符號)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

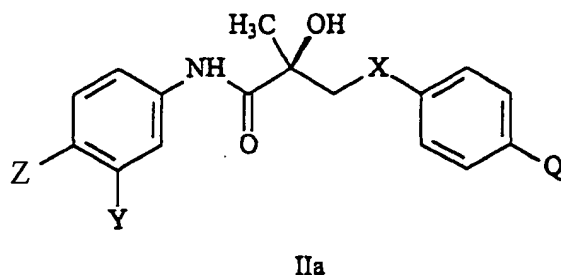
本發明提供新一類之雄性激素受體標的劑(ARTA)。該藥劑定義新穎的次一類化合物，其為選擇性之雄性激素受體調節劑(SARM)。該 SARM 化合物均可用於 a) 男性避孕；b) 治療各種激素相關病況，例如與老年男性之雄性激素衰退(ADAM)有關之病況如疲勞、抑鬱、慾望降低、性功能失調、勃起功能失調、生殖腺官能不足、骨質疏鬆症、毛髮掉落、貧血、肥胖症、少肌症、骨質缺少症、良性前列腺肥大、情緒及認知改變及前列腺癌；c) 治療與女性雄性激素衰退(ADIF)有關之病況，如性功能失調、降低之性慾望、生殖腺官能不足、少肌症、骨質缺少症、骨質疏鬆症、情緒及認知改變、抑鬱、貧血、毛髮掉落、肥胖症、子宮內膜異位、乳癌、子宮癌及卵巢癌；d) 治療及/或預防急性及/或慢性肌肉虛勞病況；e) 預防及/或治療乾眼病況；f) 口服雄性激素替代療法；g) 降低、停止前列腺癌之發生率、或降低前列腺癌復發；及/或 h) 於癌細胞中誘發細胞凋亡。

【先前技術】

雄性激素受體("AR")為可經尤其與內生性雄性激素之活性而調節男性性慾發展及功能之配位體活化之轉錄調節蛋

[S]

一具體例中，本發明提供一種由式(IIa)結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑(SARM)化合物：



其中

X 為 O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

Z 為 NO₂；CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 為 CF₃、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

或 Z 與 Y 與其所鍵結之苯環一起形成稠合之雙環碳環或雜環系統；

Q 為 F、Cl、Br 或 I；

R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或 OH；及

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

但條件為當 Q 為 F，則 Z 不為 NO₂。

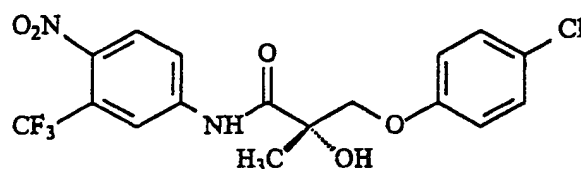
另一具體例中，本發明提供式(IIa)化合物之類似物、異構物、代謝物、衍生物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、不純物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合。

式(IIa)之一具體例中，Q 為 F。式(IIa)之另一具體例中，Q

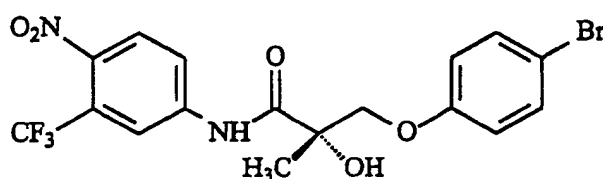
為 Cl。式 (IIa) 之另一具體例中，Q 為 Br。式 (IIa) 之另一具體例中，Q 為 I。

一具體例中，化合物 (IIa) 中之 X 為 O。另一具體例中，化合物 (IIa) 中 Z 為 NO₂。另一具體例中，化合物 (IIa) 中 Z 為 CN。另一具體例中，化合物 (IIa) 中 Z 為 NO₂，但 Q 不為 F。另一具體例中，化合物 (IIa) 中 Y 為 CF₃。另一具體例中，化合物 (IIa) 中 T 為 OH。另一具體例中，化合物 (IIa) 中 R₁ 為 CH₃。

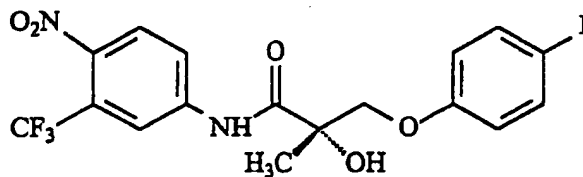
另一具體例中，式 (IIa) 化合物係下列結構所示：



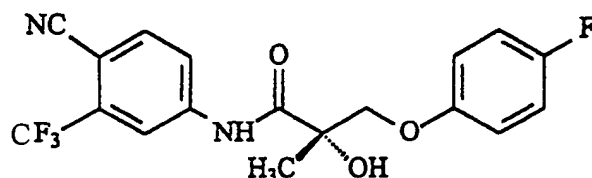
另一具體例中，式 (IIa) 化合物係下列結構所示：



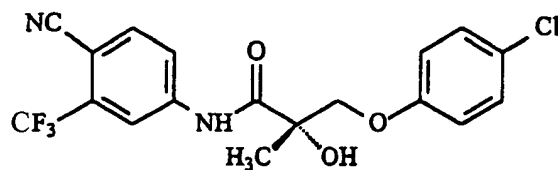
另一具體例中，式 (IIa) 化合物係下列結構所示：



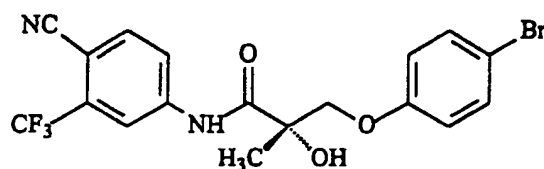
另一具體例中，式 (IIa) 化合物係下列結構所示：



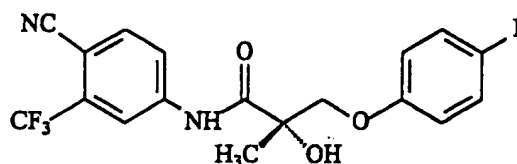
另一具體例中，式 (IIa) 化合物係下列結構所示：



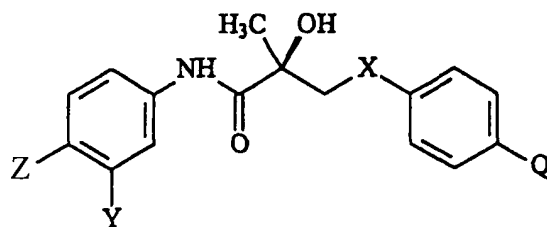
另一具體例中，式(IIa)化合物係下列結構所示：



另一具體例中，式(IIa)化合物係下列結構所示：



一具體例中，本發明提供一種式(IIb)之結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑(SARM)化合物：



IIb

其中

X 為 O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

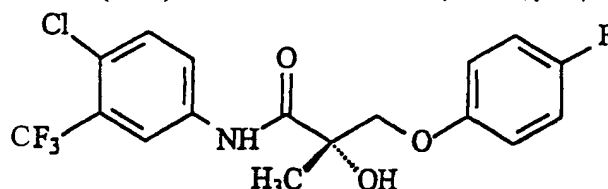
Z 為 H、F、Cl、Br 或 I；

Y 為 CF₃、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

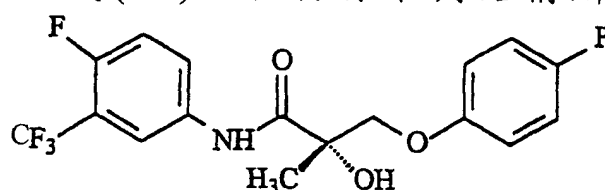
Q 為烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONH₂、NHCONHR、

(IIb)中Q為I。另一具體例中，化合物(IIb)中Q為對位位置。
另一具體例中，化合物(IIb)中Z為對位位置。另一具體例中，
化合物(IIb)中Y為對位位置。

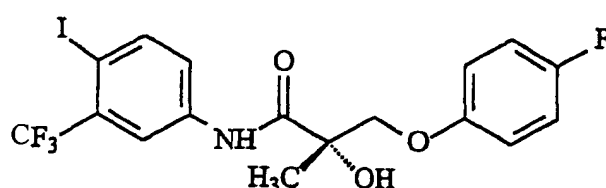
另一具體例中，式(IIb)化合物係下列結構所示：



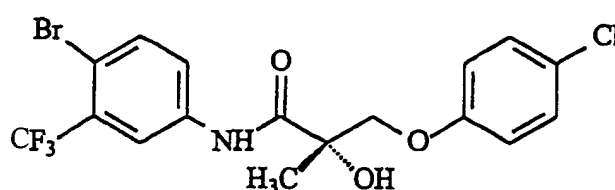
另一具體例中，式(IIb)化合物係下列結構所示：



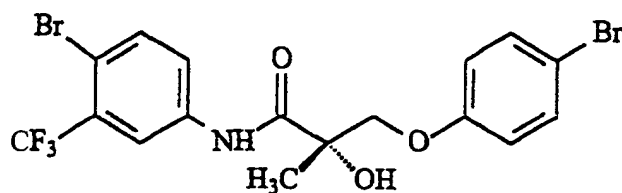
另一具體例中，式(IIb)化合物係下列結構所示：



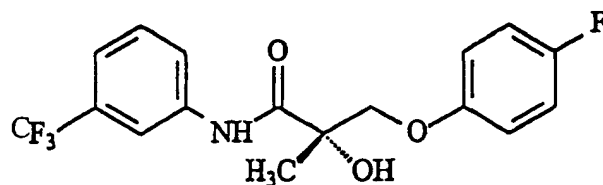
另一具體例中，式(IIb)化合物係下列結構所示：



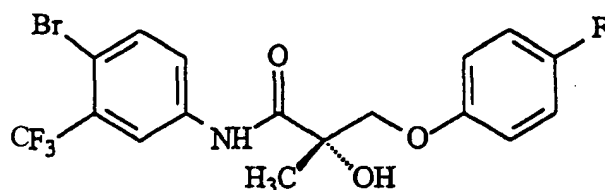
另一具體例中，式(IIb)化合物係下列結構所示：



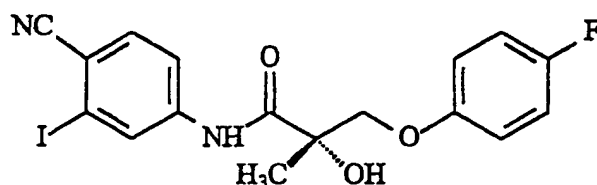
另一具體例中，式(IIb)化合物係下列結構所示：



另一具體例中，式(IIb)化合物係下列結構所示：

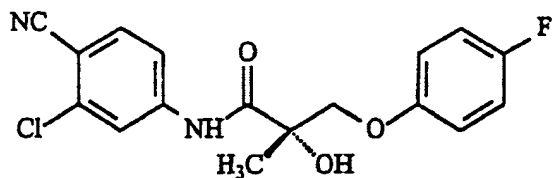


另一具體例中，本發明提供下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑(SARM)化合物：



及/或式(IIb)化合物之類似物、異構物、代謝物、衍生物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、不純物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合。

另一具體例中，本發明提供下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑(SARM)化合物：



及/或式(IIb)化合物之類似物、異構物、代謝物、衍生物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、不純物、前藥、多晶型或結晶或其任何組合。

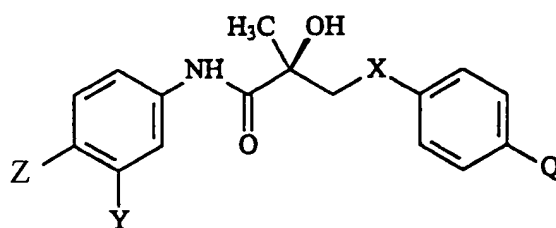
一具體例中，上式之任何SARM化合物為雄性激素受體激

構物、醫藥可接受性鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物、不純物、前藥、多晶型或結晶之任何組合。

式(Ia)之一具體例中，Q為F。式(Ia)之另一具體例中，Q為Cl。式(Ia)之另一具體例中，Q為Br。式(Ia)之另一具體例中，Q為I。

一具體例中，化合物(Ia)中之X為O。另一具體例中，化合物(Ia)中Z為NO₂。另一具體例中，化合物(Ia)中Z為CN。另一具體例中，化合物(Ia)中Z為NO₂，但Q不為F。另一具體例中，化合物(Ia)中Y為CF₃。另一具體例中，化合物(Ia)中T為OH。另一具體例中，化合物(Ia)中R₁為CH₃。另一具體例中，化合物(Ia)中Q為對位位置。另一具體例中，化合物(Ia)中Z為對位位置。另一具體例中，化合物(Ia)中Y為間位位置。

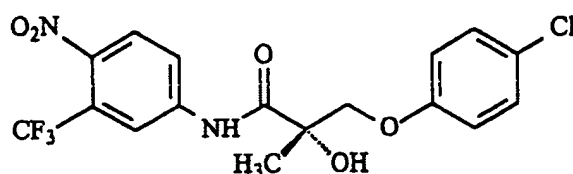
另一具體例中，式(Ia)化合物係式(IIa)之結構所示：



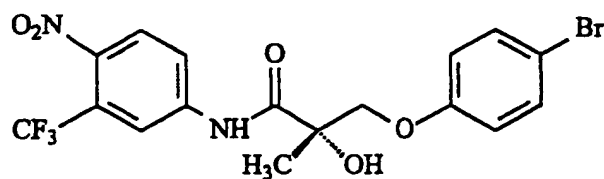
IIa

其中Z、Y及Q如上述式(Ia)之定義。

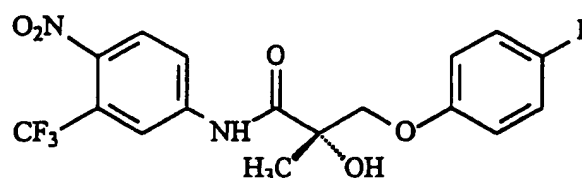
另一具體例中，式(Ia)之化合物係下列結構所示：



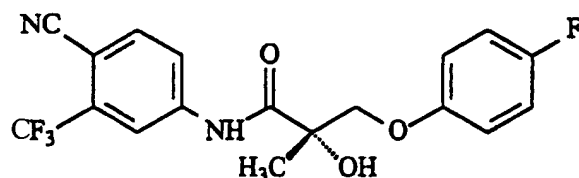
另一具體例中，式(Ia)之化合物係下列結構所示：



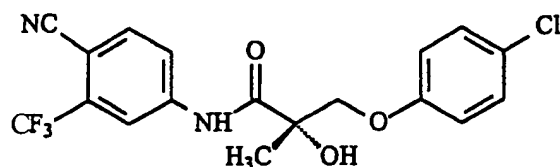
另一具體例中，式(Ia)之化合物係下列結構所示：



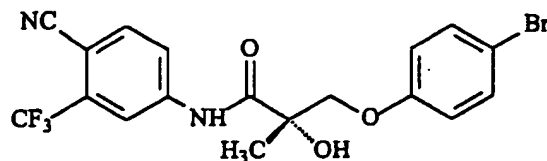
另一具體例中，式(Ia)之化合物係下列結構所示：



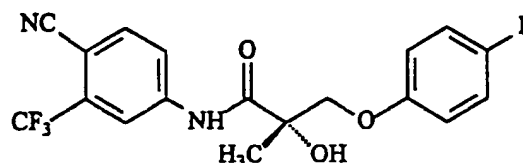
另一具體例中，式(Ia)之化合物係下列結構所示：



另一具體例中，式(Ia)之化合物係下列結構所示：

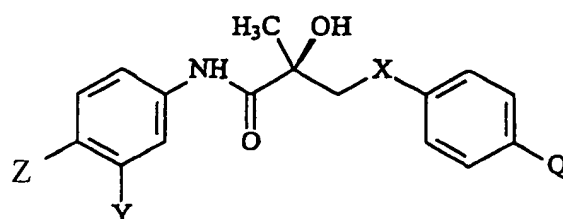


另一具體例中，式(Ia)之化合物係下列結構所示：



另一具體例中，本發明提供式(Ib)之結構所示之選擇性雄

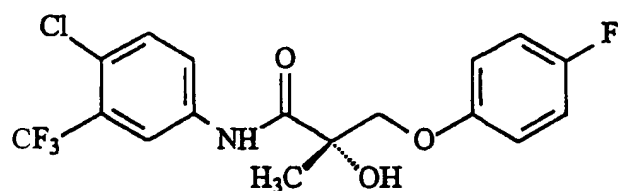
一具體例中，式(Ib)化合物係式IIb之結構所示：



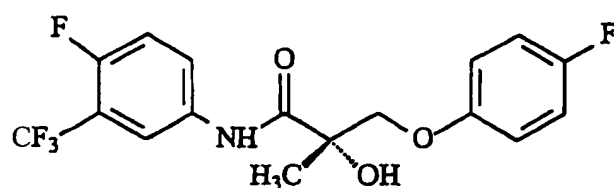
IIb

其中Z、Y及Q如上述式(Ib)之定義。

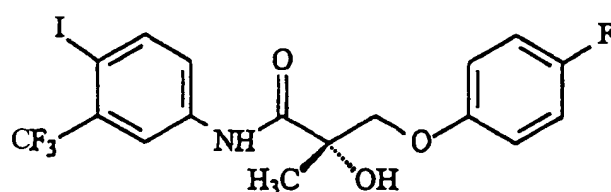
另一具體例中，式(Ib)化合物係下列結構所示：



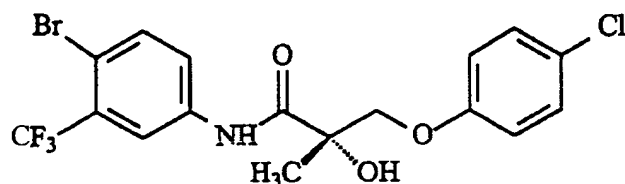
另一具體例中，式(Ib)化合物係下列結構所示：



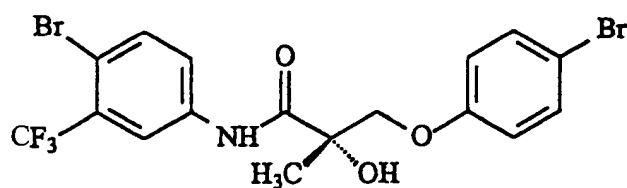
另一具體例中，式(Ib)化合物係下列結構所示：



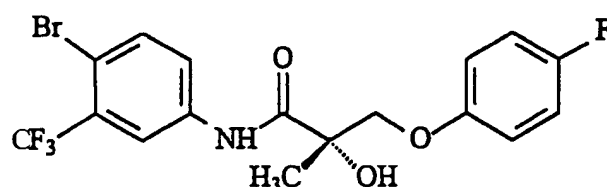
另一具體例中，式(Ib)化合物係下列結構所示：



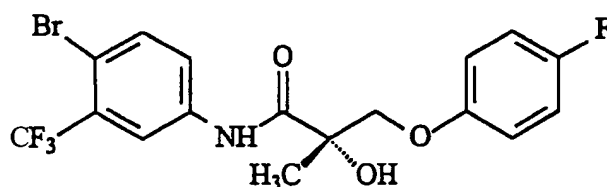
另一具體例中，式(Ib)化合物係下列結構所示：



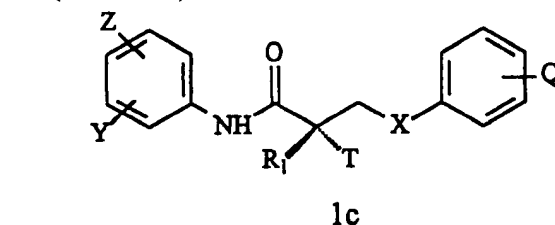
另一具體例中，式(Ib)化合物係下列結構所示：



另一具體例中，式(Ib)化合物係下列結構所示：



另一具體例中，本發明提供式(Ic)之結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑(SARM)化合物：



其中

X 為 O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

T 為 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR；

Z 為 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 為 F、Cl、Br 或 I；

Q 為 F、Cl、Br 或 I；

R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或 OH

[S]

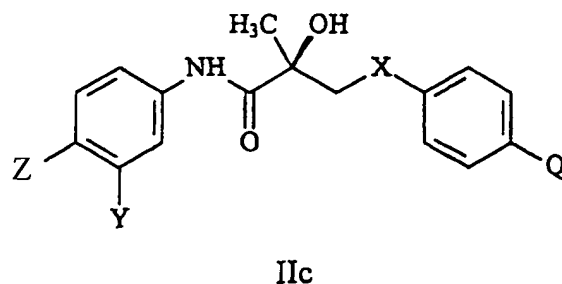
式(Ic)之一具體例中，Y為Cl及Z為F。式(Ic)之一具體例中，Y為Cl及Z為Cl。式(Ic)之一具體例中，Y為Cl及Z為Br。式(Ic)之一具體例中，Y為Cl及Z為I。

式(Ic)之一具體例中，Y為Br及Z為F。式(Ic)之一具體例中，Y為Br及Z為Cl。式(Ic)之一具體例中，Y為Br及Z為Br。式(Ic)之一具體例中，Y為Br及Z為I。

式(Ic)之一具體例中，Y為I及Z為F。式(Ic)之一具體例中，Y為I及Z為Cl。式(Ic)之一具體例中，Y為I及Z為Br。式(Ic)之一具體例中，Y為I及Z為I。

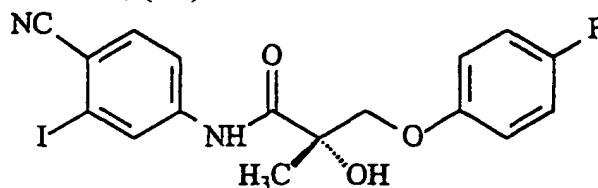
一具體例中，化合物(Ic)中之X為O。另一具體例中，化合物(Ic)中Z為NO₂。另一具體例中，化合物(Ic)中Z為CN。另一具體例中，化合物(Ic)中T為OH。另一具體例中，化合物(Ic)中R₁為CH₃。另一具體例中，化合物(Ic)中Q為對位位置。另一具體例中，化合物(Ic)中Z為對位位置。另一具體例中，化合物(Ic)中Y為間位位置。

一具體例中，式(Ic)化合物係式(IIc)之結構所示：



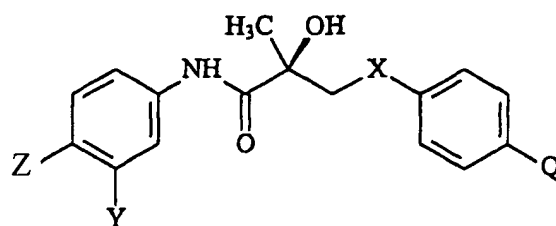
其中Z、Y及Q如前述式(Ic)之定義。

另一具體例中，式(Ic)化合物係下列結構所示：



具體例中，化合物(Id)中Z為F。另一具體例中，化合物(Id)中Z為I。另一具體例中，化合物(Id)中Y為CF₃。另一具體例中，化合物(Id)中Y為Cl。另一具體例中，化合物(Id)中Y為Br。另一具體例中，化合物(Id)中Y為F。另一具體例中，化合物(Id)中Y為I。另一具體例中，化合物(Id)中Q為NHCOCH₃。另一具體例中，化合物(Id)中Q為F。另一具體例中，化合物(Id)中Q為Cl。另一具體例中，化合物(Id)中Q為Br。另一具體例中，化合物(Id)中Q為I。另一具體例中，化合物(Id)中T為OH。另一具體例中，化合物(Id)中R₁為CH₃。

另一具體例中，本發明提供式(IIId)之結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑(SARM)化合物：



IIId

其中Z、Y及Q如上述式(Ic)之定義。

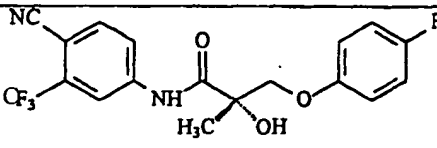
一具體例中，本發明提供式(IIId)化合物之類似物。另一具體例中，本發明提供式(IIId)化合物之衍生物。另一具體例中，本發明提供式(IIId)化合物之異構物。另一具體例中，本發明提供式(IIId)化合物之代謝物。另一具體例中，本發明提供式(IIId)化合物之醫藥可接受性鹽。另一具體例中，本發明提供式(IIId)化合物之醫藥產物。另一具體例中，本發明提供式(IIId)化合物之水合物。另一具體例中，本發明提供式(IIId)化合物之N-氧化物。另一具體例中，本發明

實例 2-

化合物 5 之雄性激素及合成代謝活性

選擇之化合物 5 之結合親合性列於表 2：

表 2：

名稱	結構	MW	Ki
5		382.3	3.3±0.08

化合物 5 之雄性激素及合成代謝活性於投藥 14 天後於閹割老鼠模型中檢視使用上述實例 1 所列之方法。

如表 3 及圖 2 所示，化合物 5 證明在閹割雄性老鼠中有組織選擇性藥理效果，與雄性激素組織(亦即前列腺及精囊)相較，於合成代謝組織(亦即提肛肌)有較高效力。化合物 5 證明對前列腺(在 1.0 毫克/天劑量下完整老鼠為 8.7±1.39%)及精囊(在 1.0 毫克/天劑量下完整老鼠為 10.7±0.91%)有較少之藥理活性，提示其在該等組織中作為較弱之部分激動劑。重要地是，化合物 5 證明在 1.0 毫克/天劑量有高度有效之合成代謝活性，使提肛肌肌肉回到完整動物中所觀察到之 75.2±9.51%。

表 3. 平均(平均±S.D.)器官重量

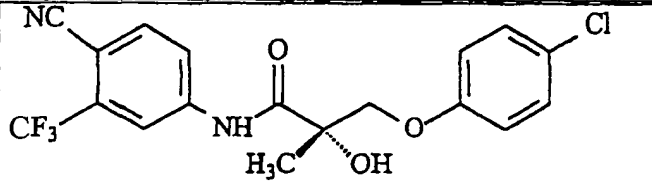
	前列腺	提肛肌	精囊
完整對照組	100±11.28	100±12.12	100±2.48
閹割對照組	7.6±0.68	45.9±10.84	8.4±1.05
0.10 毫克/天	6.4±0.82	54.9±5.77	8.8±1.18
0.25 毫克/天	5.7±0.61	61.0±5.23	7.6±1.37
0.50 毫克/天	6.2±0.56	55.0±9.23	9.3±1.57
0.75 毫克/天	7.6±0.74	68.9±8.46	9.8±3.65
1.00 毫克/天	8.7±1.39	75.2±9.51	10.7±0.91

[5]

實例 3-化合物 6 之雄性激素及合成代謝活性

選擇之化合物 6 之結合親合性列於表 4：

表 4：

名稱	結構	MW	Ki
6		398.8	3.4 ± 0.08

化合物 6 之雄性激素及合成代謝活性於投藥 14 天後於閹割老鼠模型中檢視使用上述實例 1 所列之方法。

如圖 3 所示，於閹割之載體治療之老鼠中前列腺、精囊即提肛肌肌肉之重量明顯降低，因內生性雄性激素產生停止。外加投予睪丸酮丙酸酯（一種雄性基及合成代謝類固醇）在閹割老鼠中之前列腺、精囊及提肛肌肌肉重量以劑量依存性方式增加。以化合物 6 治療導致前列腺、精囊及提肛肌肌肉重量以劑量依存性方式增加。與睪丸酮丙酸酯相較，化合物 6 在增加前列腺及精囊重量方面顯示較低效力及原有活性，但在增加提肛肌肌肉重量方面則顯示更大效力及原有活性。尤其，化合物 V 在低如 0.3 毫克/天之劑量，可維持閹割動物之提肛肌肌肉重量在與完整動物所見之重量相同之程度。因此，化合物 6 為具有比睪丸酮丙酸酯更低之雄性激素活性但有較大合成代謝活性之強效非類固醇合成代謝劑。如上述化合物 1-5 所見，明顯之改良在於此化合物選擇性地刺激肌肉生長及其他合成代謝效果而對前列腺及精囊

有較小影響。

實例 4-

選擇性雄性激素受體調節劑之結合活性

研究其他 SARM 化合物之體外雄性激素受體結合親合性且結果列於表 5：

表 5：

名稱	結構	MW	Ki
7		348.1	4.5 ± 0.11
8		421.4	12.7 ± 0.03
9		360.6	22.2 ± 0.17
10		391.7	14.5 ± 0.18
11		375.3	32.6 ± 0.1
12		483.2	15.6 ± 0.19

13		452.7	52.0 ±0.13
14		436.2	25.9 ±0.04
15		357.3	62.0 ±0.05
16		440.2	3.5 ±0.13
17		376.3	>1800
18		436.2	ND
19		458.41	ND
20			17.0 ±0.64

ND-未測定

平均 DHT Ki 值：0.36±0.15。

獲得相同所需醚產物。

熟知本技藝者將了解本發明不限於上述以特定顯示及說明者。反倒是本發明之範圍係由下列申請專利範圍所界定。

【圖式簡單說明】

本發明將由下列詳細說明配合附圖變得更容易瞭解。

圖1：化合物1-4之雄性激素及合成代謝活性。老鼠維持未治療(完整對照組)、閹割(0毫克/天對照組)或以0.1、0.3、0.5、0.75及1.0毫克/天化合物1(圖1A)、化合物2(圖1B)、化合物3(圖1C)或化合物4(圖1D)治療，且測定雄性激素反應性組織(前列腺、精囊及提肛肌肌肉)重量。

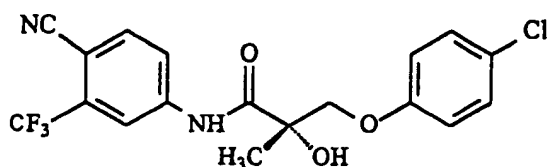
圖2：化合物5之雄性激素及合成代謝活性。老鼠維持未治療(完整對照組)、閹割(0毫克/天對照組)或以0.1、0.25、0.5、0.75及1.0毫克/天化合物5治療，且測定雄性激素反應性組織(前列腺、精囊及提肛肌肌肉)重量。

圖3：化合物6於老鼠中之雄性激素及合成代謝活性。老鼠維持未治療(完整對照組)、閹割(0毫克/天對照組)或以0.1、0.3、0.5、0.75及1.0毫克/天睪丸酮丙酸酯(TP)治療或以0.1、0.3、0.5、0.75及1.0毫克/天化合物6治療，且測定雄性激素反應性組織(前列腺、精囊及提肛肌肌肉)重量。

圖4：化合物1於老鼠中之雄性激素及合成代謝活性。老鼠維持未治療(完整對照組)、閹割(0毫克/天對照組)或以0.1、0.3、0.5、0.75及1.0毫克/天睪丸酮丙酸酯(TP)治療或以0.1、0.3、0.5、0.75及1.0毫克/天化合物1治療，且測定雄性激素反應性組織(前列腺、精囊及提肛肌肌肉)重量。

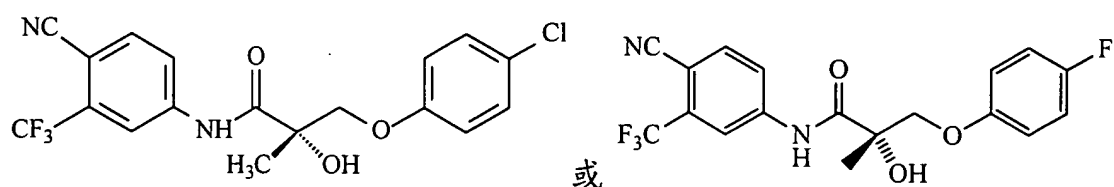
拾、申請專利範圍：

1. 一種下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑(SARM)化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或其任何組合，



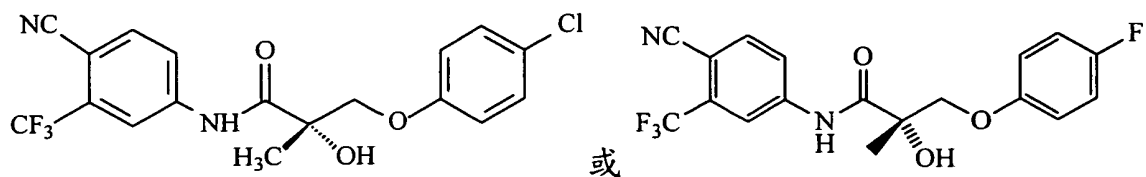
2. 一種組合物，其包括如申請專利範圍第1項之選擇性雄性激素受體調節劑化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或其任何組合，及適宜載劑或稀釋劑。

3. 一種如下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或其任何組合之用途，



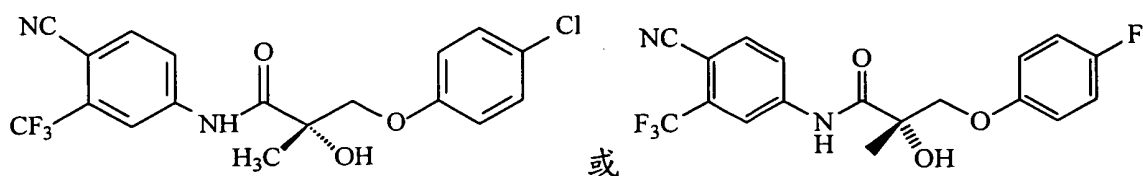
其係用於製備使選擇性雄性激素受體調節劑化合物結合至雄性激素受體之藥物。

4. 一種下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或其任何組合之用途，



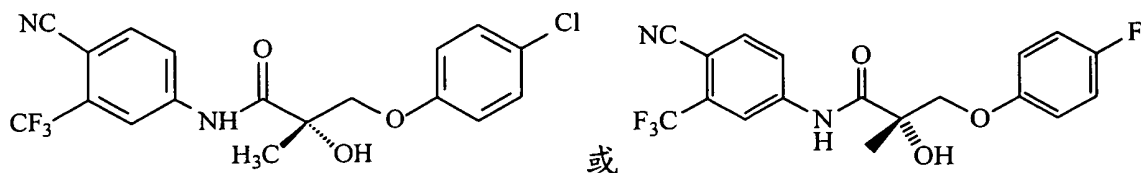
其係用於製備於個體中壓抑精子生成之藥物。

5. 一種下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或其任何組合之用途，



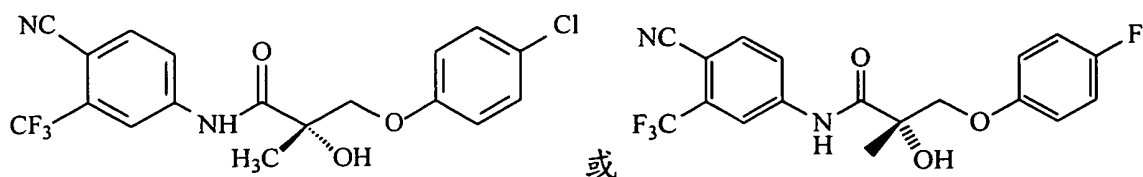
其係用於製備使男性個體避孕之藥物。

6. 一種下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或其任何組合之用途，



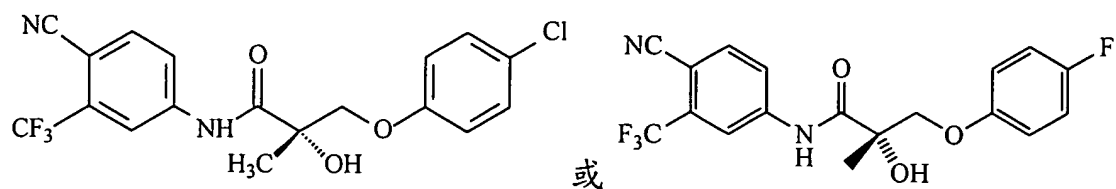
其係用於製備激素療法之藥物。

7. 一種下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或其任何組合之用途，



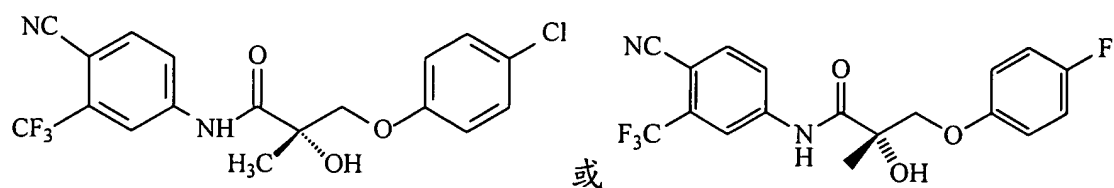
其係用於製備激素替代療法之藥物。

8. 一種下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或任何組合之用途，



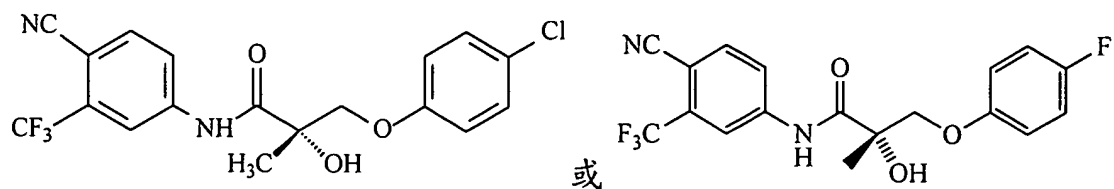
其係用於製備治療患有激素相關病況之個體之藥物。

9. 一種下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或任何組合之用途，



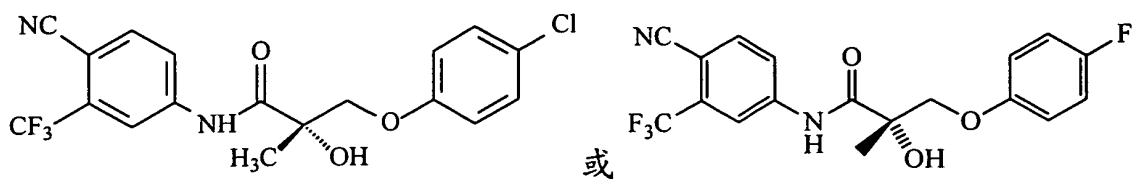
其係用於製備治療患有前列腺癌之個體之藥物。

10. 一種下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或任何組合之用途，



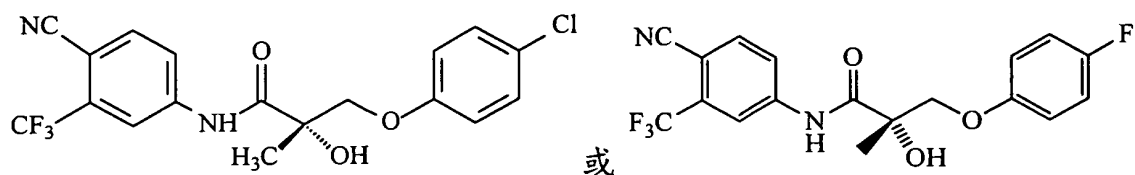
其係用於製備對個體預防前列腺癌之藥物。

11. 一種下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或任何組合之用途，



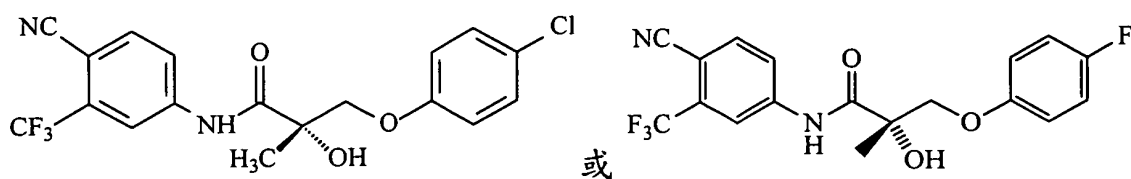
其係用於製備對患有前列腺癌之個體延緩前列腺癌進展之藥物。

12. 一種下列結構所示之選擇性心雄性激素受體調節劑化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或其任何組合之用途，



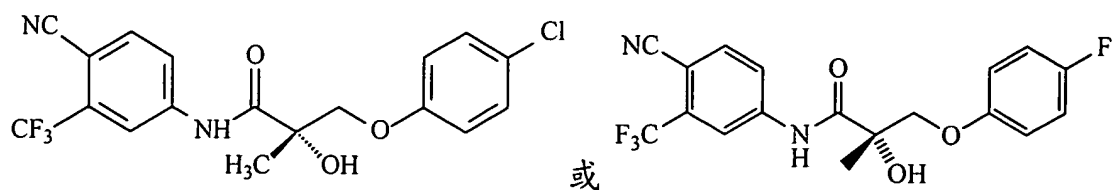
其係用於製備對患有前列腺癌之個體預防前列腺癌復發之藥物。

13. 一種下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或其任何組合之用途，



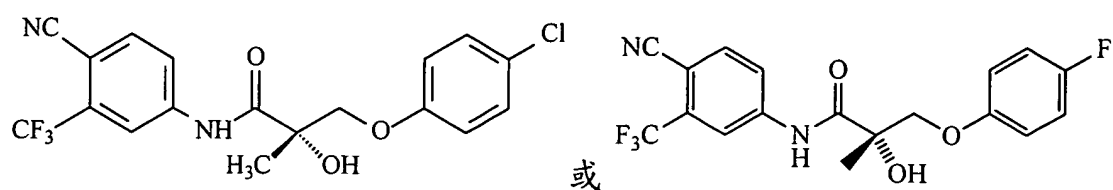
其係用於製備對患有前列腺癌之個體治療前列腺癌復發之藥物。

14. 一種下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或其任何組合之用途，



其係用於製備於癌細胞中誘發細胞凋亡之藥物。

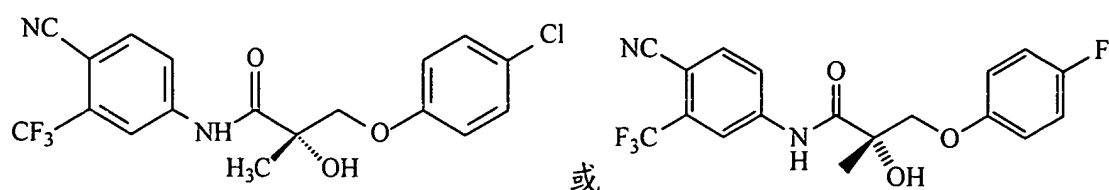
15. 一種下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑(SARM)化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或其任何組合之用途，



其係用於製備治療與女性雄性激素衰退(ADIF)有關之病況的藥物。

16. 如申請專利範圍第15項之用途，其中與女性雄性激素衰退(ADIF)有關之病況包含生殖腺官能不足、少肌症、骨質缺少症、骨質疏鬆症、情緒及認知改變、抑鬱、貧血、毛髮掉落、肥胖症、子宮內膜異位、乳癌、子宮癌或卵巢癌。

17. 一種下列結構所示之選擇性雄性激素受體調節劑(SARM)化合物或其異構物、醫藥可接受性鹽、水合物、N-氧化物或其任何組合之用途，



其係用於製備治療男性個體之老化男性之雄性激素衰退

(ADAM)-相關症狀之藥劑。

18. 如申請專利範圍第17項之用途，其中該ADAM-相關症狀為生殖腺官能不足、少肌症、骨質缺少症、骨質疏鬆症、貧血、毛髮掉落、肥胖症、良性前列腺肥大、前列腺癌或其任何組合。

拾壹、圖式：

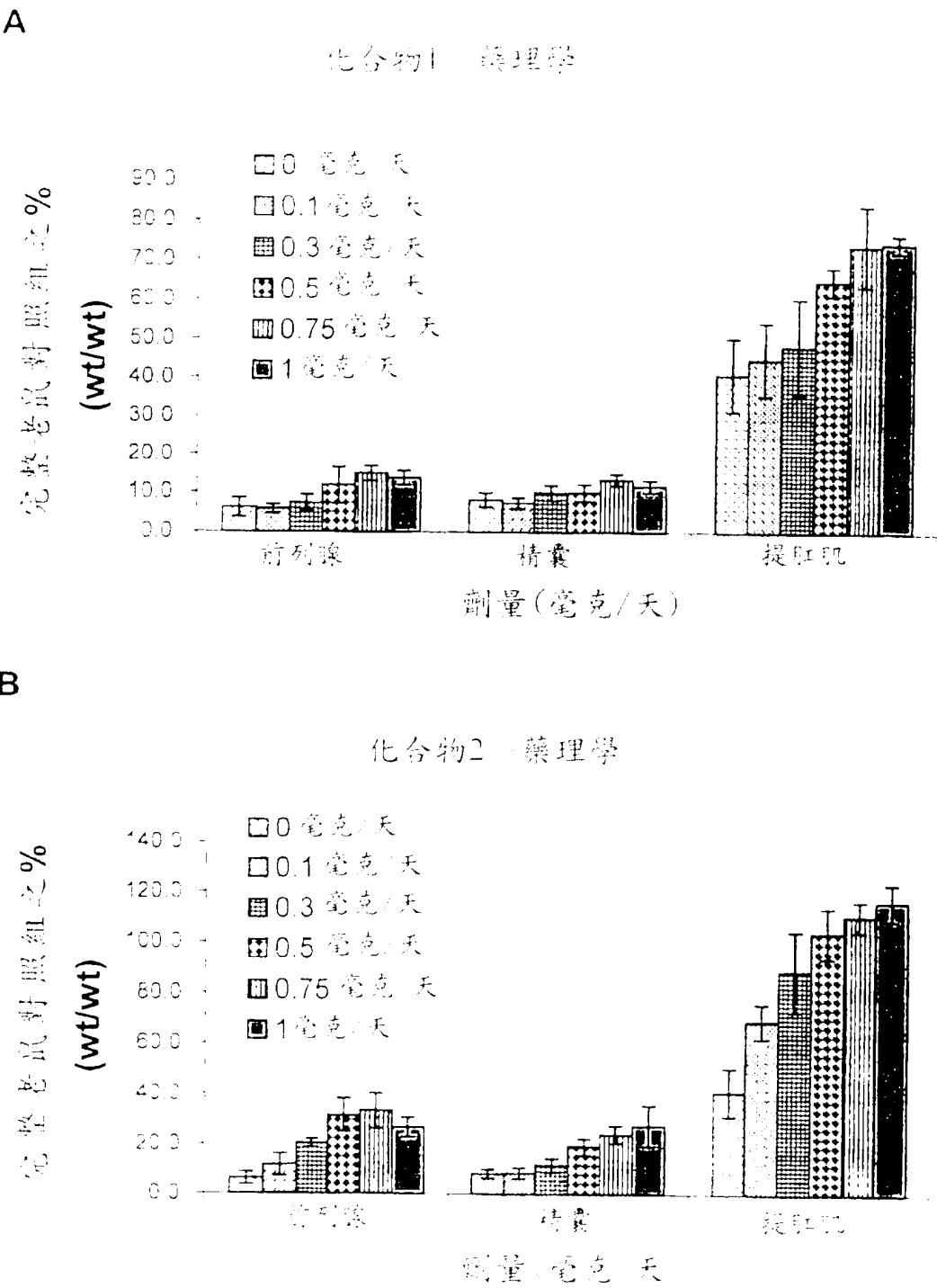
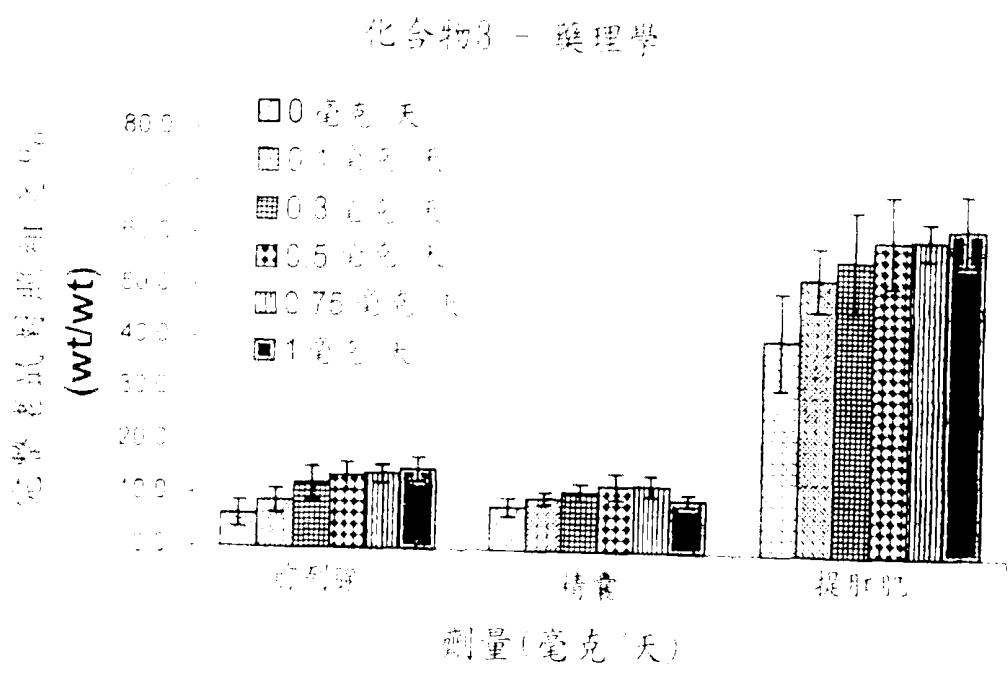


圖 1

C



D

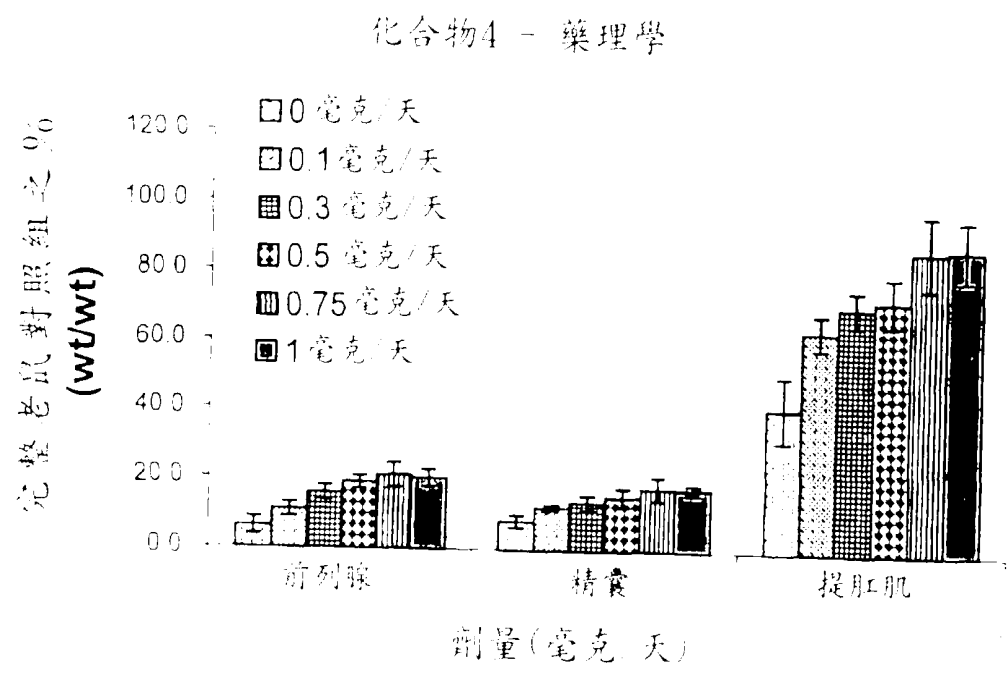


圖 1

劑量反應藥理學-化合物5

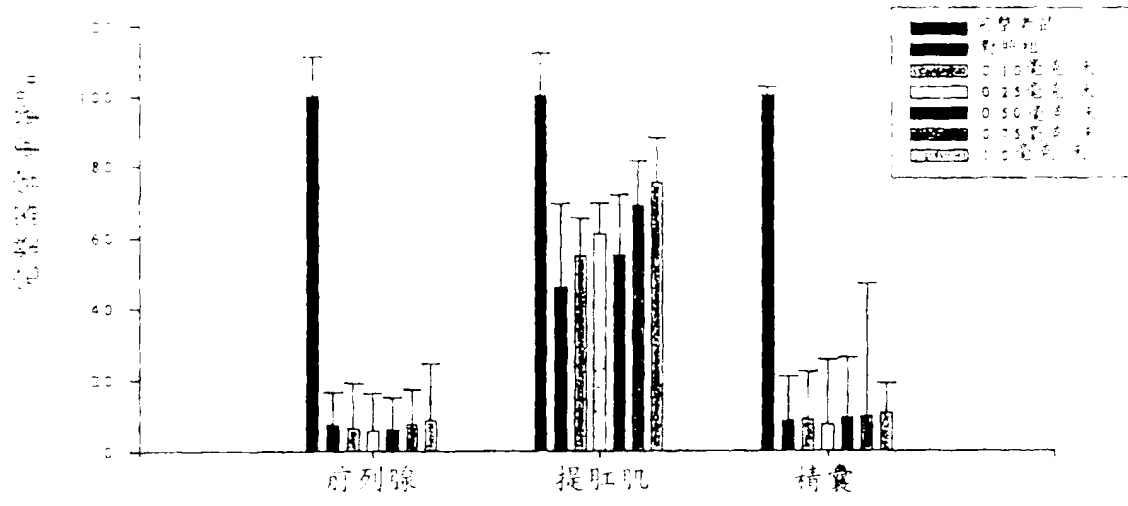
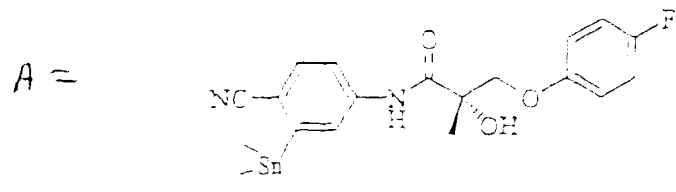
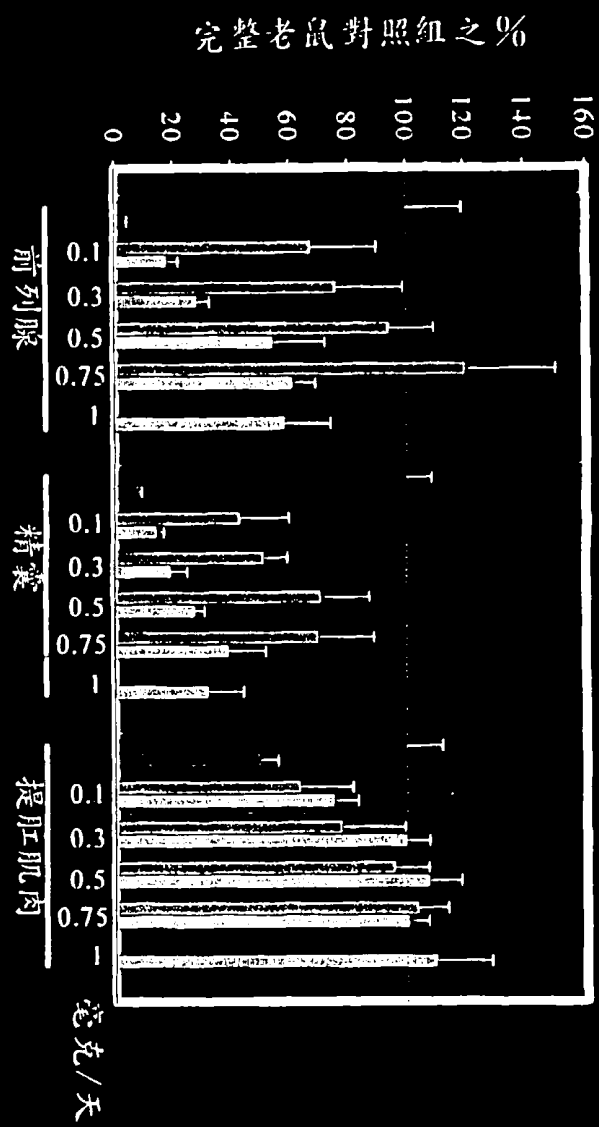


圖 2



化合物6證明組織選擇性藥理效果



完整老鼠對照組
 閹割老鼠對照組 (載體)
 羖九酮丙酸酯-治療組
 化合物6

圖 3

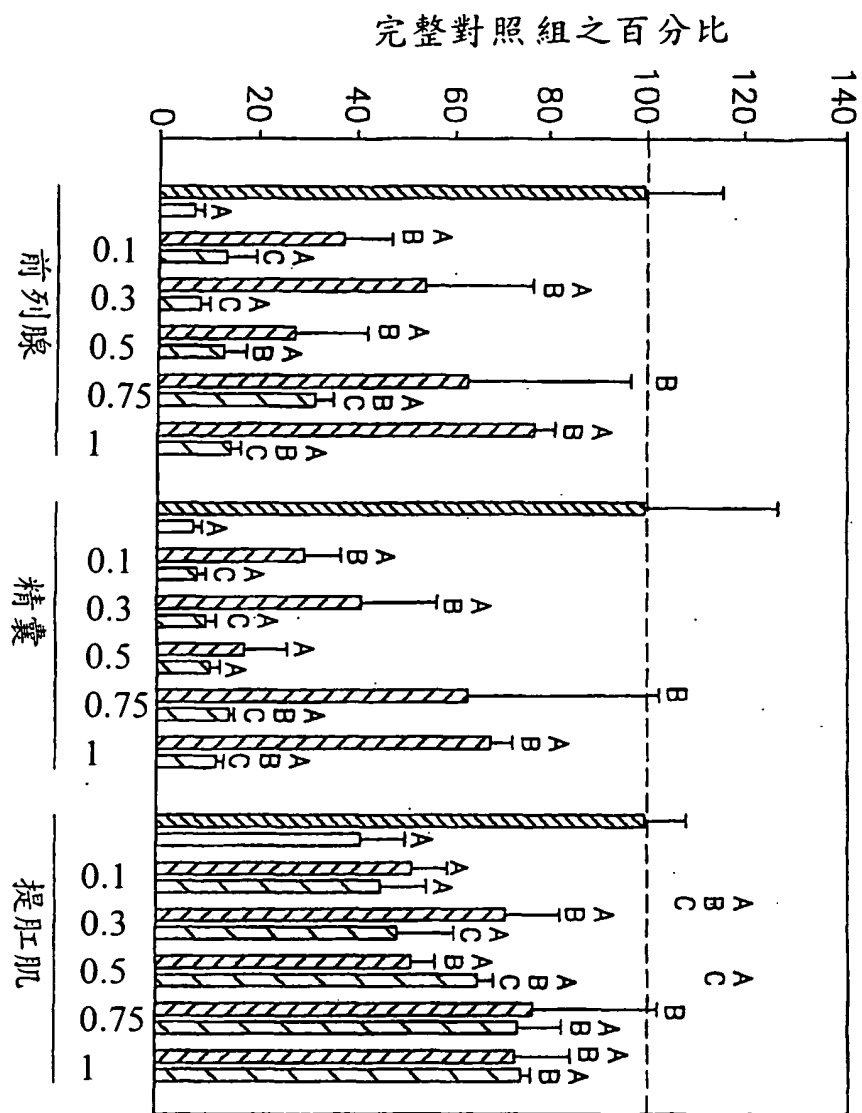
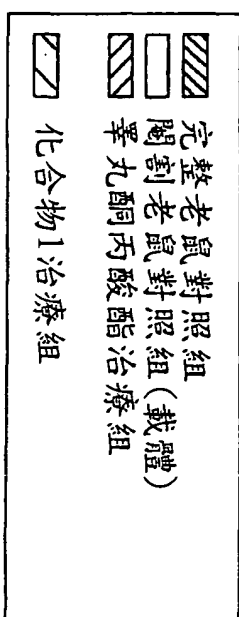


圖 4

毫克/天



A: 與完整老鼠對照組明顯不同
B: 與閹割老鼠對照組明顯不同
C: 與對應之TP投藥組明顯不同

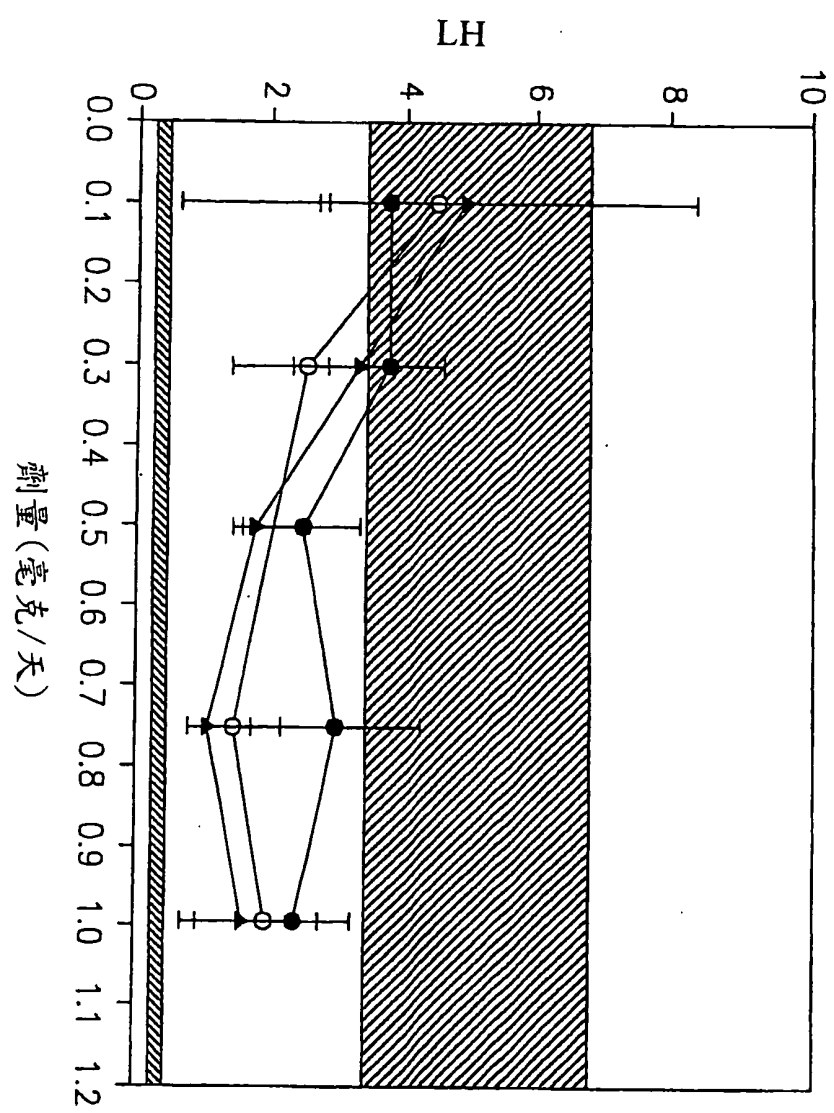
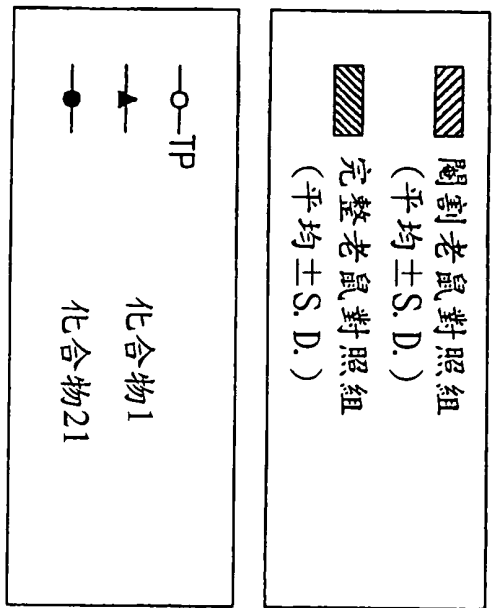


圖 5



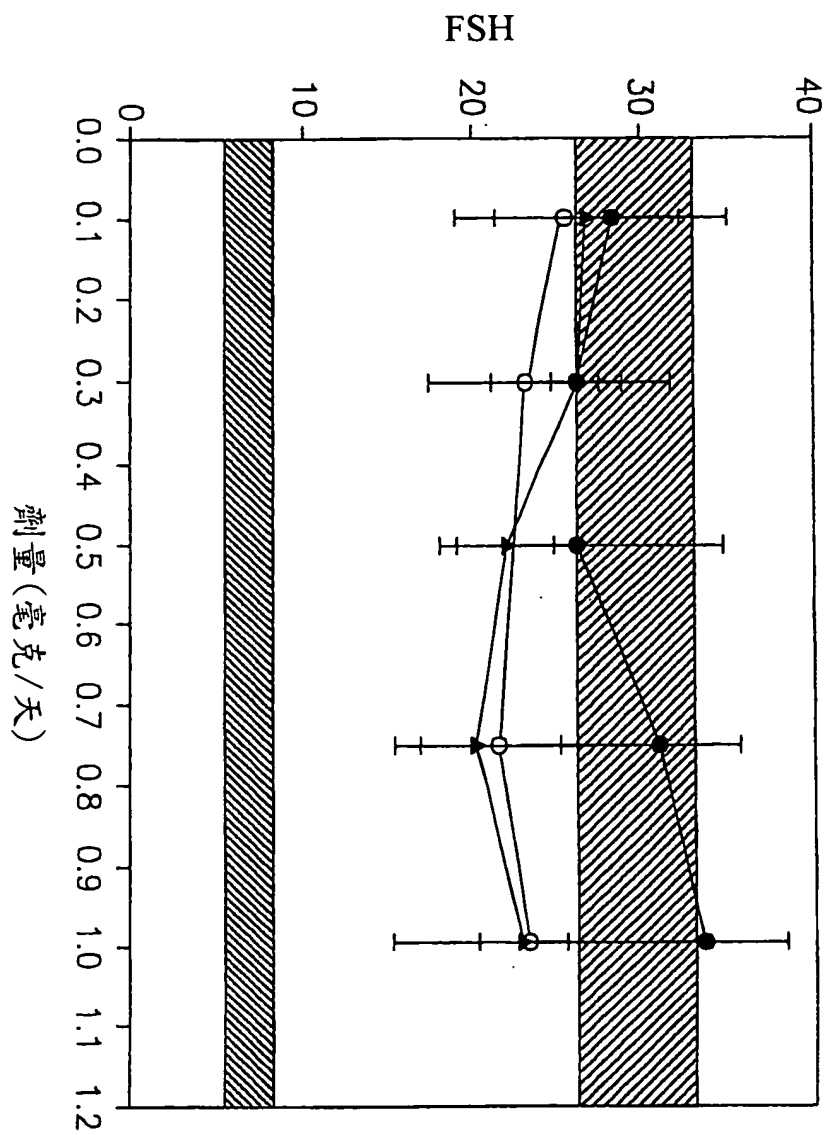


圖 6

閹割老鼠對照組
(平均±S.D.)

完整老鼠對照組
(平均±S.D.)

TP (○)

化合物1 (▲)

化合物21 (●)

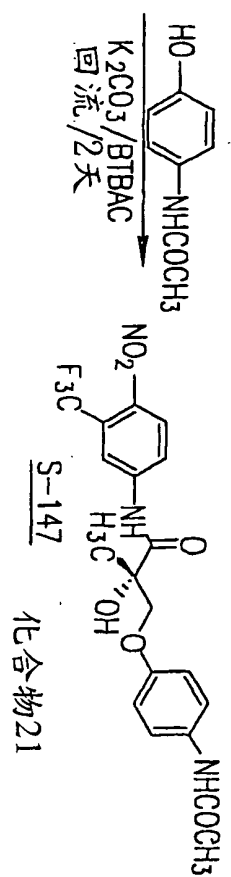
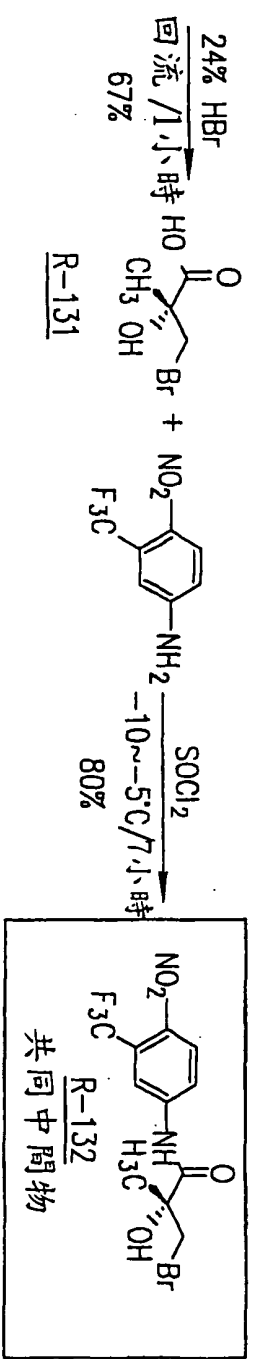
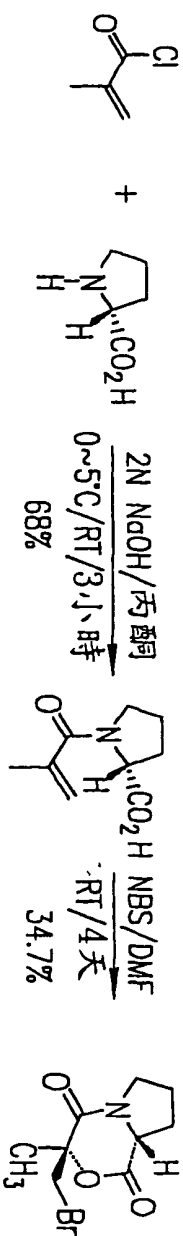


圖 7