

## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102976973 A

(43) 申请公布日 2013.03.20

(21) 申请号 201210510464.8

A61P 19/10(2006.01)

(22) 申请日 2005.06.07

A61P 19/08(2006.01)

## (30) 优先权数据

10/861,923 2004.06.07 US

A61P 21/00(2006.01)

10/863,524 2004.06.09 US

A61P 3/04(2006.01)

10/961,380 2004.10.12 US

A61P 3/10(2006.01)

A61P 5/28(2006.01)

## (62) 分案原申请数据

200580018468.2 2005.06.07

(71) 申请人 田纳西大学研究基金会

地址 美国田纳西

(72) 发明人 詹姆斯·T.·多尔顿

杜安·D.·米勒

卡伦·A.·韦韦尔卡 J·金

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

## (51) Int. Cl.

C07C 255/60(2006.01)

A61K 31/663(2006.01)

A61K 31/277(2006.01)

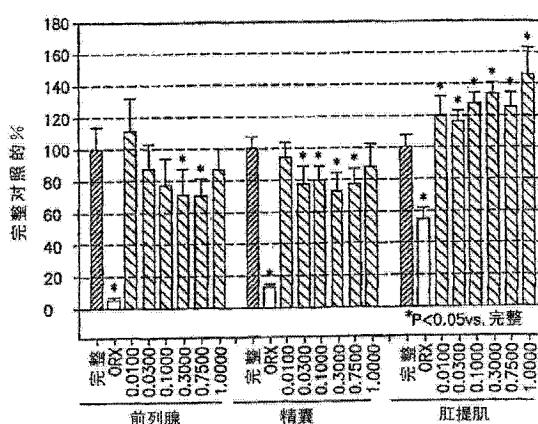
权利要求书 2 页 说明书 29 页 附图 10 页

## (54) 发明名称

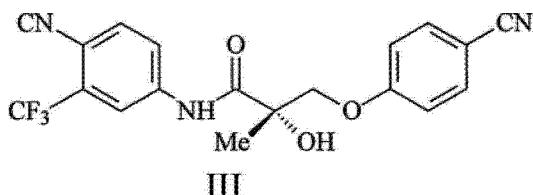
选择性雄激素受体调节剂及其使用方法

## (57) 摘要

本发明涉及选择性雄激素受体调节剂及其使用方法。具体而言，本发明提供 SARM 化合物及其在治疗个体中多种疾病或病症中的应用，所述疾病或病症特别是包括肌肉消瘦疾病或病症或者骨相关疾病或病症。



1. 一种由式 (III) 的结构代表的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物或其异构体、药学可接受的盐或其任意组合：



2. 一种组合物，其含有权利要求 1 的 SARM 化合物和合适的载体或稀释剂。
3. 权利要求 2 的组合物，其还含有阿仑膦酸盐。
4. 权利要求 1 的 SARM 化合物或含有其的组合物在治疗患有骨相关病症个体中的应用。
5. 权利要求 4 的应用，其中所述骨相关病症是骨质疏松、骨质减少、骨吸收增加、骨折、骨脆弱、骨矿密度 (BMD) 降低或其任意组合。
6. 权利要求 4 的应用，其中所述组合物还含有阿仑膦酸盐。
7. 权利要求 1 的 SARM 化合物或含有其的组合物在增加个体骨强度或骨量或者促进个体骨形成中的应用。
8. 权利要求 7 的应用，其中所述组合物还含有阿仑膦酸盐。
9. 权利要求 7 的应用，其中所述骨是皮质骨。
10. 权利要求 7 的应用，其中所述骨是小梁骨或松质骨。
11. 权利要求 7 的应用，其中所述 SARM 化合物刺激或增强成骨细胞生成。
12. 权利要求 7 的应用，其中所述 SARM 化合物抑制破骨细胞增殖。
13. 权利要求 7 的应用，其中所述个体患有肌肉减少症或恶病质。
14. 权利要求 1 的 SARM 化合物或含有其的组合物在干预或预防骨质疏松或骨质减少中的应用。
15. 权利要求 9 的应用，其中所述个体患有骨质疏松。
16. 权利要求 9 的应用，其中所述骨质疏松是激素引起的。
17. 权利要求 1 的 SARM 化合物或含有其的组合物在治疗、预防、压制、抑制个体肌肉消瘦症或降低个体肌肉消瘦症的发生率中的应用。
18. 权利要求 17 的应用，其中所述肌肉消瘦症由病理、病痛、疾病或病症引起。
19. 权利要求 18 的应用，其中所述病理、病痛、疾病或病症是神经性、感染性、慢性或遗传性的。
20. 权利要求 19 的应用，其中所述病理、病痛、疾病或病症是肌营养不良、肌萎缩、X 连锁脊延髓肌萎缩 (SBMA)、恶病质、营养不良、麻风、糖尿病、肾病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、癌症、末期肾衰、肌肉减少症、肺气肿、骨软化症、HIV 感染、AIDS、充血性心力衰竭 (CHF) 或心肌病。
21. 权利要求 17 的应用，其中所述肌肉消瘦症是年龄相关的肌肉消瘦症；废用性功能退化相关的肌肉消瘦症；或所述肌肉消瘦症由慢性下背疼痛；烧伤；中枢神经系统 (CNS) 损伤或损害；周围神经损伤或损害；脊髓损伤或损害；化学损伤或损害；或者酒精中毒引起。
22. 权利要求 17 的应用，其中所述组合物以液体形式经静脉内、动脉内或肌内给予；以小丸形式经皮下植入所述个体中；以液体或固体形式口服给予；以液体或固体形式舌下给予；或者将所述药物组合物局部施用于所述个体的粘膜表面。

23. 权利要求 19 的应用,其中所述组合物是丸剂、片剂、胶囊剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、酏剂、凝胶剂、乳膏、栓剂或肠胃外制剂。
24. 权利要求 1 的 SARM 化合物或含有其的组合物在增加个体肌肉行为表现、肌肉大小、肌力或其任意组合中的应用。
25. 权利要求 1 的 SARM 化合物或含有其的组合物在治疗个体代谢综合征相关的肥胖或糖尿病中的应用。
26. 权利要求 25 的应用,其中所述个体患有激素失衡、紊乱或疾病。
27. 权利要求 26 的应用,其中所述个体处于绝经期。
28. 权利要求 26 的应用,其中所述 SARM 增加个体的瘦重。
29. 权利要求 1 的 SARM 化合物或含有其的组合物在促进或加速手术操作后恢复中的应用。
30. 权利要求 1 的 SARM 化合物或含有其的组合物在促进或压制男性个体精子发生中的应用。

## 选择性雄激素受体调节剂及其使用方法

[0001] 本申请是 2005 年 6 月 7 日提交的,发明名称为“选择性雄激素受体调节剂及其使用方法”的中国专利申请 200580018468.2 的分案申请。

### 背景技术

[0002] 雄激素受体 (“AR”) 是配体激活的转录调节蛋白,其通过其内源雄激素活性介导男性性发育和功能的诱导。雄激素通常被称为男性性激素。雄激素是由睾丸和肾上腺皮质在体内产生,或者可以在实验室中合成的类固醇。雄激素类固醇在许多生理过程中起重要作用,包括男性性征如肌肉和骨量的发育和维持、前列腺生长、精子发生以及男性毛发分布 (Matsumoto, Endocrinol. Met. Clin. N. Am. 23:857-75(1994))。内源类固醇雄激素包括睾酮和二氢睾酮 (“DHT”)。睾酮是由睾丸分泌的主要类固醇,并且是在男性血清中发现的主要循环雄激素。在许多外周组织中,睾酮被酶 5 $\alpha$ -还原酶转化成 DHT。因此认为,对于大多数雄激素作用而言, DHT 起着胞内介质的作用 (Zhou 等人, Molec. Endocrinol. 9:208-18(1995))。其它类固醇雄激素包括睾酮的酯,如环戊丙酸酯、丙酸酯、苯基丙酸酯、环戊基丙酸酯、isocorporate、庚酸酯和癸酸酯,及其它合成雄激素,如 7- 甲基去甲睾酮 (“MENT”) 及其乙酸酯 (Sundaram 等人, “7Alpha-Methyl-Nortestosterone (MENT):The Optimal Androgen For Male Contraception,” Ann. Med, 25:199-205(1993) (“Sundaram”))。由于 AR 参与男性性发育和功能,所以 AR 很可能是实现男性避孕或其它形式的激素替代治疗的靶。

[0003] 男性和女性的 BMD(骨矿密度) 均随年龄的增长而降低。骨矿含量 (BMC) 和 BMD 的下降量与骨强度降低具有相关性,使患者易于发生骨折。

[0004] 骨质疏松是一种系统性骨骼疾病,其特征为低骨量、骨组织退化,结果使骨脆性增加并易于骨折。在美国,有 2500 万以上的人患有该病症,每年引起 130 多万例骨折,其中包括每年 500000 例脊骨骨折、250000 例髋骨骨折和 240000 例腕骨骨折。髋骨骨折是骨质疏松最严重的后果,每年导致 5-20% 的个体死亡、50% 以上的幸存者残废。老年人患有骨质疏松的风险最大,因此预计随着人口老龄化该问题越来越严重。全世界骨折的发病率预计在下一个 60 年内将增加三倍,一项研究估计 2050 年全世界髋骨骨折人数将有 450 万例。

[0005] 女性骨质疏松的风险大于男性。女性在绝经后 5 年内骨损失明显加速。其它增大该风险的因素包括吸烟、酒精滥用、久坐的生活方式和低钙摄入。然而,男性也经常发生骨质疏松。已明确确定男性骨矿密度随年龄增加而降低。骨矿含量和密度量的减少与骨强度降低有关,并易于骨折。性激素在非生殖组织中多效性作用的分子机理刚刚开始被认识,不过雄激素和雌激素的生理浓度在整个生命周期中对保持骨稳态起重要作用是清楚的。因此,当雄激素或雌激素丧失发生时,其结果是骨重塑速度增加,使吸收和形成的平衡倾斜为有利于吸收,这导致整体骨量损失。在男性中,成熟性激素的自然减少 (雄激素的直接减少和较低的衍生自雄激素的外周芳构化的雌激素水平) 与骨脆性有关。这种作用也在阉割男性中观察到。

[0006] 肌肉消瘦症指肌肉量渐进损失和 / 或肌肉,包括控制运动的骨骼肌或随意肌、控

制心脏的心肌（心肌病）以及平滑肌的渐进性无力和退化。慢性肌肉消瘦症是慢性病症（即持续一段长时间），其特征是肌肉量的渐进损失，肌肉的无力和退化。

[0007] 在肌肉消瘦症期间发生的肌肉量损失的特征可以是肌蛋白分解降解。蛋白质分解发生的原因是异乎寻常高的蛋白质降解速率、异乎寻常低的蛋白质合成速率，或者二者的结合。肌蛋白降解，不管是由高蛋白质降解度导致还是由低蛋白质合成度导致，都导致肌肉量减少并导致肌肉消瘦症。

[0008] 肌肉消瘦症与慢性、神经性、遗传性或传染性病理、疾病、病痛或病症有关。这些包括肌营养不良，如杜兴氏病肌营养不良和肌强直性营养不良；肌萎缩，如脊髓灰质炎后肌萎缩（PPMA）；恶病质，如心脏恶病质、AIDS 恶病质和癌症恶病质、营养不良、麻风、糖尿病、肾病、慢性阻塞性肺病（COPD）、癌症、末期肾衰、肌肉减少症（sarcopenia）、肺气肿、骨软化症、HIV 感染、AIDS 和心肌病。

[0009] 此外，其它环境和病症与肌肉消瘦症有关，并可以导致肌肉消瘦症。这些包括慢性下背疼痛、高龄、中枢神经系统（CNS）损伤、周围神经损伤、脊髓损伤、化学损伤、中枢神经系统（CNS）损害、周围神经损害、脊髓损害、化学损害、烧伤、在由于病痛或损伤导致四肢固定、长期住院时发生的废用性功能退化（disuse deconditioning），以及酒精中毒。

[0010] 完整的雄激素受体（AR）信号途径对于骨骼肌的适宜发育起关键作用。而且，完整的 AR- 信号途径增加肌肉瘦重、肌力和肌蛋白合成。

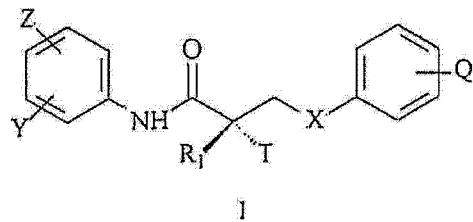
[0011] 肌肉消瘦症如果不减弱的话，可能有可怕的健康后果。例如，在肌肉消瘦症期间发生的变化可能导致身体状况变弱，这对个体的健康有害，导致对感染的易感性增加和行为状态不良。此外，肌肉消瘦症是患有恶病质和 AIDS 患者发病率和死亡率的强预报器。

[0012] 基础科学水平和临床水平都急需一种开创性的方法以预防和治疗骨质疏松以及其它骨相关病症和肌肉消瘦症，特别是慢性肌肉消瘦症。本发明满足这一需要。

## 发明内容

[0013] 在一个实施方案中，本发明提供一种由式（I）的结构代表的选择性雄激素受体调节剂（SARM）化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合：

[0014]



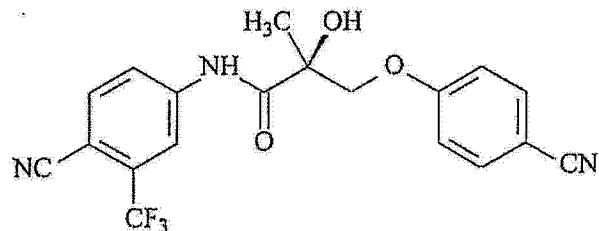
- [0015] 其中 X 为 O；
- [0016] Z 为 NO<sub>2</sub>、CN、COR 或 CONHR；
- [0017] Y 为 I、CF<sub>3</sub>、Br、Cl、F 或 Sn(R)<sub>3</sub>；
- [0018] Q 为 CN；
- [0019] T 为 OH、OR、-NHCOCH<sub>3</sub>、NHCOR 或 OC(O)R；
- [0020] R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、芳基、苯基、

卤素、烯基或 OH；且

[0021]  $R_1$  为  $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2CH_3$  或  $CF_2CF_3$ 。

[0022] 在另一个实施方案中，本发明提供由式 (III) 的结构代表的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合：

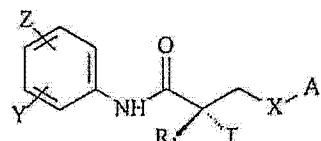
[0023]



(III)

[0024] 在另一个实施方案中，本发明提供由式 (IV) 的结构代表的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合：

[0025]



IV

[0026] 其中 X 为 O；

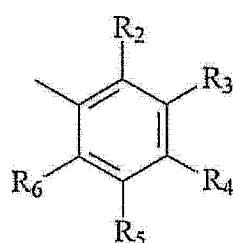
[0027] T 为  $OH$ 、 $OR$ 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOR$  或  $OC(O)R$ ；

[0028] Z 为  $H$ 、烷基、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $COOH$ 、 $COR$ 、 $NHCOR$  或  $CONHR$ ；

[0029] Y 为  $H$ 、烷基、 $CF_3$ 、卤素、羟基 - 烷基或烷基醛；

[0030] A 是选自以下的基团：

[0031]



[0032] 其中

[0033]  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  独立地为  $H$ 、卤素、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NHCOCF_3$ ；

[0034] R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $CF_2CF_3$ 、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH；且

[0035]  $R_1$  为  $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2CH_3$  或  $CF_2CF_3$ 。

[0036] 在一个实施方案中，根据本发明的该方面，X 为 0，或者在另一个实施方案中，T 为  $OH$ ，或者在另一个实施方案中， $R_1$  为  $CH_3$ ，或者在另一个实施方案中，Z 为  $NO_2$ ，或者在另一个

实施方案中，Z 为 CN，或者在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 为 H，而 R<sub>4</sub> 为 NHCOCF<sub>3</sub>，或者在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 为 H，而 R<sub>4</sub> 为 F，或者在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 为 H，或者在另一个实施方案中，Z 在对位，或者在另一个实施方案中，Y 在间位，或者在另一个实施方案中，它们的任意组合。

[0037] 在另一个实施方案中，本发明提供一种药物组合物，其含有式(I)、(III)或(IV)的SARM化合物和合适的载体或稀释剂。

[0038] 在另一个实施方案中，本发明提供式(I)、(III)或(IV)的化合物或含有其的组合物在治疗患有骨相关病症的个体中的应用。

[0039] 在另一个实施方案中，本发明提供式(I)、(III)或(IV)的化合物或含有其的组合物在增加个体骨强度或骨量或者促进个体骨形成中的应用。

[0040] 在另一个实施方案中，本发明提供式(I)、(III)或(IV)的化合物用于治疗、预防、压制、抑制个体肌肉消瘦症或降低个体肌肉消瘦症的发生率中的应用。

[0041] 在另一个实施方案中，本发明提供式(I)、(III)或(IV)的化合物在增加个体肌肉行为表现、肌肉大小、肌力或其任意组合的应用。

[0042] 在另一个实施方案中，本发明提供式(I)、(III)或(IV)的化合物或含有其的组合物在治疗个体代谢综合征相关的肥胖或糖尿病中的应用。

[0043] 在另一个实施方案中，本发明提供式(I)、(III)或(IV)的化合物或含有其的组合物在促进或加速手术操作后恢复中的应用。

[0044] 在另一个实施方案中，本发明提供式(I)、(III)或(IV)的化合物或含有其的组合物在促进或压制男性个体的精子发生中的应用。

## 附图说明

[0045] 图1:SARM、DHT 和 PTH 对大鼠骨髓细胞向成骨细胞系分化的作用。

[0046] 图2:SARM、DHT 和 PTH 对 TRAP 阳性多核破骨细胞的作用。

[0047] 图3:股骨的 3 点弯曲法测定的股骨最大负载。

[0048] 图4:pQCT 分析测定的远端股骨的小梁骨矿密度。

[0049] 图5:化合物 III 在完整大鼠中的药理学。

[0050] 图6:化合物 III 处理的阉割大鼠的器官重量，以完整对照的百分比表示。\*P 值 <0.05 vs. 完整对照。

[0051] 图7:在阉割大鼠中化合物 III 的器官重量保持剂量 - 反应曲线。肛提肌（闭合三角形）、前列腺（开环）和精囊（闭合正方形）的 E<sub>max</sub> 和 ED<sub>50</sub> 值通过使用WinNonlin® 中的 S 形曲线 E<sub>max</sub> 模型进行非线性回归分析获得。

[0052] 图8:化合物 III 处理的阉割大鼠的器官重量，以完整对组的百分比表示。\*P 值 <0.05 vs. 完整对照。

[0053] 图9:在阉割大鼠中化合物 III 的器官重量再生剂量 - 反应曲线。肛提肌（闭合三角形）、前列腺（开环）和精囊（闭合正方形）的 E<sub>max</sub> 和 ED<sub>50</sub> 值通过使用WinNonlin® 中的 S 形曲线 E<sub>max</sub> 模型进行非线性回归分析获得。

[0054] 图10:健康志愿者中口服给予于 PEG300 中的化合物 III 的血清浓度 - 时间曲线图。

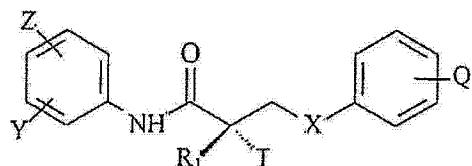
- [0055] 图11 : 化合物 III 溶液 vs. 固体口服剂型的血清浓度 - 时间曲线图。
- [0056] 图12 : 化合物 III 的不同剂型以 30mg 给药的血清浓度 - 时间曲线图。
- [0057] 图13 : 口服溶液 (G100401) 的剂量 vs.  $AUC_{0-\infty}$ 。
- [0058] 图14 : 口服溶液的剂量 vs.  $C_{max}$ 。
- [0059] 图15 : 大鼠中化合物 III 的胆固醇降低。

### 具体实施方式

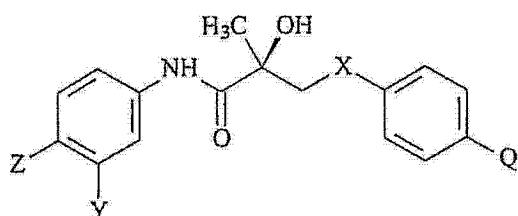
[0060] 在以下的具体实施方式中,为提供对本发明完全的理解,阐述了许多特定的细节。不过本领域技术人员将理解,没有这些特定的细节本发明也可以被实践。在其它情况下,为了不使本发明被限制,对公知的方法、步骤和组分没有进行详细描述。

[0061] 在一个实施方案中,本发明提供一种由式 (I) 的结构代表的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合 :

[0062]



- [0063] 其中 X 为 O ;
- [0064] Z 为  $\text{NO}_2$ 、CN、COR 或 CONHR ;
- [0065] Y 为 I、 $\text{CF}_3$ 、Br、Cl、F 或  $\text{Sn}(\text{R})_3$  ;
- [0066] Q 为 CN ;
- [0067] T 为 OH、OR、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $\text{NHCOR}$  或  $\text{OC(O)R}$  ;
- [0068] R 为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、芳基、苯基、卤素、烯基或 OH ;且
- [0069]  $\text{R}_1$  为  $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$  或  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。
- [0070] 在另一个实施方案中,本发明提供由式 (II) 的结构代表的 SARM :
- [0071]

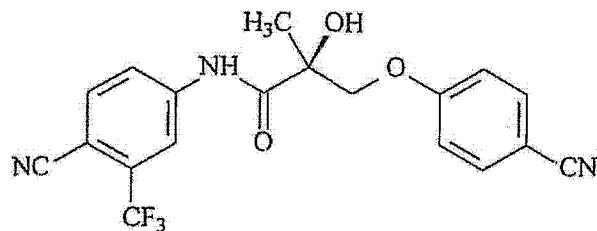


(II)

- [0072] 其中 X 为 O ;
- [0073] Z 为  $\text{NO}_2$ 、CN、COR 或 CONHR ;
- [0074] Y 为 I、 $\text{CF}_3$ 、Br、Cl、F 或  $\text{Sn}(\text{R})_3$  ;
- [0075] R 为烷基或 OH ;且
- [0076] Q 为 CN。

[0077] 在一个实施方案中,本发明提供由式(III)的结构代表的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N-氧化物、水合物或其任意组合:

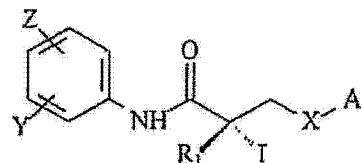
[0078]



(III)

[0079] 在另一个实施方案中,本发明提供由式(IV)结构代表的选择性雄激素受体调节剂(SARM)化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N-氧化物、水合物或其任意组合:

[0080]



IV

[0081] 其中X为0;

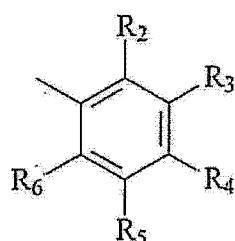
[0082] T为OH、OR、NHCOCH<sub>3</sub>、NHCOR或OC(O)R;

[0083] Z为H、烷基、NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR;

[0084] Y为H、烷基、CF<sub>3</sub>、卤素、羟基-烷基或烷基醛;

[0085] A是选自以下的基团:

[0086]



[0087] 其中

[0088] R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>独立地为H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、NHCOCF<sub>3</sub>;

[0089] R为烷基、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、芳基、苯基、卤素、烯基或OH;且

[0090] R<sub>1</sub>为CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0091] 在一个实施方案中,根据本发明的该方面,X为0,或者在另一个实施方案中,T为OH,或者在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>为CH<sub>3</sub>,或者在另一个实施方案中,Z为NO<sub>2</sub>,或者在另一个实施方案中,Z为CN,或者在另一个实施方案中,R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>为H,而R<sub>4</sub>为NHCOCF<sub>3</sub>,或者在

另一个实施方案中,  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  为 H, 而  $R_4$  为 F, 或者在另一个实施方案中,  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  为 H, 或者在另一个实施方案中, Z 在对位, 或者在另一个实施方案中, Y 在间位, 或者在另一个实施方案中, 它们的任意组合。

[0092] 在一个实施方案中, 本发明提供一种药物组合物, 其含有式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N-氧化物、水合物或其任意组合和合适的载体或稀释剂。

[0093] 在一个实施方案中, “烷基”指饱和脂族烃, 其包括直链、支链和环状烷基。在一个实施方案中, 烷基具有 1-12 个碳。在另一个实施方案中, 烷基具有 1-7 个碳。在另一个实施方案中, 烷基具有 1-6 个碳。在另一个实施方案中, 烷基具有 1-4 个碳。该烷基可以是未取代的或者被一个或多个选自如下的基团取代: 卤素、羟基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和硫代烷基。

[0094] 在一个实施方案中, “烯基”指不饱和烃, 其包括具有一个或多个双键的直链、支链和环状基团。烯基可以具有一个双键、两个双键、三个双键等。烯基的实例为乙烯基、丙烯基、丁烯基、环己烯基等。烯基可以是未取代的或者被一个或多个选自如下的基团取代: 卤素、羟基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和硫代烷基。

[0095] “卤代烷基”指以上定义的烷基, 它被一个或多个卤素原子取代, 在一个实施方案中, 被 F 取代, 在另一个实施方案中, 被 Cl 取代, 在另一个实施方案中, 被 Br 取代, 在另一个实施方案中, 被 I 取代。

[0096] “芳基”指具有至少一个碳环芳基或杂环芳基的芳族基团, 其可以是未取代的或者被一个或多个选自如下的基团取代: 卤素、卤代烷基、羟基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或硫代或硫代烷基。芳环的非限制性实例为苯基、萘基、吡喃基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、吡唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、异噁唑基等。

[0097] “羟基”指 OH 基团。本领域技术人员理解, 当本发明的化合物中的 T 为 OR 时, R 不为 OH。

[0098] 在一个实施方案中, 术语“卤 (halo)”或“卤素 (halogen)”在一个实施方案中指 F, 在另一个实施方案中指 Cl, 在另一个实施方案中指 Br, 或在另一个实施方案中指 I。

[0099] 在一个实施方案中, “芳烷基”指与芳基连接的烷基, 其中烷基和芳基如上定义。芳烷基的实例是苄基。

[0100] 在一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、不纯物或晶体或其任意组合。在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的类似物。在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的衍生物。在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的异构体。在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的代谢物。在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的药品。在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的水合物。在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的 N-氧化物。在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的前药。在另一个实施方案中, 本发明提供 SARM 化合物的多晶型物。在另一个实施方案中, 本发明提供

SARM 化合物的晶体。在另一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的不纯物。在另一个实施方案中，本发明提供含有 SARM 化合物的组合物，或者在另一个实施方案中，提供本发明的 SARM 化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N- 氧化物、前药、多晶型物、不纯物或晶体的组合。

[0101] 在一个实施方案中，术语“异构体”包括但不限于旋光异构体和类似物、结构异构体和类似物、构象异构体和类似物等。

[0102] 在一个实施方案中，术语“异构体”指包括 SARM 化合物的旋光异构体。本领域技术人员将理解本发明的 SARM 含有至少一个手性中心。因此，本发明的方法中使用的 SARM 可以以旋光形式或外消旋形式存在，也可以分离为旋光形式或外消旋形式。一些化合物还可以表现同质多晶。应理解本发明包括任何外消旋、旋光、多晶型或立体异构体形式，或它们的混合物，这些形式具有用于治疗本文所述的雄激素相关病症的性质。在一个实施方案中，SARM 是纯 (R)- 异构体。在另一个实施方案中，SARM 是纯 (S)- 异构体。在另一个实施方案中，SARM 是 (R) 和 (S) 异构体的混合物。在另一个实施方案中，SARM 是含有等量 (R) 和 (S) 异构体的外消旋混合物。本领域中众所周知如何制备旋光形式（例如通过重结晶技术拆分外消旋形式，通过从旋光原料合成、通过手性合成或者通过使用手性固定相进行色谱分离）。

[0103] 本发明包括本发明的 SARM 的“药学可接受的盐”，在一个实施方案中可以使用氨基取代的 SARM 与有机和无机酸，例如柠檬酸和盐酸制备所述药学可接受的盐。在另一个实施方案中，药学可接受的盐还可以通过用无机碱如氢氧化钠处理酚化合物来制备。在另一个实施方案中，可以通过用脂族和芳族羧酸如乙酸和苯甲酸酯来制备酚化合物的酯。

[0104] 本发明还包括本文所述 SARM 的氨基取代基的 N- 氧化物。

[0105] 本发明提供 SARM 化合物的衍生物。在一个实施方案中，“衍生物”包括但不限于醚衍生物、酸衍生物、酰胺衍生物、酯衍生物等。在另一个实施方案中，本发明还包括 SARM 化合物的水合物。在一个实施方案中，“水合物”包括但不限于半水合物、一水合物、二水合物、三水合物等。

[0106] 在其它实施方案中，本发明提供 SARM 化合物的代谢物。在一个实施方案中，“代谢物”意指由另一种物质通过代谢或代谢过程产生的任何物质。

[0107] 在其它实施方案中，本发明还提供 SARM 化合物的药品。在其它实施方案中，术语“药品”指如本文所述适于药学应用的组合物（药物组合物）。

[0108] 选择性雄激素调节剂 (SARM)

[0109] 选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 是一类雄激素受体靶向剂 (ARTA)，它们表现出雄激素受体的非甾族配体的促雄和合成代谢活性。这些新的活性剂用于男性治疗各种激素相关的病症如性功能障碍、性欲降低、勃起功能障碍、性腺机能减退、肌肉减少症、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖、良性前列腺增生和 / 或前列腺癌。另外，SARM 用于口服雄激素替代治疗以及前列腺癌成像。此外，SARM 用于女性治疗各种激素相关的病症如性功能障碍、性欲降低、性腺机能减退、肌肉减少症、骨质减少、骨质疏松、认知和情绪改变、抑郁、贫血、脱发、肥胖、子宫内膜异位症、乳癌、子宫癌和卵巢癌。

[0110] 如本文所考虑的，本发明提供一类选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物。这些用于预防和治疗肌肉消瘦症和骨相关病症的化合物被归类为雄激素受体激动剂 (AR 激动

剂)、部分激动剂或雄激素受体拮抗剂(AR 拮抗剂)。

[0111] 受体激动剂是结合受体并激活之的物质。受体部分激动剂是结合受体并部分激活之的物质。受体拮抗剂是结合受体并使之失活的物质。如本文所例证的,在一些实施方案中,本发明的 SARM 化合物具有组织选择性作用,例如其中单个活性剂是激动剂、部分激动剂和 / 或拮抗剂,这取决于该受体表达的组织。例如, SARM 化合物可刺激肌肉组织并同时抑制前列腺组织。在一个实施方案中,用于治疗和预防肌肉消瘦症的 SARM 是激动剂,因此用于结合并激活 AR。在另一个实施方案中,SARM 是 AR 拮抗剂,因此用于结合 AR 并使 AR 失活。确定本发明的化合物是 AR 激动剂还是拮抗剂的测定法对本领域技术人员来说是已知的。例如, AR 激动活性可以通过采用重量测定而监测 SARM 化合物保持和 / 或刺激含有 AR 的组织如前列腺和精囊的生长的能力来确定。AR 拮抗活性可以通过监测 SARM 化合物抑制含 AR 组织的生长的能力来确定。

[0112] 在另一个实施方案中,本发明的 SARM 化合物可归类为部分 AR 激动剂 / 拮抗剂。SARM 在一些组织中是 AR 激动剂,导致 AR- 反应性基因转录增加(例如肌肉合成代谢作用)。在其它组织中,这些化合物作为睾酮 /DHT 对 AR 的竞争性抑制剂,以阻止内源雄激素的激动作用。在一个实施方案中,术语 SARM 或选择性雄激素受体调节剂指调节雄激素受体活性的化合物。在一个实施方案中, SARM 是激动剂,或者在另一个实施方案中,是拮抗剂。

[0113] 在一个实施方案中, SARM 在个体的性腺中具有拮抗活性,而在外周例如肌肉中具有激动活性。本文就对前列腺组织的作用比肛提肌肌肉组织的作用方面证明了这些活性,如图 3、4 或 5 中所例示。

[0114] 在一个实施方案中,本发明的 SARM 化合物可逆地结合雄激素受体,或者在另一个实施方案中,不可逆地结合雄激素受体。在一个实施方案中, SARM 化合物可逆地结合雄激素受体。在另一个实施方案中, SARM 化合物不可逆地结合雄激素受体。本发明的化合物可含有使雄激素受体烷基化(即共价键形式)的官能团(例如亲和标记物)。因此,在此情况下,该化合物不可逆地结合受体,因而不能被类固醇如内源性配体 DHT 和睾酮替代。

[0115] 在一个实施方案中,雄激素受体的调节指化合物通过受体和在另一个实施方案中通过受体信号传导的任一或所有的下游作用来刺激或增强信号传导的能力。

[0116] 在另一个实施方案中,雄激素受体的调节指化合物通过受体和在另一个实施方案中通过受体信号传导的任一或所有的下游作用来减弱或消除信号转导的能力。

[0117] 在另一个实施方案中,本发明的 SARM 可以与雄激素受体的同系物相互作用。术语“雄激素受体的同系物”在一个实施方案中指结构上,或者在另一个实施方案中指功能上相关的受体,该受体的调节是期望的。本发明的 SARM 在一个实施方案中可以与雌激素受体相互作用,或者在另一个实施方案中,与参与合成途径的其它细胞表面分子相互作用,或者在另一个实施方案中,与参与类固醇生成途径的其它细胞表面分子相互作用,或者在另一个实施方案中,与参与代谢途径的其它细胞表面分子相互作用。

[0118] 在一个实施方案中,本发明还提供含有本发明的一种 SARM 的组合物,或者在另一个实施方案中,含有本发明的多种 SARM 的组合物。

[0119] 在一个实施方案中,所述组合物是药物组合物,在另一个实施方案中,其是丸剂、片剂、胶囊剂、微粉化或非微粉化胶囊剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、酏剂、凝胶剂、乳膏、栓剂或肠胃外制剂。

[0120] 在一个实施方案中，微粉化胶囊含有包含本发明的 SARM 的颗粒，其中本文使用的术语“微粉化”指粒径小于 100 微米的颗粒，在另一个实施方案中，小于 50 微米，或者在另一个实施方案中，小于 35 微米，或者在另一个实施方案中，小于 15 微米，或者在另一个实施方案中，小于 10 微米，或者在另一个实施方案中，小于 5 微米。

[0121] 所述药物组合物可以以任何有效、方便的方式给予，例如通过血管内 (i. v.)、肌内 (i. m.)、鼻内 (i. n.)、皮下 (s. c.)、舌下、口服、直肠、鞘内递送给予或者通过可以将重组病毒 / 组合物递送至组织的任何方式（例如针或导管）给予。或者，局部给药可期望施用于粘膜细胞，用于皮肤或眼施用。另一种给药方式是经吸入剂或气雾剂制剂给予。

[0122] 对于给予哺乳动物，特别是人，预期医生将确定实际的剂量和治疗期间，所述剂量和治疗期间对于个体是最合适的，且可能随特定个人的年龄、体重和反应而变化。

[0123] 在一个实施方案中，给予的组合物可以是无菌溶液，或者在另一个实施方案中，可以是水溶液或非水溶液、悬浮液或乳液。在一个实施方案中，所述组合物可含有丙二醇、聚乙二醇、可注射的有机酯如油酸乙酯或环糊精。在另一个实施方案中，所述组合物还可含有润湿剂、乳化剂和 / 或分散剂。在另一个实施方案中，所述组合物还可含有无菌水或任意其它无菌可注射介质。

[0124] 在一个实施方案中，本发明的组合物可包含本发明的 SARM 或其任意组合和一种或多种药学可接受的赋形剂。

[0125] 在一个实施方案中，“药物组合物”可以指治疗有效量的一种或多种本发明的化合物和用于本发明的方法中的合适的赋型剂和 / 或载体。在一个实施方案中，所述组合物将含有治疗有效量的本发明的 SARM。在一个实施方案中，术语“治疗有效量”可以指对给定的条件和给予方案提供治疗作用的量。在一个实施方案中，所述组合物可以通过本领域已知的任何方法给予。

[0126] 在一个实施方案中，本发明的组合物配制成口服或肠胃外剂型，如未包衣片剂、包衣片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、分散体或混悬剂。在另一个实施方案中，本发明的组合物配制成供静脉内给药。在另一个实施方案中，本发明的化合物配制为供经皮给药的软膏剂、乳膏或凝胶形式。在另一个实施方案中，本发明的化合物配制成供经鼻施用的气雾剂或喷雾剂。在另一个实施方案中，本发明的组合物配制成液体剂型。合适的液体剂型的实例包括于水、药学可接受的脂肪和油、醇或其它有机溶剂包括酯中的溶液剂或混悬剂，乳膏，糖浆剂或酏剂，溶液剂和 / 或混悬剂。

[0127] 根据本发明的实施方案，合适的赋型剂和载体可以是固体或液体，且所述类型通常基于使用的给药类型进行选择。脂质体也可用于递送所述组合物。合适的固体载体的实例包括乳糖、蔗糖、明胶和琼脂。口服剂型可含有合适的粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂和熔化剂。例如液体剂型可含有合适的溶剂、防腐剂、乳化剂、助悬剂、稀释剂、甜味剂、增稠剂和熔化剂。肠胃外和静脉内形式还包含矿物质以及其它物质以使它们与所选择的注射或递送系统类型相容。当然，也可以使用其它赋形剂。

[0128] 本发明的 SARM 可以以各种剂量给予。在一个实施方案中，SARM 以 0.1-200mg/ 日的剂量给予。在另一个实施方案中，SARM 的给药剂量为 0.1-10mg，或者在另一个实施方案中，0.1-25mg，或者在另一个实施方案中，0.1-50mg，或者在另一个实施方案中，0.3-15mg，或者在另一个实施方案中，0.3-30mg，或者在另一个实施方案中，0.5-25mg，或者在另一个

实施方案中,0.5–50mg,或者在另一个实施方案中,0.75–15mg,或者在另一个实施方案中,0.75–60mg,或者在另一个实施方案中,1–5mg,或者在另一个实施方案中,1–20mg,或者在另一个实施方案中,3–15mg,或者在另一个实施方案中,30–50mg,或者在另一个实施方案中,30–75mg,或者在另一个实施方案中,100–2000mg。

[0129] 本发明的SARM可以以各种剂量给予。在一个实施方案中,SARM以1mg的剂量给予。在另一个实施方案中,SARM以5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg的剂量给予。

[0130] 在一个实施方案中,如本文所述,本发明的化合物和组合物可用于本发明的任何方法。在一个实施方案中,如本领域技术人员会理解的,SARM或含有其的组合物的应用在抑制、压制、增加或刺激个体中期望的反应中有用。在另一个实施方案中,所述组合物还可含有其它活性成分,所述其它活性成分的活性对于SARM化合物正给予的特定应用有用。

[0131] 在一个实施方案中,本发明提供本发明的ASARM化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N-氧化物、水合物或其任意组合用于以下的应用:1)治疗骨相关病症;2)预防骨相关病症;3)压制骨相关病症;4)抑制骨相关病症;5)增加个体的骨强度;6)增加个体的骨量;6)用于抑制破骨细胞生成。在一个实施方案中,所述SARM化合物是本文所述的式I、II、III或IV的化合物。

[0132] 在一个实施方案中,所述骨相关病症是遗传性疾病,或者在另一个实施方案中,所述骨相关病症作为给定疾病的治疗方案的结果而被引起。例如在一个实施方案中,本发明的SARM用于治疗骨相关病症,所述骨相关病症作为对个体中给定前列腺癌发生反应的雄激素剥夺治疗的结果而被引起。

[0133] 在一个实施方案中,本发明提供SARM化合物用于防止个体中骨相关病症的应用。在另一个实施方案中,本发明提供SARM化合物用于压制个体中骨相关病症的应用。在另一个实施方案中,本发明提供SARM化合物用于抑制个体中骨相关病症的应用。在另一个实施方案中,所述SARM化合物是式(I)、(II)、(III)或(IV)的化合物。在另一个实施方案中,所述SARM化合物是式(I)、(II)、(III)或(IV)的化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N-氧化物、水合物或其任意组合。

[0134] 在一个实施方案中,所述骨相关病症是骨质疏松。在另一个实施方案中,所述骨相关病症是骨质减少。在另一个实施方案中,所述骨相关病症是骨吸收增加。在另一个实施方案中,所述骨相关病症是骨折。在另一个实施方案中,所述骨相关病症是骨脆弱。在另一个实施方案中,所述骨相关病症是BMD降低。在另一个实施方案中,所述骨相关病症是骨质疏松、骨质减少、骨吸收增加、骨折、骨脆弱和BMD降低的任意组合。每种病症均代表本发明的单独实施方案。

[0135] 在一个实施方案中,“骨质疏松”指由于钙和骨蛋白的耗竭而导致的骨变细和骨量减少。在另一个实施方案中,骨质疏松是一种系统性骨骼疾病,其特征是低骨量和骨组织退化,结果骨脆性增加并易于骨折。在一个实施方案中,骨质疏松患者的骨强度异常,导致骨折的风险增加。在另一个实施方案中,骨质疏松使骨中正常存在的钙和蛋白胶原耗竭,在一个实施方案中导致骨质异常或骨密度下降。在另一个实施方案中,在通常情况下不引起骨折的轻微摔倒或损伤就可能使受累于骨质疏松的骨发生骨折。在一个实施方案中,骨折可

以是裂纹的形式（如髋骨骨折）或塌陷的形式（如脊柱的压缩性骨折）。脊骨、髋骨和腕骨是骨质疏松引起的骨折的通常发生的区域，不过其它骨骼区域也可发生骨折。在另一个实施方案中，骨质疏松不经抑制会导致姿势变化、身体畸形和灵活性降低。

[0136] 在一个实施方案中，骨质疏松由雄激素剥夺导致。在另一个实施方案中，骨质疏松随雄激素剥夺而发生。在另一个实施方案中，骨质疏松是原发性骨质疏松。在另一个实施方案中，骨质疏松是继发性骨质疏松。在另一个实施方案中，骨质疏松是绝经后骨质疏松。在另一个实施方案中，骨质疏松是青少年骨质疏松。在另一个实施方案中，骨质疏松是特发性骨质疏松。在另一个实施方案中，骨质疏松是老年性骨质疏松。

[0137] 在另一个实施方案中，原发性骨质疏松是 I 型原发性骨质疏松。在另一个实施方案中，原发性骨质疏松是 II 型原发性骨质疏松。每种类型的骨质疏松均代表本发明的单独实施方案。

[0138] 在另一个实施方案中，骨质疏松和骨质减少是系统性骨骼疾病，其特征为低骨量和骨组织微结构退化。在一个实施方案中，“微结构退化”是指骨小梁变细（如下所定义）和骨小梁间的连接丢失。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 BMD 低于年轻成人平均值的 2.5 个标准差 (SD) 或更低。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 BMC 低于年轻成人平均值的 2.5SD 或更低。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 BMD 低于年轻成人平均值的 2.0SD 或更低。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 BMC 低于年轻成人平均值的 2.0SD 或更低。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 BMD 低于年轻成人平均值的 3.0SD 或更低。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 BMC 低于年轻成人平均值的 3.0SD 或更低。骨质疏松或骨质减少的每种定义均代表本发明的单独实施方案。

[0139] 在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 BMD 低于年轻成人平均值的 2.5SD。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 BMC 低于年轻成人平均值的 2.5SD。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 BMD 低于年轻成人平均值的 2.0SD。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 BMC 低于年轻成人平均值的 2.0SD。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 BMD 低于年轻成人平均值的 3.0SD。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 BMC 低于年轻成人平均值的 3.0SD。骨质疏松的每种定义均代表本发明的单独实施方案。

[0140] 评价骨质疏松和骨质减少的方法是本领域熟知的。例如，在一个实施方案中，用密度测定法测量并以  $\text{g}/\text{cm}^2$  表示的患者的 BMD 与“正常值”相比较得到“T 值 (T score)”，该正常值是性别匹配的年轻成人骨量峰值的平均值。在另一个实施方案中，将患者的骨丢失量与同年龄同性别人群的期望丢失量相比较得到 Z 值 (Z-score)。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 T 值低于年轻成人平均值的 2.5SD 或更低。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 Z 值低于年轻成人平均值的 2.5SD 或更低。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 T 值低于年轻成人平均值的 2.0SD 或更低。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 Z 值低于年轻成人平均值的 2.0SD 或更低。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 T 值低于年轻成人平均值的 3.0SD 或更低。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 Z 值低于年轻成人平均值的 3.0SD 或更低。

[0141] 在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 T 值低于年轻成人平均值的 2.5SD。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 Z 值低于年轻成人平均值的 2.5SD。在另一个实施方案中，“骨质疏松”定义为 T 值低于年轻成人平均值的 2.0SD。在另一个实施方案中，“骨

质疏松”定义为 Z 值低于年轻成人平均值的 2.0SD。在另一个实施方案中,“骨质疏松”定义为 T 值低于年轻成人平均值的 3.0SD。在另一个实施方案中,“骨质疏松”定义为 Z 值低于年轻成人平均值的 3.0SD。骨质疏松的每种定义均代表本发明的单独实施方案。

[0142] 在一个实施方案中,术语“BMD”是指实际骨量的测量计算值。由 BMD 测量的骨的绝对量通常与骨强度及其承重能力具有相关性。如测量血压能够有助于预测中风的风险一样,通过测量 BMD 可以预测发生骨折的风险。

[0143] 在一个实施方案中,BMD 可以通过 BMD 测绘 (mapping) 技术测量。在一个实施方案中,髋骨、脊骨、腕骨或跟骨的骨密度可以通过多种技术测量。测量 BMD 的优选方法是双能 X 射线骨密度测定法 (DEXA)。可以使用这一技术测量髋骨、前后 (AP) 脊骨、侧位椎骨和腕骨的 BMD。任一部位的测量都能够预测发生骨折的整体风险,但从特定部位获得的信息是预测该部位骨折的最佳信息。定量计算机控制断层摄影术 (QCT) 也用于测量脊骨的 BMD。参见例如“Nuclear Medicine:”Quantitative Procedures”Walmer H W 等, Toronto Little, Brown&Co. 出版,1983, 第 107-132 页;”Assessment of Bone Mineral Part 1,”J Nucl Medicine, pp1134-1141(1984);以及”BoneMineral Density of The Radius”J Nucl Medicine 26:13-39(1985)。测量 BMD 的每种方法均代表本发明的单独实施方案。

[0144] 在一个实施方案中,“骨质减少”指 BMD 或 BMC 低于年轻成人平均值的 1-2.5SD。在另一个实施方案中,“骨质减少”指骨钙化或骨密度降低。在一个实施方案中,该术语涵盖有这种病症的所有骨骼系统。本发明公开的病症的每种定义或诊断方法均代表本发明的单独实施方案。

[0145] 在一个实施方案中,术语“骨折”指骨破裂,包括脊椎骨骨折和非脊椎骨骨折。在一个实施方案中,术语“骨脆弱”指使骨易于发生骨折的脆弱状态。

[0146] 在一个实施方案中,所述骨相关病症用本发明的 SARM 化合物或其组合治疗。在另一个实施方案中,可以在给予本发明的一种或多种 SARM 之前、同时或之后提供给个体其它的骨刺激化合物。在一个实施方案中,所述骨刺激化合物可含有天然的或合成的物质。

[0147] 在一个实施方案中,如本领域技术人员应理解的,所述骨刺激化合物可以包括骨形态发生蛋白 (BMP)、生长因子如表皮生长因子 (EGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、转化生长因子 (TGF- $\alpha$  或 TGF- $\beta$ )、胰岛素生长因子 (IGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF)、刺猬蛋白如音猬蛋白 (sonic hedgehog)、豪猪蛋白 (indian hedgehog) 和沙漠刺猬 (desert hedgehog)、激素如促卵泡激素、甲状腺激素、甲状腺激素相关肽、活化素、抑制素、frizzled 蛋白、frzb 蛋白或 frazzled 蛋白、BMP 结合蛋白如 chordin 和胎球蛋白,细胞因子如 IL-3、IL-7、GM-CSF、趋化因子如嗜酸性粒细胞趋化因子、胶原蛋白、骨钙蛋白、骨粘连蛋白等。

[0148] 在另一个实施方案中,用于治疗本发明的骨病症的组合物可以含有本发明的一种或多种 SARM、一种或多种其它的骨刺激化合物和生骨细胞。在一个实施方案中,生骨细胞可以是干细胞或祖细胞,其可被诱导分化为成骨细胞。在另一个实施方案中,所述细胞可以是成骨细胞。

[0149] 在另一个实施方案中,可以将编码骨刺激化合物的核酸给予所述个体,认为其是本发明的一部分。

[0150] 在一个实施方案中,本发明的骨质疏松、骨质减少、骨吸收增加、骨折、骨脆弱、BMD

下降以及其它病症或疾病由激素紊乱、破坏或失衡引起。在另一个实施方案中，这些病症不依赖于激素紊乱、破坏或失衡而发生。每种可能性均代表本发明的单独实施方案。

[0151] 在一个实施方案中，所述激素紊乱、失调或失衡包括激素过量。在另一个实施方案中，所述激素紊乱、失调或失衡包括激素缺乏。在一个实施方案中，所述激素是类固醇激素。在另一个实施方案中，所述激素是雌激素。在另一个实施方案中，所述激素是雄激素。在另一个实施方案中，所述激素是糖皮质激素。在另一个实施方案中，所述激素是皮质类固醇。在另一个实施方案中，所述激素是黄体生成素 (LH)。在另一个实施方案中，所述激素是促卵泡激素 (FSH)。在另一个实施方案中，所述激素是本领域中已知的任何其它激素。在另一个实施方案中，所述激素紊乱、失调或失衡与绝经有关。在另一个实施方案中，激素缺乏是作为治疗个体疾病或病症的副产物的特定操作的结果。例如，所述激素缺乏可以是作为治疗个体前列腺癌导致的个体中雄激素丢失的结果。

[0152] 每种可能性均代表本发明的单独实施方案。

[0153] 在一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物用于增加个体骨强度的应用。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合。从而，增加个体骨强度。

[0154] 在另一个实施方案中，所述个体患有骨质疏松。在另一个实施方案中，所述骨质疏松是激素引起的。

[0155] 在一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物用于增加个体骨量的应用。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合，或含有其的组合物。

[0156] 在另一个实施方案中，所述个体患有骨质疏松。在另一个实施方案中，所述骨质疏松是激素引起的。在另一个实施方案中，所述个体患有肌肉减少症或恶病质。在另一个实施方案中，本发明的方法提供用于增加个体骨量，所述骨量是皮质骨骨量。在另一个实施方案中，所述骨量是小梁骨骨量。在另一个实施方案中，所述骨量是松质骨骨量。

[0157] 在一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物用于促进骨形成的应用。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合，或者含有其的组合物。

[0158] 在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物刺激或者增强成骨细胞生成。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物抑制破骨细胞增殖。

[0159] 在一个实施方案中，本发明提供经成骨细胞刺激或增强增殖的骨生成。在一个实施方案中，术语“成骨细胞”指参与骨生成的细胞。在一个实施方案中，参与骨生成的成骨细胞可形成组织，矿物质沉积其中，使骨具有强度。在另一个实施方案中，本发明提供经抑制破骨细胞诱导的骨生成，或者在另一个实施方案中，提供经抑制破骨细胞活性的骨生成。

在一个实施方案中,术语“破骨细胞”指参与骨重建,特别是骨吸收的细胞。

[0160] 在一个实施方案中,骨疾病或病症由本发明的方法经刺激骨生成进行治疗。在另一个实施方案中,本发明的治疗提供保持骨量。通过形成骨的成骨细胞的活性和破坏骨的破骨细胞的活性之间的平衡保持骨量。在一个实施方案中,本发明的化合物和方法提供保持所述平衡的方法。

[0161] 图 1-2 阐述了所述 SARM 化合物 III 诱导骨髓细胞向成骨细胞的分化,并抑制破骨细胞诱导,表明 SARM 对成骨细胞和破骨细胞的直接作用,其在增加骨质疏松患者骨量中是有用的。

[0162] 在一个实施方案中,本发明提供本发明的 SARM 化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合用于以下的应用 :1) 治疗肌肉消瘦症 ;2) 预防肌肉消瘦症 ;3) 治疗、预防、压制、抑制或减少由肌肉消瘦症导致的肌肉减少 ;4) 治疗、预防、抑制、减少或压制由肌肉消瘦症导致的肌肉消瘦 ;和 / 或 5) 治疗、预防、抑制、减少或压制由肌肉消瘦症导致的肌肉蛋白分解代谢。在一个实施方案中,所述 SARM 化合物是本文所述的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物。在另一个实施方案中,本发明提供含有用于本文所述方法的本发明的 SARM 化合物的组合物。

[0163] 在一个实施方案中,本发明提供 SARM 化合物用于治疗患有肌肉消瘦症的个体的应用。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合,或者含有其的组合物。从而,治疗患有肌肉消瘦症的个体。

[0164] 在另一个实施方案中,SARM 化合物用于治疗患有肌肉消瘦症的个体的应用包括给予含有 SARM 化合物的药物组合物。在另一个实施方案中,给予步骤包括将液体形式的所述药物组合物静脉内、动脉内或肌内注射给所述个体 ;将含有所述药物组合物的小丸经皮下植入所述个体中 ;将液体或固体形式的所述药物组合物口服给予所述个体 ;或者将所述药物组合物局部施用于所述个体的皮肤表面。

[0165] 肌肉是主要作为力量来源发挥作用的机体组织。在体内有三种类型的肌肉 :a) 骨骼肌 - 负责移动机体的末端及外部区域的肌肉 ;b) 心肌 - 心脏肌肉 ;c) 平滑肌 - 在动脉壁和肠壁中的肌肉。

[0166] 本文中消瘦疾病或病症定义为至少部分特征在于异常的、渐进性的身体、器官或组织重量减少的病症或疾病。消瘦病症可以作为病理,如癌症或感染的结果发生,或者它是由于生理或代谢状态而存在,如可能由于长期卧床或四肢固定发生的废用性功能退化。消瘦病症也可能是年龄相关的。消瘦病症期间发生的体重减轻的特征可以是全身体重的损失,或者器官重量的损失如由于组织蛋白的降低导致的骨或肌肉量的损失。

[0167] 在一个实施方案中,本文所用的“肌肉消瘦 (muscle wasting)”或“肌肉消瘦 (muscular wasting)”可互换使用,指肌肉量的渐进性损失和 / 或肌肉包括控制运动的骨骼或随意肌、控制心脏的心肌以及平滑肌的渐进性无力和退化。在一个实施方案中,所述肌肉消瘦病症或疾病是慢性肌肉消瘦病症或疾病。“慢性肌肉消瘦症”在本文定义为肌肉量慢性(即在长时间内持续)渐进性损失和 / 或肌肉慢性渐进性无力和退化。

[0168] 在肌肉消瘦症期间发生的肌肉量损失的特征可以是经肌蛋白分解代谢的肌蛋白分解或降解。蛋白分解代谢发生的原因是异乎寻常地高的蛋白降解速率、异乎寻常地低的蛋白合成速率或者二者的结合。蛋白分解代谢，不管是由高蛋白降解度导致还是由低蛋白合成速度导致，都导致肌肉量减少褐化和肌肉消瘦症。术语“分解代谢”具有本领域中公知的含义，特别是指代谢的能量燃烧形式。

[0169] 肌肉消瘦症可作为病理、疾病、病痛或病症的结果发生。在一个实施方案中，所述病理、病痛、疾病或病症是慢性的。在另一个实施方案中，所述病理、病痛、疾病或病症是遗传性的。在另一个实施方案中，所述病理、病痛、疾病或病症是神经性的。在另一个实施方案中，所述病理、病痛、疾病或病症是感染性的。如本文所述，本发明的化合物和组合物给予的病理、疾病、病况或病症是直接或间接产生肌肉量消耗（即损失）的病症，即肌肉消瘦症。

[0170] 在一个实施方案中，个体中肌肉消瘦症是个体患有肌营养不良；肌萎缩；X 连锁脊延髓肌萎缩 (SBMA)；恶病质；营养不良；结核病；麻风；糖尿病；肾病；慢性阻塞性肺病 (COPD)；癌症；末期肾衰；肌肉减少症；肺气肿；骨软化症；或心肌病的结果。

[0171] 在另一个实施方案中，所述肌肉消瘦症是由于肠道病毒、EB 病毒、带状疱疹、HIV、锥虫、流行性感冒、柯萨奇病毒、立克次氏体、旋毛虫、血吸虫、分枝杆菌感染引起。

[0172] 肌营养不良是遗传性疾病，其特征在于控制运动的骨骼肌或随意肌渐进性无力和退化。心肌和一些其它非随意肌在一些类型的肌营养不良中也受累。肌营养不良 (MD) 的主要类型是：杜兴氏肌营养不良、肌强直性营养不良、杜兴氏肌营养不良、Becker 肌营养不良、肢带型营养不良、面肩肱型肌营养不良、先天性肌营养不良、眼咽型肌营养不良、远端肌营养不良和 Emery-Dreifuss 肌营养不良。

[0173] 肌营养不良可能影响所有年龄的人群。虽然一些类型开始在婴儿或儿童期变得明显，但其它类型直至中年或以后才明显。杜兴氏 MD 是最常见的类型，特别是影响儿童。肌强直性营养不良是这些疾病在成人中最常见的。

[0174] 肌萎缩 (MA) 的特征在于肌肉消瘦或减少和肌肉量减少。例如，脊髓灰质炎后 MA 是作为脊髓灰质炎后综合征 (PPS) 的一部分发生的肌肉消瘦症。所述萎缩包括无力、肌肉疲劳和疼痛。

[0175] 另一种类型的 MA 是 X 连锁脊延髓肌萎缩 (SBMA- 也称作 Kennedy 病)。这种疾病由 X 染色体上的雄激素受体基因的缺陷导致，仅影响男性，并在成年发病。由于主要的病因是雄激素受体突变，所以雄激素替代疗法不是目前的治疗策略。目前已有一些研究，其中给予外源性丙酸睾酮以提高雄激素水平，期望克服雄激素不敏感以及可能提供合成代谢作用。超生理水平的睾酮补充的应用将具有局限性和其它潜在的严重并发症。

[0176] 恶病质是由疾病导致的或作为疾病的副效应的衰弱和体重减轻。心脏恶病质，即心肌和骨骼肌的肌蛋白消瘦，是充血性心力衰竭的一个特征。癌症恶病质是在患有实体瘤和血液恶性肿瘤的患者中发生的综合征，其表现为体重减轻及脂肪组织和瘦肉量的大量消耗。

[0177] 恶病质也见于获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)，人体免疫缺陷病毒 (HIV) 相关的肌病和 / 或肌无力 / 消瘦是 AIDS 相对常见的临床表现。患有 HIV 相关的肌病或肌无力或消瘦的个体经历显著的体重减少、全身性或向心性肌无力、压痛或肌萎缩。

[0178] 肌肉减少症是一种折磨老年慢性疾病的消耗性疾病，其特征在于肌肉量的减

少和功能的丧失。而且瘦体重的增加与某些肌肉消瘦症的发病率和死亡率的降低相关。此外,其它环境和条件与肌肉消瘦症有关,并能导致肌肉消瘦症。例如,研究表明在慢性下背部疼痛的严重病例中有椎旁肌肉消瘦。

[0179] 肌肉消瘦也与高龄有关。认为老龄中一般的无力是由肌肉消瘦导致的。随着身体老化,骨骼肌被纤维组织代替的比例增加。其结果是肌肉力量、表现和耐力明显下降。

[0180] 由于病痛或损伤导致的长期住院或者例如当肢体固定时发生的废用性功能退化也能导致肌肉消瘦症。研究表明患有损伤、慢性疼痛、烧伤、外伤或者癌症的长期住院患者中有持久的单侧肌肉消瘦,结果瘦体重降低。

[0181] 中枢神经系统 (CNS) 的损伤或损害也与肌肉消瘦症有关。CNS 的损伤或损害例如可以由疾病、外伤或化学物质导致。实例为中枢神经损伤或损害、周围神经损伤或损害以及脊髓损伤或损害。

[0182] 在另一个实施方案中,肌肉消瘦是酒精中毒的结果,可用代表本发明实施方案的本发明的化合物和组合物进行治疗。

[0183] 在一个实施方案中,本发明提供 SARM 化合物用于预防个体肌肉消瘦症的应用。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合。在另一个实施方案中,给药包括给予含有所述 SARM 和 / 或其前药、类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N- 氧化物或其任意组合以及药学可接受的载体的药物组合物。从而,预防个体的肌肉消瘦症。

[0184] 在一个实施方案中,本发明提供 SARM 化合物用于治疗与慢性病有关的肌肉消瘦症的应用。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合,或含有其的组合物。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物的应用是口服给予所述个体。

[0185] 在一个实施方案中,本发明提供 SARM 化合物用于预防个体肌肉消瘦症的应用。在另一个实施方案中,压制个体肌肉消瘦症。在另一个实施方案中,抑制个体肌肉消瘦症。在另一个实施方案中,降低个体肌肉消瘦症的发生率。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物。在另一个实施方案中,所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合,或含有其的组合物。

[0186] 在另一个实施方案中,本发明提供本发明的 SARM 化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合,或含有其的组合物用于治疗、预防、压制、抑制个体肌肉消瘦症或降低个体肌肉消瘦症的发生率的应用。

[0187] 在另一个实施方案中,本发明提供本发明的 SARM 化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合,或含有其的组合物在增加个体肌肉行为表现、肌肉大小、肌力或其任意组合中的

应用。

[0188] 在另一个实施方案中，本发明的 SARM 化合物和组合物用于促进或加速手术操作后的恢复。

[0189] 在一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物用于降低个体脂肪量的应用。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合，或含有其的组合物。

[0190] 在另一个实施方案中，本发明提供本发明的 SARM 化合物，例如具有式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的结构的化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合，或含有其的组合物在治疗个体与代谢综合征有关的肥胖或糖尿病中的应用。

[0191] 在一个实施方案中，所述个体患有激素失衡、紊乱或疾病。在另一个实施方案中，所述个体为绝经个体。

[0192] 在一个实施方案中，本发明提供 SARM 化合物用于增加个体瘦重的应用。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物。在另一个实施方案中，所述 SARM 化合物是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药品、多晶型物、晶体、不纯物、N- 氧化物、水合物或其任意组合。从而，增加个体瘦重。

[0193] 在另一个实施方案中，所述个体患有激素失衡、紊乱或疾病。在另一个实施方案中，所述个体为绝经个体。

[0194] 图 3-7 显示化合物 III 是促合成代谢的且具有最小促雄活性，因而这些化合物可用于治疗其中过去雄激素是禁忌的患者群。已证明无论在睾酮是否存在下化合物 III 均刺激肌肉生长，同时对前列腺发挥抗增殖作用，因而在一个实施方案中，本发明的 SARM 恢复肌肉减少症或恶病质患者的丧失的肌肉量。

[0195] 在一个实施方案中，本发明的 SARM 经将液体形式的所述药物组合物注射给个体静脉内给药。在另一个实施方案中，本发明的 SARM 经将液体形式的所述药物组合物注射给个体动脉内给药。在另一个实施方案中，本发明的 SARM 经将液体形式的所述药物组合物注射给个体肌内给药。在另一个实施方案中，本发明的 SARM 经将含有所述药物组合物的小丸植入个体皮下给药。在另一个实施方案中，本发明的 SARM 通过将液体或固体形式的所述药物组合物给予个体口服给药。在另一个实施方案中，本发明的 SARM 经将所述药物组合物施用于个体的皮肤表面局部给药。

[0196] 在一个实施方案中，本发明提供安全和有效的用于治疗、预防、压制、抑制或减少因肌肉消瘦症导致的肌肉损失和 / 或肌肉蛋白分解代谢的方法。在另一个实施方案中，本发明用于治疗患有肌肉消瘦症的个体或者在另一个实施方案中，用于治疗患有骨相关病症的个体。在另一个实施方案中，所述个体是哺乳动物个体。

[0197] 在一个实施方案中，本发明涉及预防、压制、抑制个体肥胖或降低个体肥胖发生率的方法，其包括将有效预防、压制、抑制个体肥胖或降低个体肥胖发生率的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、

药品、水合物、N- 氧化物、前药、多晶型物、晶体或其任意组合给予所述个体。

[0198] 在一个实施方案中,本发明的 SARM 化合物改变个体瘦素 (leptin) 水平。在另一个实施方案中,SARM 化合物降低瘦素水平。在另一个实施方案中,本发明的 SARM 化合物增加个体瘦素水平。已知瘦素对肥胖小鼠的食欲有影响,使重量减轻,因此其与肥胖有关。

[0199] 在一个实施方案中,本发明的 SARM 影响瘦素的循环水平,或者在一个实施方案中,影响瘦素的组织水平。在一个实施方案中,术语“瘦素水平”指瘦素的血清水平。如本文所考虑的,本发明的 SARM 化合物体外和体内均对瘦素具有作用。瘦素水平可用本领域技术人员已知的方法测量,例如通过可商购获得的 ELISA 试剂盒测量。此外,瘦素水平可通过本领域技术人员已知的任何方法经体外测定或者体内测定确定。

[0200] 由于瘦素参与控制食欲、重量减轻、食物摄入和能量消耗,因此调节和 / 或控制瘦素水平在治疗、预防、抑制患有肥胖的个体的肥胖或降低患有肥胖的个体肥胖的发生率中是有用的治疗方法。调节瘦素的水平可导致个体食欲下降、食物摄入减少和能量消耗增加,因而可能有助于控制和治疗肥胖。

[0201] 在一个实施方案中,术语“肥胖”定义为体重的增加超过骨骼和身体需要的限制,结果是脂肪在体内过量累积。

[0202] 在一个实施方案中,术语“肥胖相关的代谢病症”指肥胖导致的、作为肥胖的结果、肥胖加重的或继发于肥胖的病症。所述病症的非限制性实例是骨关节炎、II 型糖尿病、高血压、中风和心脏病。

[0203] 在另一个实施方案中,术语“骨关节炎”指主要在老年人中发生的非炎症性的退行性关节疾病,其特征在于关节软骨的变性、骨肥大以及滑膜缘和滑膜改变。在另一个实施方案中,它伴随有疼痛和僵硬,特别是长时间活动后。

[0204] 在一个实施方案中,术语“糖尿病”指胰岛素相对或绝对的缺乏导致碳水化合物代谢不受控制。临幊上大多数患者可归类为胰岛素依赖性糖尿病 (IDDM 或 I 型糖尿病) 或非胰岛素依赖性糖尿病 (NIDDM 或 II 型糖尿病)。

[0205] 在其它实施方案中,术语“血压升高”或者“高血压”指在 140/90mmHg 以上的反复高血压。慢性高血压可导致眼底血管改变、心肌增厚、肾衰和脑损害。

[0206] 在其它实施方案中,术语“中风”指通常因血管破裂或血凝块导致的供血不足引起的大脑神经细胞的损害。在其它实施方案中,术语“心脏病”指心脏正常功能和活性的机能障碍,包括心脏衰竭。

[0207] 此外,最近已证明雄激素参与间质多能细胞定向为肌原细胞系并阻止分化为脂肪细胞系 (Singh 等, Endocrinology, 2003, Jul 24)。因此,选择性雄激素受体调节剂化合物可用于如本文所述的阻断脂肪生成和 / 或改变干细胞分化的方法中。

[0208] 在另一个实施方案中,本发明涉及促进、增加或者帮助个体体重减轻的方法,其包括将有效促进、增加或帮助个体体重减轻的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N- 氧化物、前药、多晶型物、晶体或其任意组合给予所述个体的步骤。

[0209] 在另一个实施方案中,本发明涉及降低、压制、抑制或者减少个体食欲的方法,其包括将有效降低、压制、抑制或者减少个体食欲的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N- 氧化

物、前药、多晶型物、晶体或其任意组合给予所述个体的步骤。

[0210] 在另一个实施方案中,本发明涉及改变个体机体组分的方法,其包括将有效改变个体机体组分的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂(SARM)和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或其任意组合给予所述个体的步骤。在一个实施方案中,改变机体组分包括改变个体的瘦体重、去脂体重或它们的组合。

[0211] 在另一个实施方案中,本发明涉及改变个体瘦体重或去脂体重的方法,其包括将有效改变个体瘦体重或去脂体重的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂(SARM)和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或其任意组合给予所述个体的步骤。

[0212] 在另一个实施方案中,本发明涉及将个体脂肪转化为瘦肉的方法,其包括将有效将个体脂肪转化为瘦肉的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂(SARM)和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或其任意组合给予所述个体的步骤。

[0213] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗个体肥胖相关的代谢病症的方法,其包括将有效治疗个体肥胖相关的代谢病症的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂(SARM)和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或其任意组合给予所述个体的步骤。

[0214] 在另一个实施方案中,本发明涉及预防、压制、抑制或减少个体肥胖相关的代谢病症的方法,其包括将有效预防、压制、抑制或减少个体肥胖相关的代谢病症的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂(SARM)和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或其任意组合给予所述个体的步骤。

[0215] 在一个实施方案中,所述肥胖相关的代谢病症是高血压。在另一个实施方案中,所述病症是骨关节炎。在另一个实施方案中,所述病症是II型糖尿病。在另一个实施方案中,所述病症是血压升高。在另一个实施方案中,所述病症是中风。在另一个实施方案中,所述病症是心脏病。

[0216] 在另一个实施方案中,本发明涉及降低、压制、抑制或减少个体脂肪生成的方法,其包括将有效降低、压制、抑制或减少个体脂肪生成的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂(SARM)和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或其任意组合给予所述个体的步骤。

[0217] 在另一个实施方案中,本发明涉及改变个体干细胞分化的方法,其包括将有效改变个体干细胞分化的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂(SARM)和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或其任意组合给予所述个体的步骤。

[0218] 在另一个实施方案中,本发明涉及改变个体瘦素水平的方法,其包括将有效改变个体瘦素水平的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂(SARM)和/或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或其任意组合给予所述个体的步骤。

[0219] 在另一个实施方案中,本发明涉及降低、压制、抑制或减少个体瘦素水平的方法,

其包括将有效降低、压制、抑制或减少个体瘦素水平的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或其任意组合给予所述个体的步骤。

[0220] 在一个实施方案中,用于以下的 SARM 是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 结构代表的化合物 :a) 治疗、预防、压制、抑制或减少肥胖 ;b) 促进、增加或帮助体重减轻 ;c) 降低、压制、抑制或减少食欲 ;d) 改变机体组分 ;e) 改变瘦体重或去脂体重 ;f) 将脂肪转化为瘦肉 ;g) 治疗、预防、压制、抑制或减少个体肥胖相关的代谢病症,例如高血压、骨关节炎、II 型糖尿病、血压升高、中风或心脏病 ;h) 降低、压制、抑制或减少个体脂肪生成 ;i) 改变干细胞分化 ;和 / 或 j) 改变瘦素水平。

[0221] 在一个实施方案中,发现本发明的 SARM 化合物在治疗或阻止糖尿病进展,或者治疗糖尿病症状中有用。在另一个实施方案中,本发明的 SARM 化合物用于治疗糖尿病相关的共病。这些病症包括 :高血压、脑血管疾病、动脉粥样硬化冠状动脉疾病、黄斑变性、糖尿病视网膜病 (眼病) 和失明、白内障 - 全身性炎症 (特征在于炎性标记物如红血球沉降速率或 C- 反应蛋白升高)、出生缺陷、妊娠相关的糖尿病、先兆子痫和妊娠高血压、肾病 (肾功能不全、肾衰等)、神经病 (糖尿病性神经病)、表面和全身真菌感染、充血性心力衰竭、痛风 / 高尿酸血症、肥胖、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、脂肪肝疾病 (非酒精性脂肪肝或 NASH) 以及糖尿病相关的皮肤病如糖尿病性类脂质渐进性坏死 (NLD)、糖尿病性水疱 (糖尿病性水泡病)、发疹性黄瘤病、指硬化、弥漫性环状肉芽肿和黑棘皮病。

[0222] 在一个实施方案中,本发明提供用于以下的方法 :a) 治疗、预防、压制、抑制动脉粥样硬化 ;b) 治疗、预防、压制、抑制由于脂肪沉积导致的肝损害,其包括将有效治疗、预防或抑制动脉粥样硬化和由于脂肪沉积导致的肝损害的量的本发明的选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药品、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或其任意组合,或者含有其的组合物给予个体的步骤。

[0223] 在一个实施方案中,本发明的 SARM 化合物用于 :a) 治疗、预防、压制、抑制或减少动脉粥样硬化 ;b) 治疗、预防、压制、抑制由于脂肪沉积导致的肝损害。

[0224] 在一个实施方案中,动脉粥样硬化指可以从损害动脉的最内层开始的慢性、复杂疾病。在另一个实施方案中,损害动脉壁的原因可以包括 a) 血液中胆固醇水平升高 ;b) 高血压 ;c) 烟草烟气 ;d) 糖尿病。在另一个实施方案中,尽管烟草烟气可能使动脉粥样硬化更加恶化并加速其在冠状动脉、大动脉和腿部动脉中生长是事实,但该病症在吸烟者中是可治疗的。相似地,在另一个实施方案中,本发明的方法可用于治疗具有增加动脉粥样硬化风险的早发心血管病家族病史的个体。

[0225] 在一个实施方案中,由于脂肪沉积导致的肝损害指在形成脂肪肝的肝细胞中脂肪的增多,其中所述脂肪肝可能与肝脏的炎症有关或者导致肝脏的炎症。这可导致肝脏的瘢痕和硬化。当瘢痕变得广泛时,称其为硬变。在另一个实施方案中,脂肪堆积在肝脏中,成为肥胖。在另一个实施方案中,脂肪肝还与糖尿病、高甘油三酯血症和过量使用酒精相关。在另一个实施方案中,脂肪肝可随某些疾病如肺结核和营养不良、肥胖的肠旁路手术、体内过量的维生素 A 或使用某些药物如丙戊酸 (商品名 :Depakene/Depakote) 和皮质类固醇 (可的松、泼尼松) 而发生。有时脂肪肝作为妊娠并发症发生。

[0226] 在一个实施方案中,用于治疗个体的方法中,所述个体是人,在另一个实施方案

中,所述个体是男性,或者在另一个实施方案中,所述个体是女性。

[0227] 在另一个实施方案中,本发明提供本发明的 SARM 或含有其的组合物在促进或压制男性个体精子发生中的应用。本发明的一些 SARM 此外还显示促雄活性,因此刺激精子发生。在另一个实施方案中,本发明的 SARM 在个体的性腺中显示拮抗活性,因此可以压制精子发生。在一个实施方案中,因此所述 SARM 可用作避孕药。

[0228] 应理解,本发明的 SARM 的任何应用,包括特别是在关于与肌肉、脂肪、心脏、肝脏、性腺或骨组织有关的疾病或病症的应用中的应用也是本发明的一部分,其中本发明的 SARM 化合物或含有其的组合物的给予有利地改变这些疾病或病症的病程。

[0229] 提供以下的实施例以更全面地例示本发明的优选实施方案。然而,决不应将它们理解为限定本发明的宽保护范围。

[0230] 实施例

[0231] 实施例 1:

[0232] 选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 化合物 III 对祖细胞分化为成骨细胞和破骨细胞的作用

[0233] 材料和方法

[0234] 化学药品

[0235] 化合物 III、THT 和 PTH 以 1nM-1 μ M 的浓度制备。

[0236] 动物

[0237] 四月龄雌性大鼠安乐处死,将动物股骨切除。除去股骨上的任何肌肉和结缔组织,并在含青霉素、链霉素和两性霉素 B 的极限必需培养基 (MEM) 中于冰上储存直至细胞培养。

[0238] 骨髓细胞培养

[0239] 所有的细胞培养材料均购自 Invitrogen (Carlsbad, CA)。首先将股骨在 70% 乙醇中清洗,并用青霉素和链霉素各 5ml 洗涤三次。将股骨两端均折断,骨髓细胞用 15ml 含青霉素、链霉素和两性霉素 B 的 MEM 冲洗入 50ml 锥形管中,并在冰上储存。对所有的股骨进行同一步骤。将骨髓细胞混在一起,并在临床离心机中以 1000rpm 离心 5 分钟。将细胞重悬于不含酚红并补充 10% 活性炭解吸的血清、青霉素、链霉素和两性霉素 B 的 MEM 中。将细胞通过 22g 针以研磨,显微镜下计数,以每孔 150 万细胞接种在 6 孔板中的不含酚红并补充 15% 活性炭解吸的血清、青霉素、链霉素、300ng/ml 两性霉素 B、0.28mM 抗坏血酸和 10mM β - 甘油磷酸的 MEM 中,以向成纤维细胞 / 成骨细胞系分化,并以每孔 250 万细胞接种在 24 孔板中的不含酚红并补充 10% 活性炭解吸的血清、青霉素、链霉素和 300ng/ml 的两性霉素 B 的 MEM 中,以向破骨细胞系分化。第 2 日更换培养基,并用所述激素处理。破骨细胞培养在 50ng RANK 配体和 10ng GM-CSF 存在下进行以诱导破骨细胞生成。对于破骨细胞培养,每隔三日完全更换培养基。对于成骨细胞培养,每隔三日更换一半培养基以留下细胞分泌的生长因子。

[0240] 细胞染色

[0241] 在 12 日结束时,对于成纤维细胞培养物将细胞固定在 10% 缓冲福尔马林中,而对于破骨细胞培养物将细胞固定在 4% 甲醛中。成纤维细胞用于碱性磷酸酶活性染色,如以前所述使用分光光度计在 405nm 下测量 O. D.。破骨细胞用于抗酒石酸酸性磷酸酶活性 (TRAP) 染色,在显微镜下计数具有 2 个或更多个核的细胞,并如以前所述作图。

[0242] 结果

[0243] SARM 是骨髓细胞向成骨细胞和破骨细胞系分化的有力诱导者

[0244] 雄激素对骨具有合成代谢作用,在一些情况下例如前列腺癌的雄激素剥夺治疗以及老年人中缺乏雄激素已清楚地表明雄激素作为骨保护激素的益处。然而,异位雄激素的使用由于其副作用以及由于雄激素转化为雌激素的风险而受到限制。

[0245] 为了确定 SARM 是否能有治疗作用并避免上述的副作用,就选择性雄激素受体调节剂 (SARM) 具有骨保护作用的能力以及更少的副作用方面(如母激素所见到的),对各种选择性雄激素受体调节剂进行评价。就二氢睾酮 (DHT) 和甲状旁腺素 (PTH) 以及 SARM 化合物 III 使大鼠原代骨髓细胞向成骨细胞和破骨细胞系分化的能力方面,对二氢睾酮 (DHT) 和甲状旁腺素 (PTH) 的效力与 SARM 化合物 III 进行比较(图 1 和 2)。在以上所述激素存在或不存在下将大鼠骨髓细胞在培养基中培养 12 日,并就它们向成骨细胞和破骨细胞系分化方面进行评价。

[0246] DHT 和化合物 III 均增加原代骨髓细胞向成骨细胞系的分化,如细胞的碱性磷酸酶 (ALP) 活性测量所示(图 1)。在  $1 \mu M$  浓度下,DHT 和 SARM 诱导相当的 ALP 活性,而在较低浓度  $100 nM$  和  $10 nM$  下,化合物 III 显示比 DHT、PTH 具有更大的诱导,另一骨合成代谢激素仅在较高浓度下而不在较低浓度下诱导 ALP 染色。

[0247] 图 2 表明当细胞在 RANK 配体和 GM-CSF 存在下培养时,TRAP 阳性多核破骨细胞的数量的明显增加。用 DHT 或 SARM 处理的细胞显著抑制 RANK 配体和 GM-CSF 诱导的 TRAP 阳性多核破骨细胞增殖。PTH 在较高浓度下抑制诱导,然而在较低浓度下,PTH 却增加了 TRAP 阳性破骨细胞的数量。在所有评价的剂量下,雌二醇均抑制破骨细胞生成。

[0248] 实施例 2:

[0249] SARM 单独以及与抗再吸收剂阿仑膦酸盐联合的骨作用

[0250] 材料和方法

[0251] 60 只 雌 性、未 孕、完 整 的 23 周 龄 Sprague-Dawley 大 鼠 从 Charles River Laboratories (Wilmington, MA) 获得。每只笼子饲养 2-3 只动物,并适应 12-h 光照 / 黑暗周期。自由获得食物 (7012C LM-485 鼠 / 大鼠消毒饮食, HarlanTeklad, Madison, WI) 和水。该项研究的动物协议书获田纳西州立大学的 Institutional Animal Care and Use Committee 审查和批准。

[0252] 假手术或卵巢切除术在第 0 日进行。该研究由以下的六个处理组组成:(1) 完整 + 载体, (2) 完整 + 化合物 III, (3) OVX+ 载体, (4) OVX+ 化合物 III, (5) OVX+ 阿仑膦酸盐, (6) OVX+ 阿仑膦酸盐 + 化合物 III。DMSO:PEG300 (10:90) 载体组在第 1 日开始每日经管饲给予剂量 (200L)。在该研究的第 45 日处死动物。取出股骨,清除软组织,并在盐水浸泡的纱布中于  $-20^{\circ}C$  下储存直至分析。在研究期间有 9 只动物死亡。这些死亡归因于卵巢切除术引起的并发症以及在口服给药中的技术失误(即给药溶液递送至肺中)。剂量组在表 1 中列出。

[0253]

组	性腺状况	处理	剂量	动物/组
1	完整	载体	N/A	9
2	完整	化合物 III	3 mg/日	9
3	OVX	载体	N/A	7
4	OVX	化合物 III	3 mg/日	8
5	OVX	阿仑膦酸盐	1 mg/日	10
		阿仑膦酸盐	+1 mg/日 +3	
6	OVX	化合物 III	mg/日	8

[0254] 表 1、处理组

[0255] 将左股骨送往 SkeleTech Inc. (Bothell, WA) 用于生物力学强度 (三点弯曲法) 和 pQCT 分析。Stratec XCT RM 和相关软件 (Stratec MedizintechnikGmbH, Pforzheim, Germany. Software version 5.40C) 用于 pQCT 分析。在股骨中段和远端区域都进行分析。中段分析在股骨长度的 50% 处的区域进行。远端分析在从远端末端开始的股骨长度的 20% 处的区域进行。使用垂直于股骨长轴的 0.5mm 的薄片用于分析。总骨矿含量、总骨面积、总骨矿密度、皮质骨矿含量、皮质骨面积、皮质骨矿密度、皮质厚度、骨膜周长 (环状面) 和骨内膜周长在股骨中段进行测定。在股骨远端测定总骨矿含量、总骨面积、总骨矿密度、小梁骨矿含量、小梁骨面积和小梁骨矿密度。pQCT 分析后, 股骨强度通过三点弯曲测试进行测定。用电子测径器测量股骨中段中点的矢径 (APD) (单位 :mm)。将股骨置于 Instron Mechanical Testing Machine (Instron 4465 已翻新为 5500) (Canton, MA) 中的三点弯曲装置下方的支柱上, 使股骨前面朝下。下方支柱间的长度 (L) 设定为 14mm。使上方负载的器件对准股骨中段的中心。施用恒定的变位速率 6mm/min 直至股骨折断。力学测试仪直接测量最大负载 ( $F_u$ ) (单位 :N), 劲度 (S) (单位 :N/mm) 和吸收能 (W) (单位 :mJ)。中轴区惯性矩 (I) (单位 :mm<sup>4</sup>) 通过股骨中段 pQCT 分析中的软件进行计算。应力 ( $\sigma$ ) (单位 :N/mm<sup>2</sup>), 弹性模量 (E) (单位 :Mpa) 和强度 (T) (单位 :mJ/m<sup>3</sup>) 通过下述的公式进行计算: 应力 :  $\sigma = (F_u * L * (a/2)) / (4 * L)$ ; 弹性模量 :  $E = S * L^3 / (48 * I)$ ; 和强度 :  $T = 3 * W * (APD/2)^2 / (L * I)$ 。

[0256] 统计学分析通过 Student's T 检验进行。认为 P- 值小于 0.05 时有统计学显著差异。

[0257] 结果 :

[0258] 股骨最大负载通过股骨的 3- 点弯曲法测定。结果显示在图 3 中。在完整载体 (210N) 对照组和 OVX 载体 (212N) 对照组之间没有观察到差异。我们观察到化合物 III 处理组分别与完整组和 OVX 组相比具有最大负载增至 224 和 233 牛顿的趋势。阿仑膦酸盐 (213N) 和阿仑膦酸盐 + 化合物 III (207N) 组与对照组相比没有差异。

[0259] 通过 pQCT 分析远端股骨的小梁骨矿密度。结果显示在图 4 中。我们观察到 OVX 后显著的小梁骨损失。在完整载体对照组和 OVX 载体对照组中, 小梁骨密度分别从 379 降至 215mg/cm<sup>3</sup>。在用化合物 III 处理的完整动物中, 我们观察到小梁骨密度轻微增加达到 398mg/cm<sup>3</sup>。在用化合物 III 处理的 OVX 动物中, 我们观察到相对于 OVX 载体对照组显著增

至 406mg/cm<sup>3</sup>。阿仑膦酸盐处理的小梁骨密度增至 480mg/cm<sup>3</sup>。阿仑膦酸盐和化合物 III 的联合治疗显示相加效用,使小梁骨密度增至 552mg/cm<sup>3</sup>。

[0260] 实施例 3 :

[0261] 在完整和 ORX 大鼠中的促雄活性 & 合成代谢活性

[0262] 材料和方法

[0263] 重 约 200g 的 雄 性 Spargue-Dawley 大 鼠 购 自 Harlan Bioproducts forScience (Indianapolis, IN)。将动物保持 12 小时光照 / 黑暗周期,并可以自由获得食物 (7012C LM-485 小鼠 / 大鼠消毒饮食, Harlan Teklad, Madison, WI) 和水。动物协议书获田纳西州立大学的 Institutional Animal Care and UseCommittee 审查和批准。评价化合物 III 在完整动物中的合成代谢和促雄活性,另外还评价在急性睾丸切除术 (ORX) 动物中的剂量反应。还评价了化合物 III 在慢性 (9 日) ORX 大鼠中的再生作用。

[0264] 将所述化合物称重并溶解在 10% 用 PEG 300 (Acros Organics, NJ) 稀释的 DMSO (Fisher) 中,用于制备合适的剂量浓度。每个笼子中饲养 2-3 只动物。将完整和 ORX 动物随机分配成 7 组,每组由 4-5 只动物组成。对照组 (完整和 ORX) 每日给予载体。I 经管饲将化合物 III 以剂量 0.01、0.03、0.1、0.3、0.75 和 1mg/ 日给予完整和 ORX 组。

[0265] 将阉割动物 (在该研究的第一日) 随机分成 0.01、0.03、0.1、0.3、0.75 和 1mg/ 日剂量组 (4-5 个动物 / 组),用于剂量反应评价。ORX 后 9 日开始给药,经管饲每日给药 14 日。14 日给药方案后将动物麻醉 (氯胺酮 / 二甲拉嗪 (xyalzine), 87:13mg/kg) 处死,并记录体重。此外,取出前列腺腹叶、精囊和肛提肌,单独称重,根据体重进行标准化,以完整对照组的百分比表示。使用 Student's T 检验比较单独的剂量组和完整对照组。P 值 <0.05 先验定义为显著。作为促雄活性的量度,对前列腺腹叶和精囊重量进行评价,而肛提肌重量作为评价合成代谢的量度。从腹主动脉收集血液,离心,在测量血清激素水平之前将血清冻存在 -80°C 下。血清黄体生成素 (LH) 和促卵泡激素 (FSH) 浓度由弗吉利亚大学 Center for Research in Reproduction Ligand Assayand Analysis Core (NICHD (SCCPRR) Grant U54-HD28934) 测定。

[0266] 结果 :

[0267] 给予剂量 0.01、0.03、0.1、0.3、0.75 和 1mg/ 日后,化合物 III 处理后的前列腺重量分别是完整对照组的 111%±21%、88%±15%、77%±17%、71%±16%、71%±10% 和 87%±13% (图 5)。类似地,给予剂量 0.01、0.03、0.1、0.3、0.75 和 1mg/ 日后,精囊重量分别降为完整对照组的 94%±9%、77%±11%、80%±9%、73%±12%、77%±10% 和 88%±14%。不过在所有剂量组中当与完整对照相比时,观察到假手术动物的肛提肌重量显著增加。相应于 0.01、0.03、0.1、0.3、0.75 和 1mg/ 日剂量组,肛提肌重量分别是完整对照的 120%±12%、116%±7%、128%±7%、134%±7%、125%±9% 和 146%±17%。结果在图 5 中以图表给出。

[0268] 睾丸切除后化合物 III 部分保持前列腺重量。在载体处理的 ORX 对照中前列腺重量降至完整对照的 5%±1%。在剂量为 0.01、0.03、0.1、0.3、0.75 和 1.0mg/ 日时,化合物 III 分别保持前列腺重量为完整对照的 8%±2%、20%±5%、51%±19%、56%±9%、80%±28% 和 74%±12.5%。在阉割对照中,精囊重量降至完整对照组的 13%±2%。在 ORX 动物中化合物 III 部分保持精囊重量。给予 0.01、0.03、0.1、0.3、0.75 和 1.0mg/ 日剂量后,药物处理的动物的精囊重量分别为完整对照的 12%±4%、17%±5%、35%±10%、61%±15%、70%±14% 和

80%±6%。在 ORX 对照中, 肛提肌重量降至完整对照组的 55%±7%。在化合物 III 处理的动物的肛提肌中, 我们观察到合成代谢作用。化合物 III 在剂量 >0.1mg/ 日时完全保持肛提肌重量。与在完整对照中观察到的相比, 剂量 >0.1mg/ 日导致肛提肌重量显著增加。对于 0.01、0.03、0.1、0.3、0.75 和 1.0mg/ 日剂量组, 以完整对照组的百分比计, 肛提肌重量为 59%±6%、85%±9%、112%±10%、122%±16%、127%±12% 和 129.66%±2%。结果在图 6 中以图表给出。在每个组织的  $E_{max}$  和  $ED_{50}$  值通过 WinNonlin® 中的非线性回归分析进行确定, 并在图 7 中给出。前列腺、精囊和肛提肌的  $E_{max}$  值分别是 83%±25%、85%±11% 和 131%±2%。前列腺、精囊和肛提肌的  $ED_{50}$  分别是 0.09±0.07、0.17±0.05 和 0.02±0.01mg/ 日。

#### [0269] 血清激素分析

[0270] 动物的血清 LH 和 FSH 数据在表 1 中给出。完整和阉割动物中 LH 均以剂量依赖性方式降低。给予剂量 >0.1mg/ 日后, LH 水平低于定量限 (0.07mg/ 日)。ORX 动物中 0.1mg/ 日剂量使 LH 水平回到完整对照组中所见水平。对于 FSH 也观察到相似的作用。在完整动物中, 0.75 和 1mg/ 日剂量观察到 FSH 水平显著降低。在 ORX 动物中, 观察到 FSH 水平剂量依赖性降低。在 ORX 动物中, 化合物 III 的剂量 >0.1mg/ 日使 FSH 水平回到完整对照水平。

#### [0271]

化合物 III (mg/日)	黄体生成素		促卵泡激素	
	完整 (ng/ml)	ORX (ng/ml)	完整 (ng/ml)	ORX (ng/ml)
载体	0.281±0.126 <sup>b</sup>	9.66±1.13 <sup>a</sup>	6.40±1.58 <sup>b</sup>	43.45±4.97 <sup>a</sup>
0.01	0.195±0.106 <sup>b</sup>	8.45±2.44 <sup>a</sup>	5.81±0.31 <sup>b</sup>	36.23±7.75 <sup>a</sup>
0.03	0.176±0.092 <sup>b</sup>	4.71±1.72 <sup>a,b</sup>	5.74±0.78 <sup>b</sup>	40.15±3.33 <sup>a</sup>
0.1	0.177±0.058 <sup>b</sup>	0.778±0.479 <sup>a</sup>	6.60±1.06 <sup>b</sup>	20.69±3.52 <sup>a,b</sup>
0.3	<LOQ	<LOQ	5.32±1.80 <sup>a,b</sup>	8.73±2.25 <sup>b</sup>
0.75	<LOQ	<LOQ	4.30±0.62 <sup>a,b</sup>	7.19±1.11 <sup>b</sup>
1	<LOQ	<LOQ	4.38±0.42 <sup>a,b</sup>	6.33±0.70 <sup>b</sup>

[0272] 表 1. Arm1 和 Arm2 动物的血清 LH 和 FSH 水平。<sup>a</sup>P<0.05 vs. 完整对照。<sup>b</sup>p<0.05 vs. ORX 对照。

#### [0273] 延迟给药后的促雄活性 & 合成代谢活性

[0274] 在 ORX 动物中, 化合物 III 部分恢复前列腺和精囊重量。对于 0.01、0.03、0.1、0.3、0.75 和 1.0mg/ 日剂量组, 前列腺分别恢复至完整对照的 9%±3%、11%±3%、23%±5%、50%±13%、62%±12% 和 71%±5%, 而精囊恢复完整对照的 7%±1%、9%±1%、23%±8%、49%±5%、67%±12% 和 67%±11%。化合物 III 在剂量 >0.1mg/ 日时, 完全恢复肛提肌重量。相应于剂量 0.01、0.03、0.1、0.3、0.75 和 1.0mg/ 日, 肛提肌重量分别恢复至 56%±7%、82%±9%、103%±11%、113%±11%、121%±7% 和 120%±7%。结果在图 8 中以图表给出。每个组织的  $E_{max}$  和  $ED_{50}$  值通过 WinNonlin® 中的非线性回归分析进行确定, 并在图 9 中给出。前列腺、精囊和肛提肌的  $E_{max}$  值分别是 75%±8%、73%±3% 和 126%±4%。前列腺、精囊和肛提肌

的 ED<sub>50</sub> 分别是 0.22±0.05、0.21±0.02 和 0.013±0.01mg/ 日。

[0275] 实施例 4：

[0276] 新型口服合成代谢 SARM 化合物 III 的药代动力学特征：

[0277] 健康男性志愿者中的首次分析

[0278] 材料和方法

[0279] 以随机双盲研究设计对最多一组 12 名健康男性志愿者以每个剂量水平 (9 个活性, 3 个安慰剂) 进行给药。招募 8 组 (年龄 18–45 岁), 每组接收一次单个口服剂量, 所述剂量相当于在溶液中的 1、3、10、30 和 100mg 化合物 III (或等体积的 PEG 300 安慰剂) 或者在试验胶囊中的 3 或 30mg 化合物 III。以 30mg 固体口服制剂的形式研究了微粉化 (即粒径减小) 对化合物 III 的药代动力学的影响。用于母药药代动力学评价的样品在给药后收集达 72 小时。

[0280] 结果

[0281] 剂量为 1、3、10、30 和 100mg 的于 PEG300 基溶液中的化合物 III 快速从胃肠道吸收。所有的剂量水平均导致直到最后一个收集时间点 (72 小时) 均可计量的化合物 III 血浆浓度 (图 10–12)。化合物 III 的接触 (C<sub>max</sub> 和 AUC) 随剂量增加而增加, 且对于溶液而言在剂量 1–100mg 范围内成线性。对于于溶液中的化合物 III, 在 0.8 和 2.3 小时间 (中间值 = 1.0 小时) 获得 T<sub>max</sub>, 而给予固体口服制剂后在 3.2 和 3.9 小时间获得 T<sub>max</sub> (图 13 和 14)。对于 1–100mg 溶液和 3mg 胶囊, 终末消除半衰期为 19 至 22 小时 (中间值 = 20 小时), 对于 30mg 微粉化和非微粉化胶囊, 增至 27 和 30 小时, 但没有显著性 (p>0.1)。口服清除率与半衰期反向相关, 与其它剂型和剂量相比, 30mg 非微粉化胶囊表现最长半衰期和最小清除率。3mg 非微粉化胶囊和溶液具有相等的生物利用度, 但在较高剂量 (30mg) 微粉化改善口服生物利用度 (p<0.5) (图 12)。如药物消除相中的连续的第二峰所表明的, 经肝胆系统的肠肝循环在母药的重新分配中起重要作用是可能的。

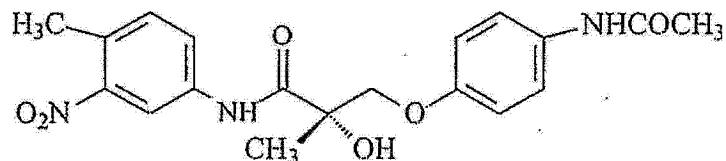
[0282] 实施例 5

[0283] SARM 的合成代谢和促雄活性

[0284] 材料 : 根据美国专利申请公开 2004/0014975A1 中描述的方法合成 SARM。Alzet 渗透泵 (2002 型) 购自 Alza Corp. (Palo Alto, CA)。

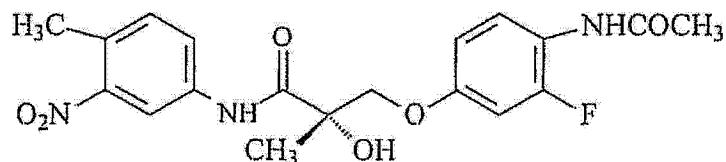
[0285] 测试的 SARM 将包括如下 :

[0286]



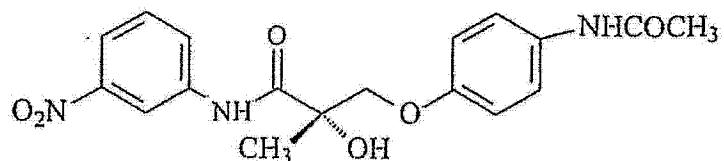
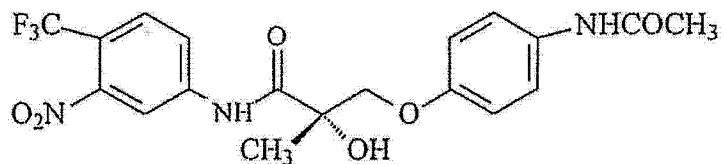
[0287] 和

[0288]

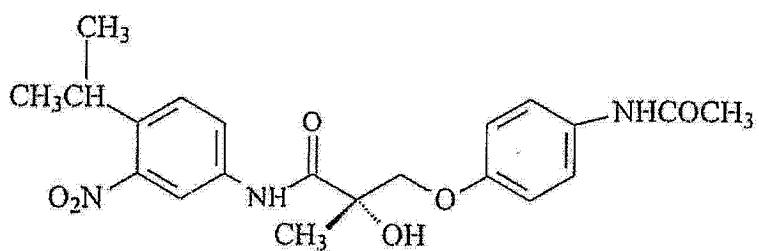


[0289] 它们的活性与下述化合物的活性比较 :

[0290]



和



[0291] 研究设计:将未成熟的重90-100mg的Sprague-Dawley大鼠随机分组,每组至少5只动物。在开始药物处理前的一日,将动物单个从笼子中取出,称重并通过腹膜内给予氯胺酮/二甲拉嗪(87/13mg/kg;约1mL/kg)麻醉。当适宜的麻醉(即对掐脚趾没有反应)时,为确认的目的将动物的耳朵予以标记。然后将动物放置在无菌垫上,用聚维酮碘和70%乙醇清洗其腹部和阴囊。经由阴囊中线切开取出睾丸,无菌缝合用于结扎睾丸上部组织,然后手术摘除每个睾丸。用无菌不锈钢伤口夹关闭手术伤口部位,并用聚维酮碘清洗该部位。让动物在无菌垫上苏醒(直至能够站立),然后将它们放回笼中。

[0292] 20 小时后,用氯胺酮 / 二甲拉嗪对动物进行再麻醉,并将含有 SARM 化合物的 Alzet 渗透泵(2002 型)经皮下放置在肩胛区。渗透泵含有合适的溶于聚乙二醇 300(PEG 300) 中的药物(如实施例 3 所述)。在植入前一日用合适的溶液填充渗透泵。每日监控动物对药物处理的急性毒性症状(如嗜睡、皮毛粗糙)。

[0293] 药物处理 14 日后,用氯胺酮 / 二甲拉嗪麻醉动物。通过在麻醉下放血处死动物。通过腹主动脉静脉穿刺收集血样,并进行全血样细胞分析。将一部分血样放置在分离管中,以 12000g 离心 1 分钟。除去血浆层并在 -20℃ 下冻存。取出前列腺腹叶、精囊、肛提肌、肝脏、肾脏、脾、肺和心脏,清除其它组织,称重并放置在含有 10% 中性缓冲福尔马林的小瓶中。防腐组织用于组织病理学分析。

[0294] 为数据分析,所有器官的重量以体重进行标准化,通过单因素 ANOVA 进行统计学显著性差异分析。前列腺和精囊的重量作为评价促雄活性的指数,而肛提肌重量用于评价合成代谢活性。

[0295] 以增加剂量的丙酸睾酮 (TP) 用作合成代谢和促雄作用的阳性对照组。因而可将特定化合物的作用与 TP 进行比较。

[0296] 预期在阉割、载体处理的大鼠中前列腺、精囊和肛提肌的重量因内源性雄激素产生的切断而显著降低。预期丙酸睾酮、促雄和合成代谢类固醇的外源给予将以剂量依赖性

方式增加阉割大鼠前列腺、精囊和肛提肌的重量。将比较性地评价 SARM 对阉割动物前列腺、精囊和肛提肌的重量的影响。在增加前列腺和精囊的重量方面显示较低效能和固有活性,而在增加肛提肌的重量方面显示较高效能和固有活性的化合物,将被认为是促雄性弱,但具有合成代谢活性,代表将用于治疗例如前列腺癌或者用于治疗与前列腺癌目前治疗如雄激素剥夺治疗相关的副作用的化合物。

[0297] 实施例 6

[0298] SARM 对胆固醇的水平的降低

[0299] 材料和方法

[0300] 将 100 只 Spargue Dawley 大鼠 (50 只雄性和 50 只雌性) 分成 5 组 (每组每种性别 n=10), 其代表只有载体 (PEG 300:40% CavaSol® [75/25(v/v)]) 组以及化合物 III 的四个剂量组。将动物根据它们最近的体重以 0、3、10、30 或 100mg/kg 的剂量通过管饲每日一次给予化合物 III。在研究期间,大鼠随意饮水和 Harlan Taklad Rodent Chow 标准实验室饮食。连续给药 28 日后,将动物禁食过夜,收集血液样品,并处理以得到血清。使用自动实验室测定方法测定血清总胆固醇水平。

[0301] 结果

[0302] 在只有载体组 (0mg/kg) 中的雄性和雌性大鼠的血清胆固醇值分别为 92±13.5 和 102±13mg/L。认为这些值在测试实验室的正常历史范围内。化合物 III 的每日口服剂量为 3mg/kg 或更高时在雄性和雌性大鼠中均引起总胆固醇水平显著降低。在 3mg/kg 时,与载体对照动物相比,注意到总胆固醇降低约 30%,其中雄性和雌性分别为 63±17.4 和 74±14.2mg/L。虽然注意到在最高剂量组 (100mg/kg/日) 有轻微更大的作用,但总体而言,在 Spargue Dawley 大鼠中关于总胆固醇水平的减少没有观察到剂量反应关系。该结果在图 15 中以图表形式给出。

[0303] 将评价 SARM 在引起急性毒性中的作用,通过诊断血液学测试和对接受治疗的动物视觉检查进行测量,将如以上实施例 4 中所述的压制黄体生成素 (LH) 或促卵泡激素 (FSH)。

[0304] 尽管本文已经例示和描述了本发明的某些特征,但是对本领域技术人员将发生许多修改、替代、变化以及等同替代。因此应理解,所附的权利要求意在涵盖所有落入本发明的实质精神内的修改和变化。

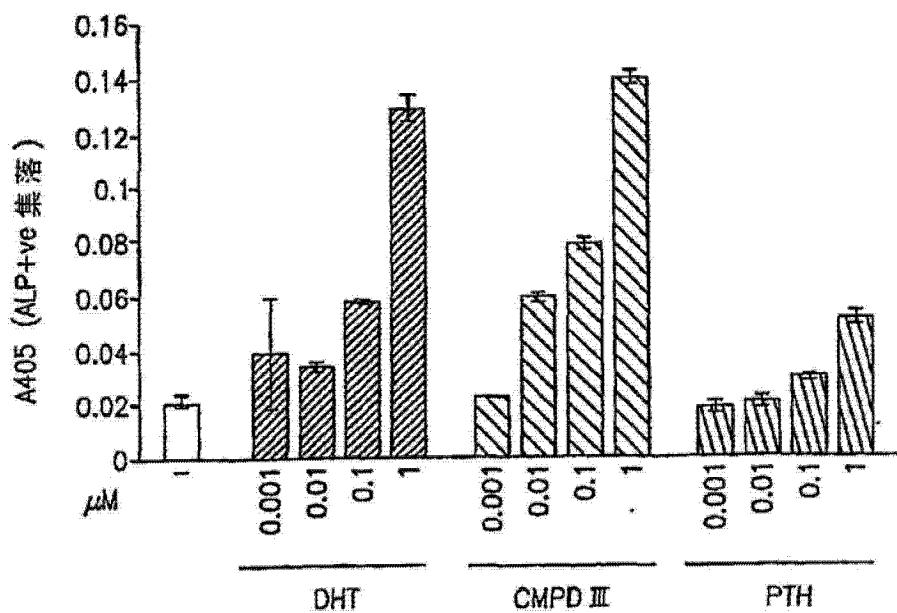


图 1

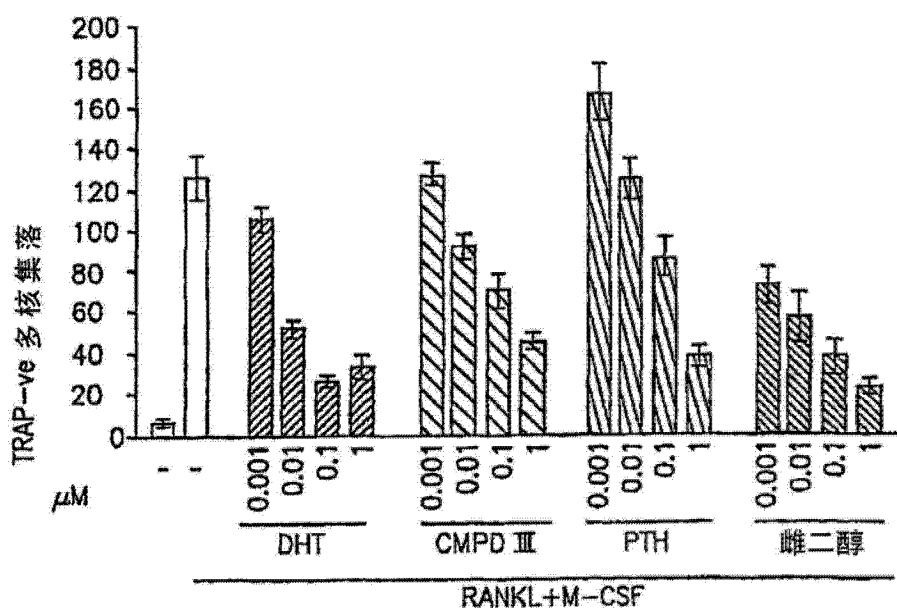
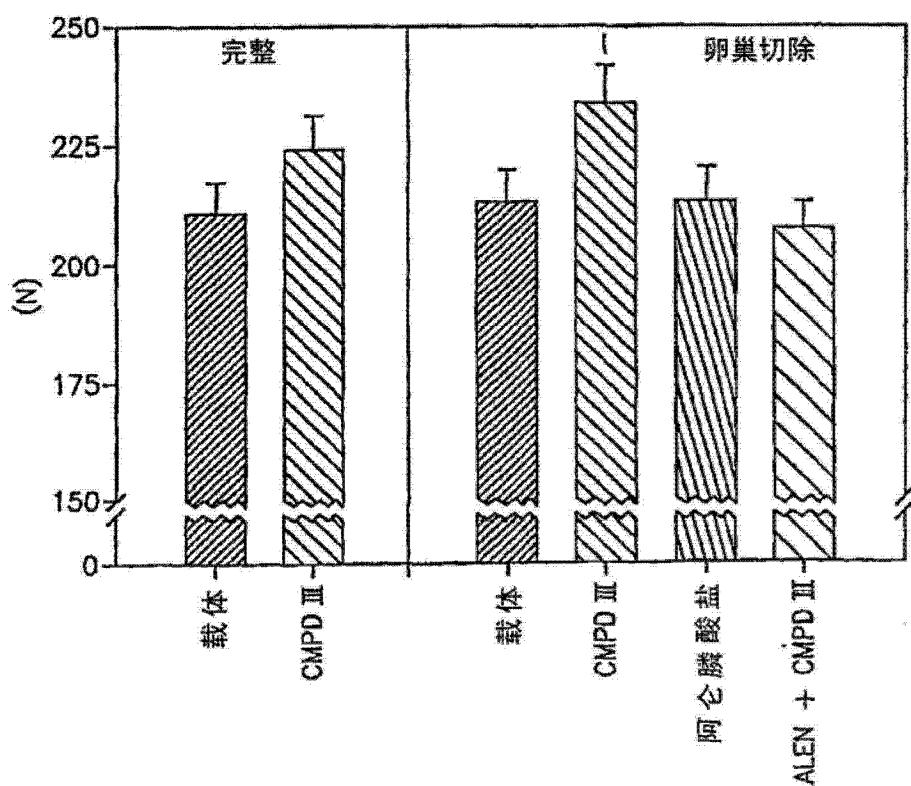
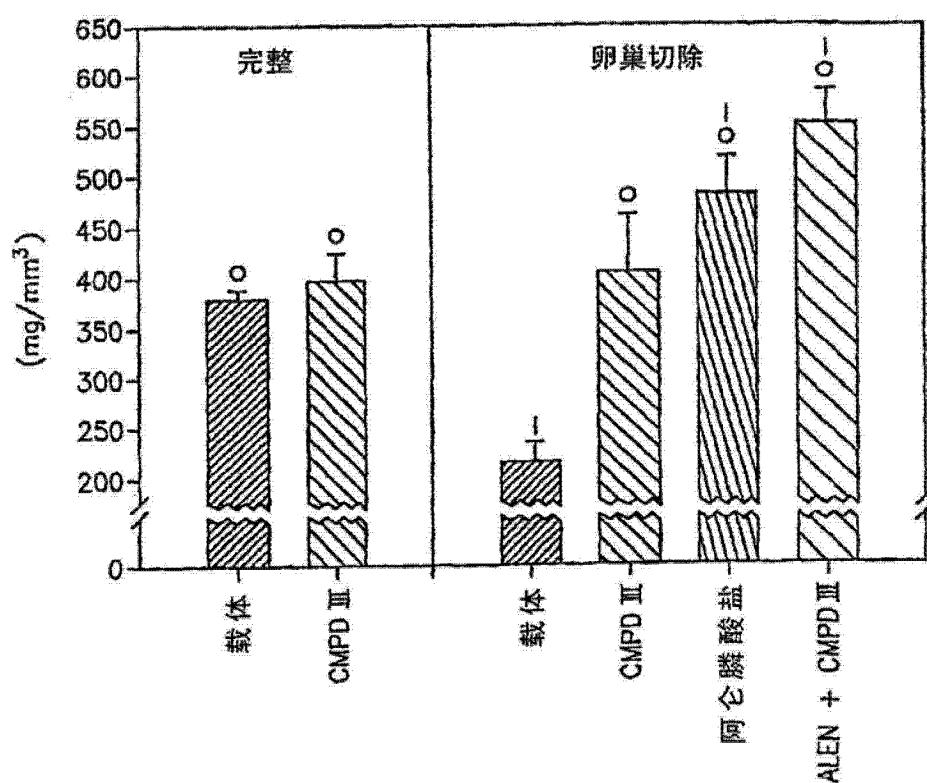


图 2



$^{\prime}P < 0.05$  vs. 完整载体对照

图 3



<sup>1</sup>P<0.05vs. 完整载体对照

<sup>2</sup>P<0.05vs. OVX 载体对照

图 4

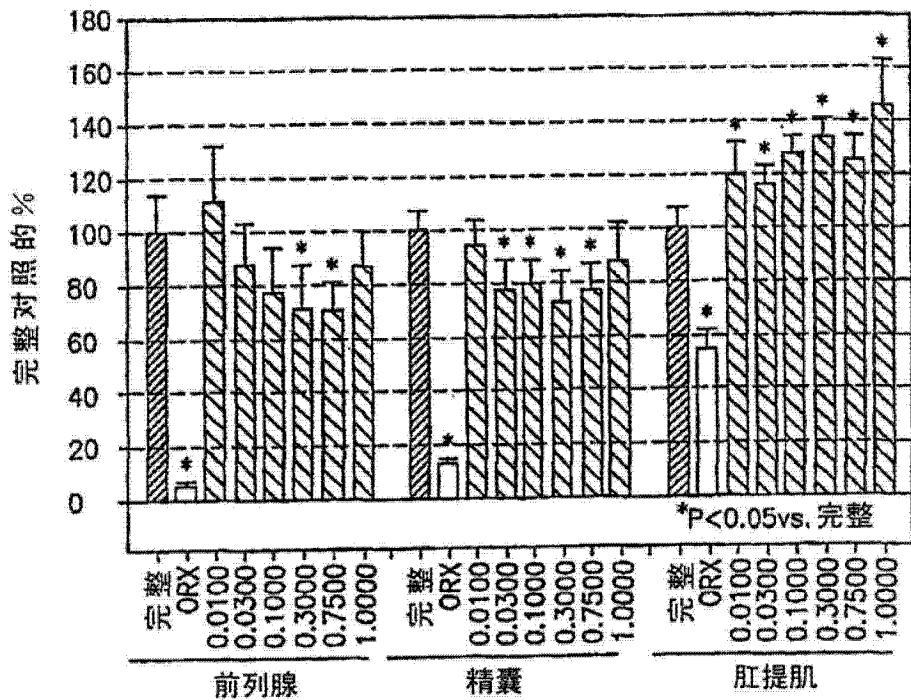


图 5

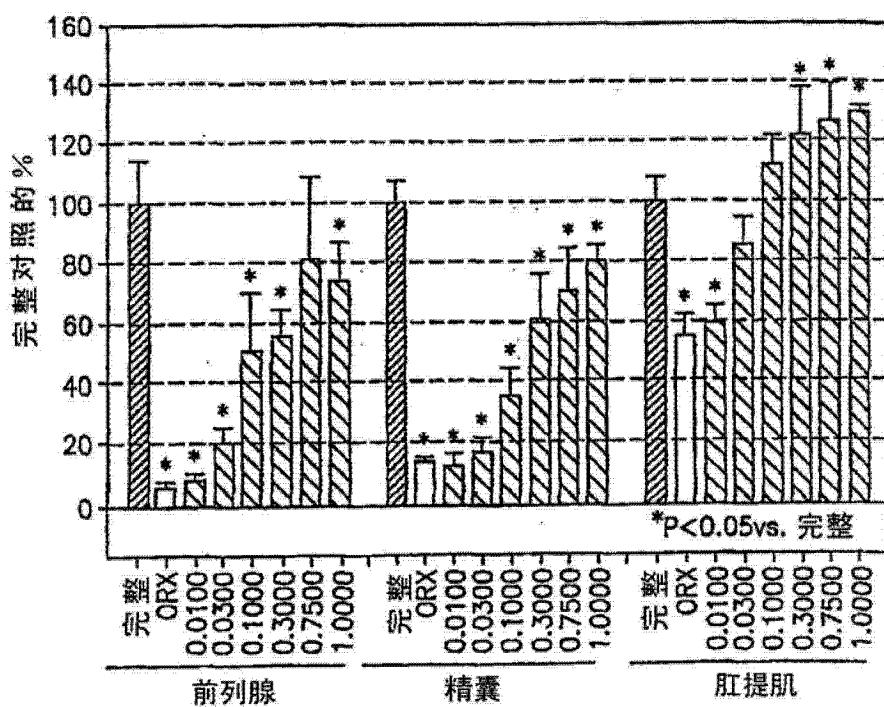


图 6

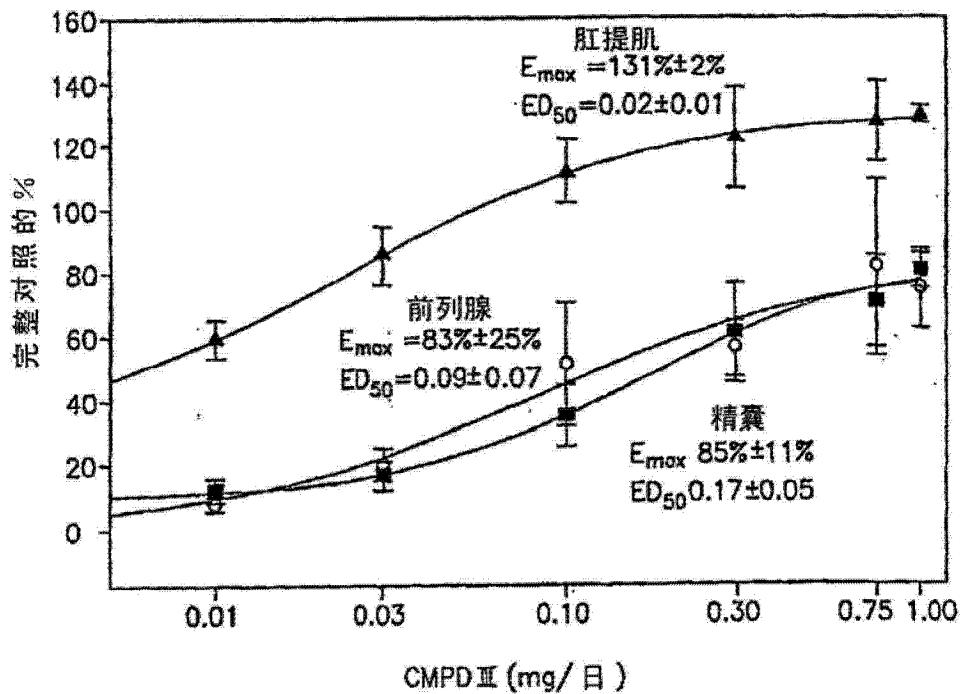


图 7

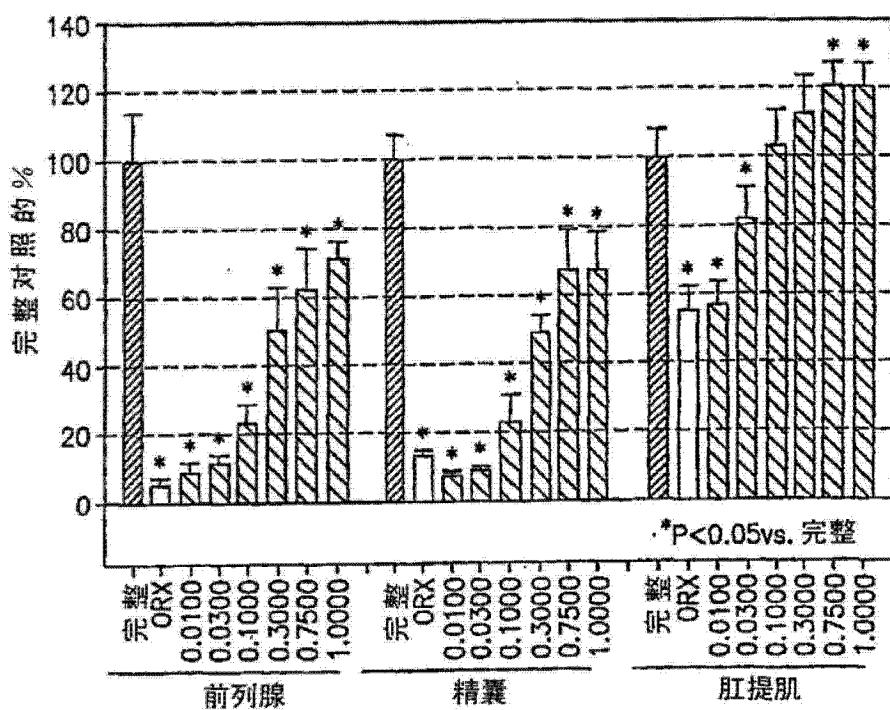


图 8

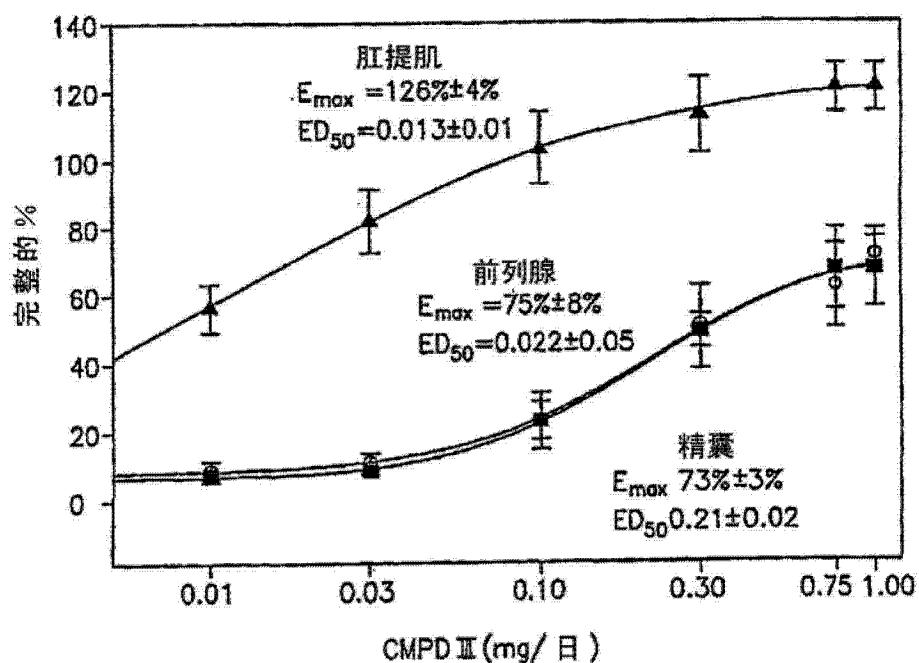


图 9

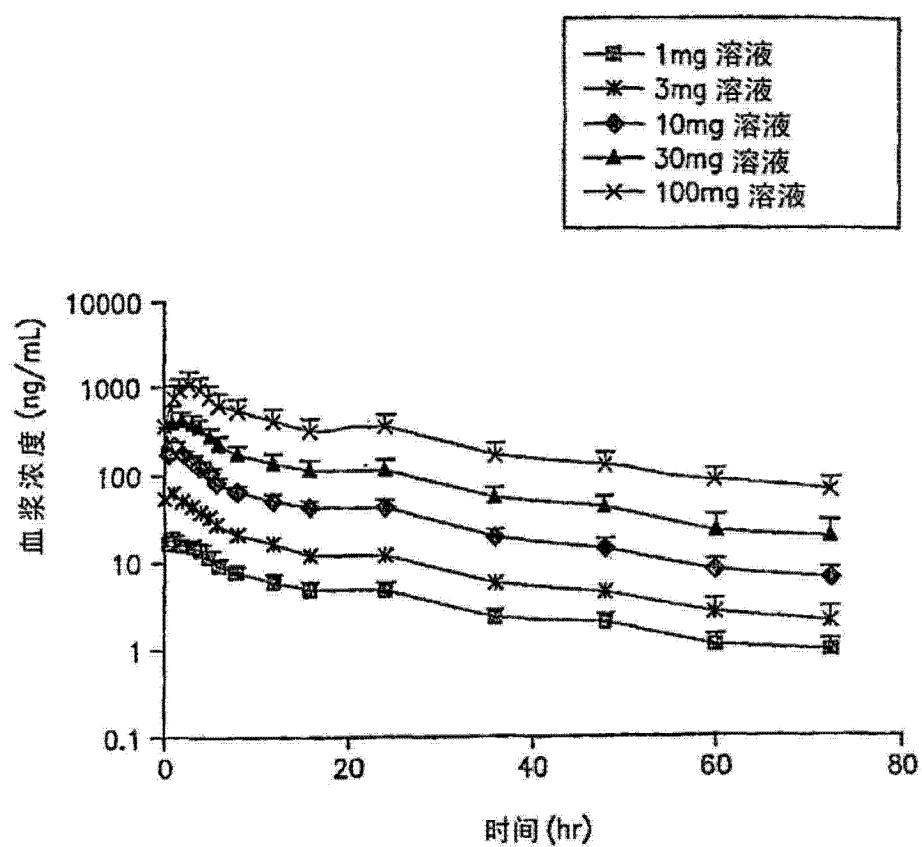


图 10

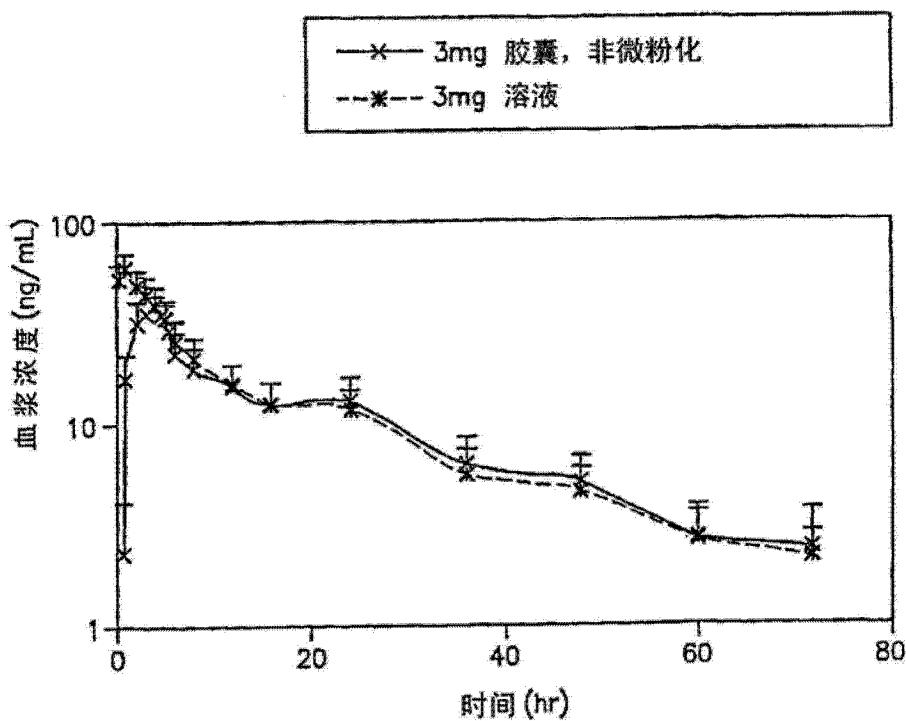


图 11

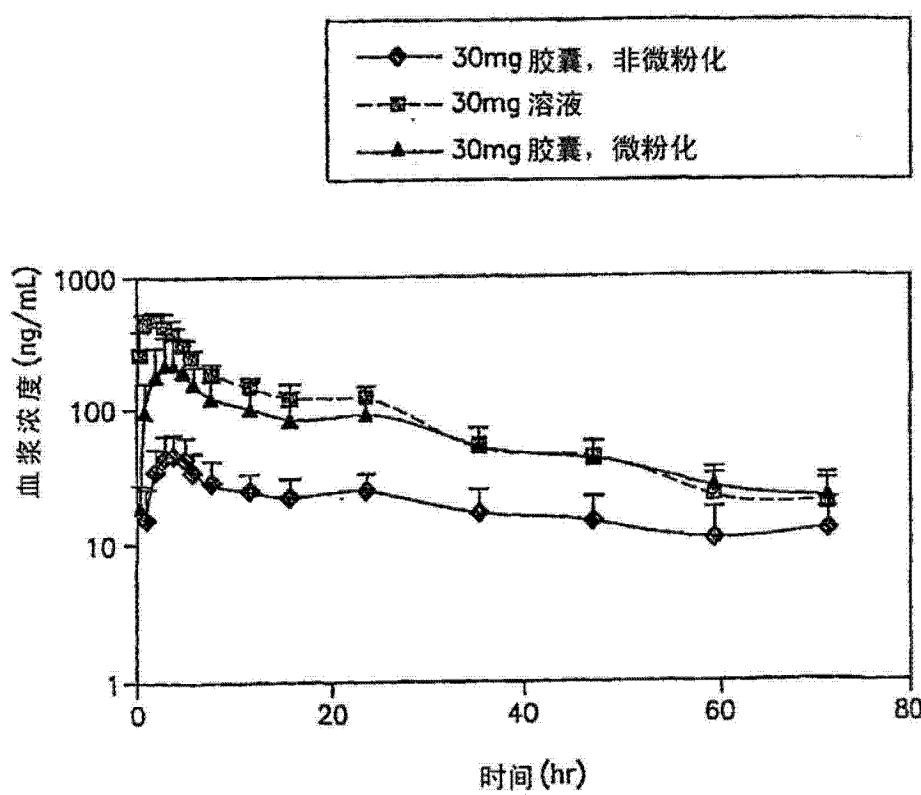


图 12

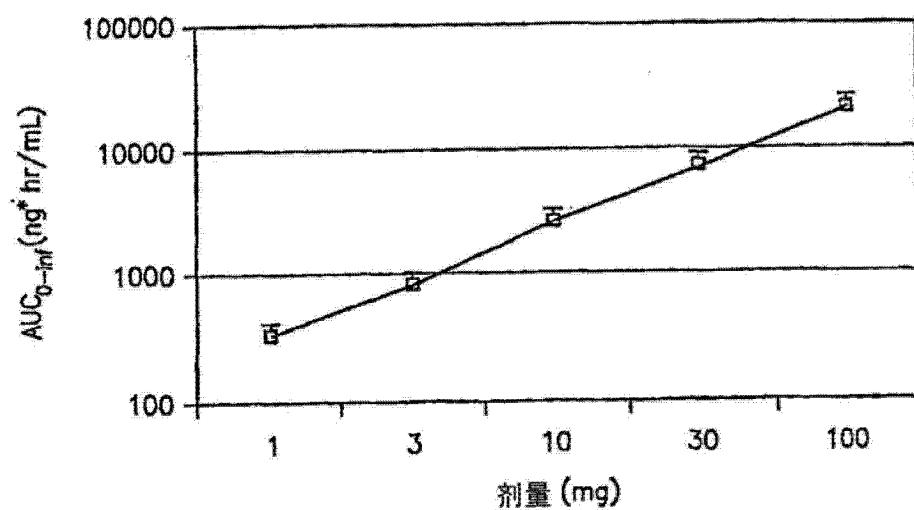


图 13

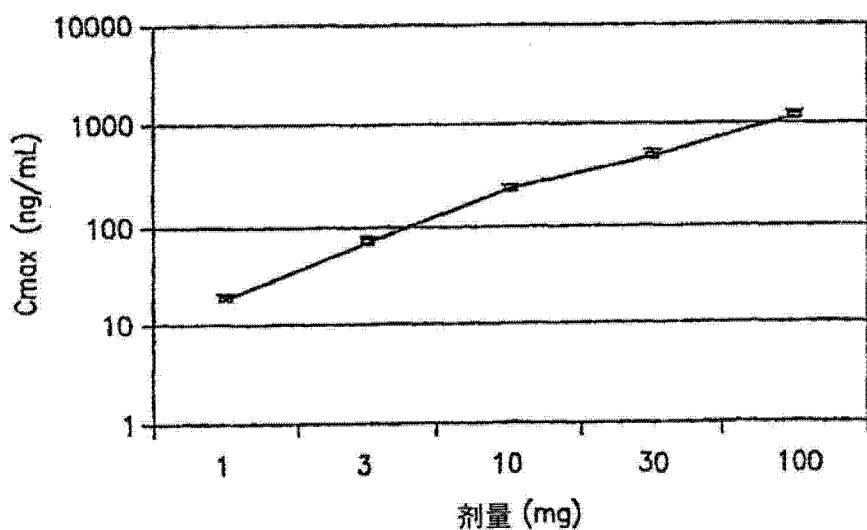


图 14

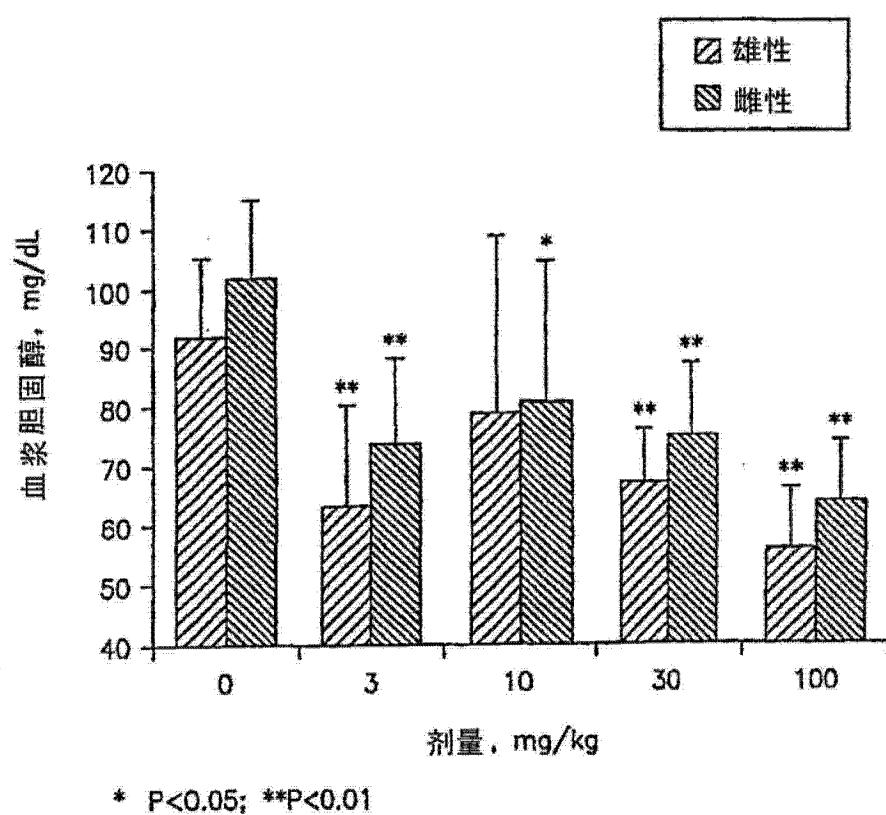


图 15