



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년01월25일
 (11) 등록번호 10-1107031
 (24) 등록일자 2012년01월11일

(51) Int. Cl.
 C07C 235/38 (2006.01) C07C 233/07 (2006.01)
 A61K 31/167 (2006.01) A61P 5/26 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2010-7029192(분할)
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2003년10월14일
 심사청구일자 2010년12월24일
 (85) 번역문제출일자 2010년12월24일
 (65) 공개번호 10-2011-0004489
 (43) 공개일자 2011년01월13일
 (62) 원출원 특허 10-2007-7010374
 원출원일자(국제출원일자) 2003년10월14일
 심사청구일자 2008년10월07일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2003/032507
 (87) 국제공개번호 WO 2004/035736
 국제공개일자 2004년04월29일
 (30) 우선권주장
 10/270,732 2002년10월16일 미국(US)
 10/371,213 2003년02월24일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 DE9217131 A
 EP1118811 A

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

전체 청구항 수 : 총 10 항

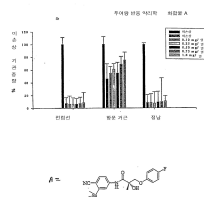
심사관 : 강영진

(54) 할로겐화된 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 및 그의 사용방법

(57) 요약

본 발명은 안드로겐 수용체 표적 약제(ARTA)를 제공한다. 상기 약제는 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARM)인 새로운 서브클래스의 화합물을 정의한다. 일부 SARM 화합물은 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 리간드의 예기치 않은 안드로겐 활성 및 동화 활성을 가지는 것으로 밝혀졌다. 다른 SARM 화합물은 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 리간드의 예기치 않은 항안드로겐 활성을 가지는 것으로 밝혀졌다. 상기 SARM 화합물은, 단독으로 또는 조성물로서, a) 남성 피임; b) 다양한 호르몬 관련 증상, 예컨대, 피곤함, 우울증, 감소된 성욕, 성적 장애, 발기 부전, 성선기능저하증(hypogonadism), 골다공증, 체모 손실, 빈혈, 비만, 사르코페니아(sarcopenia), 골다공증, 전립선비대증, 감정 및 인지 변화, 및 전립선암과 같은, 나이든 남성에서 안드로겐 감소(ADAM:Androgen Decline in Aging Male)와 관련된 증상들의 치료; c) 성적 장애, 감소된 성욕, 성선기능저하증, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인지 및 감정 변화, 우울증, 빈혈, 체모 손실, 비만, 자궁내막증(endometriosis), 유방암, 자궁암 및 난소암과 같은, 여성에서 안드로겐 감소(ADIF:Androgen Decline In Female)와 관련된 증상들의 치료; d) 급성 및/또는 만성 근육소모증의 치료 및/또는 예방; e) 안구건조증(dry eye)의 예방 및/또는 치료; f) 경구 안드로겐 대체 요법; g) 전립선암 발병 감소, 정지 또는 감퇴 야기; 및/또는 h) 암 세포 내 세포사멸 유도에 유용하다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

인 동후아

미국 06320 코네티컷주 뉴 런던 아파트먼트 25업
호손 드라이브 175

혜 알리

미국 25901 사우스캐롤라이나주 플로렌스 테크놀로
지 플레이스 101

스테인너 미첼 에스.

미국 38138 테네시주 쥘먼타운 실버 바크 드라이브
8894

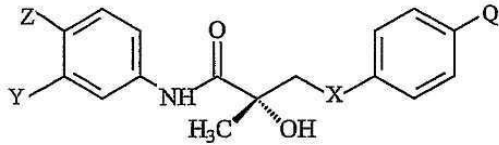
베베르카 카렌 에이.

미국 38018 테네시주 코르도바 페더윈드 코브
에스. 669

특허청구의 범위

청구항 1

하기 식 IIa의 구조로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARM) 화합물을 포함하는, 나이트 남성에서 안드로겐 감소(ADAM)와 관련된 증상 치료용 약제학적 조성물:



IIa

상기 식에서

X는 O 이고;

Z는 NO₂ 또는 CN이고;

Y는 CF₃, I, Br 또는 Cl이고;

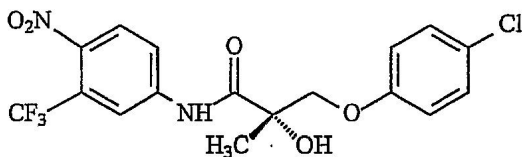
Q는 F, Cl, Br 또는 I이다;

단, Q가 F인 경우, Z는 NO₂가 아니며,

상기 나이트 남성에서 안드로겐 감소(ADAM)와 관련된 증상은 성적 장애, 성욕 감소, 발기장애, 성선기능저하증, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인지 및 감정 변화, 우울증, 빈혈, 체모 손실, 비만, 근육감소, 안구건조증, 기억력 감퇴, 전립선비대증, 전립선암, 또는 이들의 조합을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

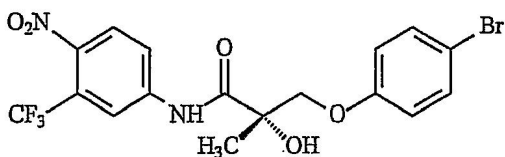
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARM) 화합물이 하기 구조로 표시되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:



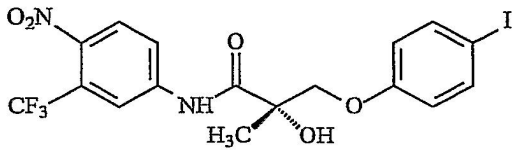
청구항 3

제1항에 있어서, 상기 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARM) 화합물이 하기 구조로 표시되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:



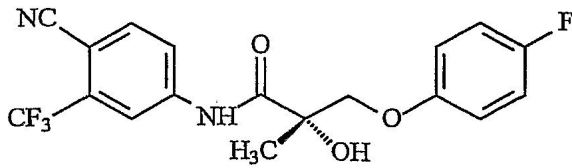
청구항 4

제1항에 있어서, 상기 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARM) 화합물이 하기 구조로 표시되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:



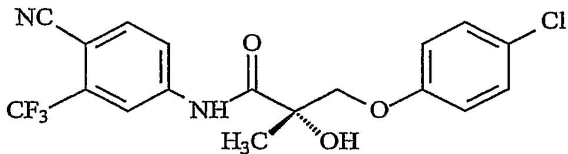
청구항 5

제1항에 있어서, 상기 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARM) 화합물이 하기 구조로 표시되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:



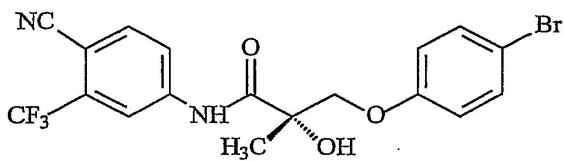
청구항 6

제1항에 있어서, 상기 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARM) 화합물이 하기 구조로 표시되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:



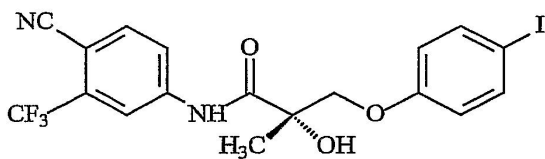
청구항 7

제1항에 있어서, 상기 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARM) 화합물이 하기 구조로 표시되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:



청구항 8

제1항에 있어서, 상기 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARM) 화합물이 하기 구조로 표시되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:



청구항 9

제1항에 있어서, 상기 남성은 나이든 남성인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물은 그의 이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARM: selective androgen receptor modulators)인 새로운 부류의 안드로겐 수용체 표적 약제(ARTA:androgen receptor targeting agents)에 관한 것이다. 상기 SARM 화합물은 a) 남성 피임; b) 다양한 호르몬 관련 증상, 예컨대, 피곤함, 우울증, 감소된 성욕, 성적 장애, 발기 부전, 성선기능저하증(hypogonadism), 골다공증, 체모 손실, 빈혈, 비만, 사르코페니아(sarcopenia), 골다공증, 전립선비대증, 감정 및 인지 변화, 및 전립선암과 같은, 나이든 남성에서 안드로겐 감소(ADAM:Androgen Decline in Aging Male)와 관련된 증상들의 치료; c) 성적 장애, 감소된 성욕, 성선기능저하증, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인지 및 감정 변화, 우울증, 빈혈, 체모 손실, 비만, 자궁내막증(endometriosis), 유방암, 자궁암 및 난소암과 같은, 여성에서 안드로겐 감소(ADIF:Androgen Decline In Female)와 관련된 증상들의 치료; d) 급성 및/또는 만성 근육소모증의 치료 및/또는 예방; e) 안구건조증(dry eye)의 예방 및/또는 치료; f) 경구 안드로겐 대체 요법; g) 전립선암 발병 감소, 정지 또는 감퇴 야기; 및/또는 h) 암 세포 내 세포사멸 유도에 유용하다.

배경기술

[0002] 안드로겐 수용체(AR)는 남성의 성적 발달의 유도 및 내생 안드로겐과의 활성을 통한 기능을 증대하는 리간드-활성화된 전사 조절 단백질이다. 안드로겐은 일반적으로 남성의 성 호르몬으로서 알려져 있다. 안드로겐성 호르몬은 정소 및 부신피질에 의하여 체내에서 생산되는 스테로이드로서, 실험실에서 합성될 수 있다. 안드로겐성 스테로이드는 근육 및 골 질량, 전립선 성장, 정자 형성, 및 남성 체모 패턴과 같은 남성의 성적 특징의 발달 및 유지를 포함하는 많은 생리학적 과정에 있어 중요한 역할을 한다 (Matsumoto, Endocrinol. Met. Clin. N. Am. 23:857-75(1994)). 상기 내생 스테로이드계 안드로겐은 테스토스테론 및 디하이드로테스토스테론(DHT) 을 포함한다. 테스토스테론은 정소에서 분비되는 주요 스테로이드이며, 남성의 혈장에서 발견되는 주요 순환 안드로겐이다. 테스토스테론은 많은 주변 조직 내에서 효소 5 알파-리덕테이즈에 의하여 DHT로 전환된다. DHT는 따라서 대부분의 안드로겐 작용에 대한 세포내 중재자로서 역할을 하는 것으로 생각된다 (Zhou, et al., Molec. Endocrinol. 9:208-18(1995)). 다른 스테로이드계 안드로겐은 시피오네이트(cypionate), 프로피오네이트, 페닐 프로피오네이트, 시클로펜틸프로피오네이트, 이소카르포르레이트(isocarporate), 엔안탈레이트(enanthalate) 및 테카노에이트 에스테르와 같은 테스토스테론의 에스테르, 및 7-메틸-노르테스토스테론 (MENT:7-Methyl-Nortestosterone) 및 그의 아세테이트 에스테르와 같은 기타 합성 안드로겐을 포함한다 (Sundaram et al., "7 Alpha-Methyl-Nortestosterone(MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception," Ann. Med., 25:199-205(1993) ("Sundaram")). AR은 남성의 성적 발달 및 기능에 수반되기 때문에, AR은 남성 피임 또는 기타 유형의 호르몬 대체 요법을 실행하기 위한 유망한 표적이다.

[0003] 전 세계적인 인구 성장과 가족 계획의 사회적 인식으로 인하여 피임에 대한 많은 연구가 자극되었다. 피임은 어려운 과제이다. 이는 문화적 및 사회적 오점, 종교적 연관성, 및 무엇보다도 상당한 건강에 대한 염려가 따른다. 과제의 초점을 남성 피임에 두면 이러한 상황은 악화될 뿐이다. 적합한 피임 기구의 유용가능성에도 불구하고, 역사적으로 사회는 여성에게 피임 결정 및 그에 따른 결과에 대한 책임이 있는 것으로 보아 왔다. 성적으로 전달되는 질병에 대한 염려로 인하여 남성들은 안전하고 책임 있는 성적 습관의 필요성에 대하여 보다 인식하게 되었으나, 여성은 여전히 피임 선택에 정면으로 맞선다. 여성은 스폰지 및 피임용 질격막(diaphragm)과 같은 일시적인 기계적 기구로부터 살정제(spermicide)와 같은 일시적인 화학적 기구에 이르는 많은 선택을 가진다. 여성은 또한 임의로 IUDs 및 경부 캡(cervical cap)을 포함하는 물리적 기구, 및 피임 약 및 피하 삽입과 같은 보다 영구적인 화학적 처리와 같은 보다 영구적인 선택을 가진다. 그러나, 현재까지, 남성에게 유용한 선택은 단지 콘돔과 정관절제술(vasectomy)을 포함할 뿐이다. 그러나, 콘돔의 사용은 그 감소된 성감, 성적 자발성의 방해, 및 파손 또는 오용으로 인한 상당한 임신 가능성 때문에 많은 남성이 좋아하지 않는다. 정관절제술 또한 좋아하지 않는다. 보다 편리한 피임 방법, 특히 성 행위 직전에 사전 준비를 필요로 하지 않는 장기간 방

법이 남성에게 이용 가능하다면, 그러한 방법은 남성이 피임에 대하여 보다 책임이 있게 될 가능성을 상당히 증가시킬 것이다.

- [0004] 남성 성 스테로이드(예컨대, 테스토스테론 및 그 유도체)의 투여는 이들 화합물의 조합된 고나도트로핀-억제 및 안드로겐-대체 특성으로 인하여 특히 전망있는 것으로 보여져 왔다 (Steinberger et al., "Effect of Chronic Administration of Testosterone Enanthate on Sperm Production and Plasma Testosterone, Follicle Stimulating Hormone, and Luteinizing Hormone Levels: A Preliminary Evaluation of a Possible Male Contraceptive, Fertility and Sterility 28:1320-28(1977)). 테스토스테론을 높은 투여량으로 만성적으로 투여하면 정자 생산을 완전히 없애버리거나(무정자증:azoospermia), 이를 매우 낮은 레벨로 감소시킨다(뿔정자증: oligospermia). 불임에 요구되는 정자형성 억제 정도는 정확히 알려져 있지 않다. 그러나, 세계 보건 기구의 최근 보고는 테스토스테론 엔안탈레이트의 매주 근육 내 주입은 무정자증 또는 심각한 뿔정자증(즉, ml 당 3만 정자 미만) 및 요법을 받은 남성의 98%에서 불임을 초래함을 보였다 (World Health Organization Task Force on Methods and Regulation of Male Fertility, "Contraceptive Efficacy of Testosterone-Induced Azoospermia and Oligospermia in Normal Men, "Fertility and Sterility 65:821-29(1996)).
- [0005] 근육 내 주입후 보다 서서히 흡수되며 따라서 보다 큰 안드로겐성 효과를 초래하는 다양한 테스토스테론 에스테르가 개발되어 왔다. 테스토스테론 엔안탈레이트는 이들 에스테르 중 가장 널리 사용되고 있다. 테스토스테론 엔안탈레이트는 남성 피임을 위한 호르몬제의 가능성을 확립하는 측면에서 가치가 평가되어 왔으나, 이는 매주 주입 및 근육 내 주입 직후 테스토스테론의 초생리적 피크 레벨의 존재를 포함하는 몇몇 결점을 가진다 (Wu, "Effects of Testosterone Enanthate in Normal Men: Experience From a Multicenter Contraceptive Efficacy Study," Fertility and Sterility 65:626-36(1996)).
- [0006] AR에 결합하고 안드로겐(예컨대, 테스토스테론 엔안탈레이트) 또는 항안드로겐(예컨대, 시프로테론 아세테이트)으로서 작용하는 스테로이드계 리간드가 수년간 공지되어 왔으며, 임상적으로 사용되고 있다 (Wu 1998). 비스테로이드계 항안드로겐이 호르몬 의존성 전립선암에 대하여 임상적으로 사용되고 있으나, 비스테로이드계 안드로겐은 아직 보고된 바 없다. 이러한 이유로, 남성 피임에 대한 연구는 단지 스테로이드계 화합물에만 초점을 맞추어 왔다.
- [0007] 전립선암은 미국 내 남성들 중에서 가장 빈번히 일어나는 암 중 하나로, 매년 수십만 건이 진단된다. 불행히도, 전립선암으로 새롭게 진단된 경우의 60% 이상이 병리학적으로 진전되었으며 치료법이 없고 참담한 예후를 가진 것으로 발견된다. 이러한 문제점에 대한 하나의 접근은 스크리닝 프로그램을 통하여 전립선암을 조기에 발견함으로써 진전된 전립선암 환자의 수를 감소시키는 것이다. 그러나, 다른 전략은 전립선암을 예방하기 위한 약을 개발하는 것이다. 50세 이상의 남성의 3분의 1이 생명을 위협하는 임상적 전립선암 형태로 될 수 있는 잠재 형태의 전립선암을 가진다. 잠재성 전립선 종양의 빈도는 실질적으로 50대(5.3-14%)로부터 90대(40-80%)에 이르기까지 각 세대에 따라 증가하는 것으로 보여져 왔다. 잠재성 전립선암을 가지는 사람의 수는 모든 문화, 민족 및 인종을 통하여 동일하나, 임상적으로 진전된 암의 빈도는 현저히 다르다. 이는 환경 요인이 잠재성 전립선암을 활성화시키는데 있어 역할을 함을 암시한다. 따라서, 전립선암에 대한 치료 및 예방적 전략의 개발이 의학적으로나 경제적으로나 전립선암에 대하여 최대의 영향을 미친다.
- [0008] 골다공증(osteoporosis)은 낮은 골 질량 및 골 조직의 퇴화와 결과적인 골 취약성 및 골절 용이성의 증가를 특징으로 하는 전신 골 질환이다. 미국에서, 상기 질환은 2500백만 명 이상의 사람에게서 나타나며, 매년 500,000 척추, 250,000 골반 및 240,000 손목 골절을 포함하여 130만 명 이상에서 골절을 야기한다. 골반 골절은 가장 심각한 골다공증의 결과로, 환자의 5-20%가 1년 이내에 사망하며, 생존자 중 50% 이상이 불구가 된다. 연장자들은 골다공증의 위험이 가장 높으며, 따라서 인구의 노령화와 함께 상당히 증가할 것으로 예측된다. 전 세계적인 골절 발병은 이후의 60년 동안 세 배로 증가할 것으로 예측되며, 한 연구에서는 2050년에 전세계적으로 450만의 골반 골절이 있을 것으로 예측하였다.
- [0009] 여성은 남성 보다 골다공증의 위험이 더 높다. 여성은 폐경기 이후 5년 동안 골 손실의 가파른 축진을 경험한다. 상기 위험을 증가시키는 다른 요인은 흡연, 알코올 남용, 좌식 라이프스타일, 및 낮은 칼슘 섭취를 포함한다. 그러나, 골다공증은 남성에서도 빈번히 일어난다. 남성의 골 미네랄 밀도가 연령에 따라 감소함은 잘 알려져 있다. 감소된 양의 골 미네랄 함량 및 밀도는 감소된 골 강도와 관련이 있으며, 골절이 일어나기 용이하도록 한다. 비생식 조직 내 성 호르몬의 다면적 효과의 기초를 이루는 분자 메커니즘은 이제 이해되기 시작하고 있을 뿐이나, 안드로겐 및 에스트로겐의 생리학적 농도가 라이프 사이클을 통하여 골 항상성을 유지함에 있

어 중요한 역할을 하는 것은 분명하다. 결과적으로, 안드로겐 또는 에스트로겐 결핍이 일어나면, 재흡수 및 형성의 밸런스를 골 질량의 전체적 손실에 기여하는 재흡수 쪽으로 기울이는 골 리모델링의 비율이 결과적으로 증가한다. 남성에서, 성숙기에 성 호르몬의 자연적 감소(안드로겐의 직접적인 감소, 및 주변 안드로겐 방항화로 부터 유도되는 에스트로겐의 보다 낮은 레벨)는 골의 취약성과 관련이 있다. 이는 또한 거세된 남성에서 관측 된다.

[0010] 나이트 남성에서 안드로겐 감소(ADAM)는 중년 이후 남성에서 공통적인 안드로겐 생산의 점진적 감소를 의미한다. 상기 증후군은 상관관계 있는 물리적 및 지적 도메인의 변경을 특징으로 하며, 안드로겐 환경의 조작에 의하여 고칠 수 있다. ADAM은 생화학적으로 혈청 안드로겐 뿐 아니라 성장 호르몬, 멜라토닌 및 디하이드로에피안드로스테론(dehydroepiandrosterone)과 같은 기타 호르몬에서의 감소를 특징으로 한다. 임상적 징후는 피곤함, 우울, 감소된 성욕, 성적 장애, 발기 부전, 성선부전증(hypogonadism), 골다공증, 체모 손실, 비만, 사르코페니아(sarcopenia), 골감소증(osteopenia), 전립선 비대증(benign prostate hyperplasia), 빈혈, 감정 및 인지 변화 및 전립선암을 포함한다.

[0011] 여성에서 안드로겐 결핍(ADIF)은 중년 이후 여성에서 공통적인 다양한 호르몬 관련 증상을 의미한다. 상기 증후군은 성적 장애, 감소된 성욕, 성선부전증, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인지 및 감정 변화, 빈혈, 우울증, 체모 손실, 비만, 자궁내막증(endometriosis), 유방암, 자궁암 및 난소암을 포함한다.

[0012] 근육 소모증은 운동, 심근을 조절하고, 심장(심근증:cardiomyopathics) 및 평활근을 조절하는 골격근 또는 수의 근육을 포함하는 근육 질량의 점진적 손실 및/또는 근육의 점진적 약화 및 퇴화를 의미한다. 만성 근육 소모증은 근육 질량의 점진적 손실, 근육의 약화 및 퇴화를 특징으로 하는 만성 증상이다(즉, 장기간 지속). 근육 소모 동안 일어나는 근육 질량 손실은 근육 단백질 파괴 또는 분해를 특징으로 한다. 단백질 분해는 비정상적으로 높은 단백질 분해율, 비정상적으로 낮은 단백질 합성을, 또는 이들의 조합으로 인하여 일어난다. 단백질 분해는 높은 정도의 단백질 분해에 의하여 야기되든 낮은 정도의 단백질 합성에 의하여 야기되든, 근육 질량 감소 및 근육 소모를 초래한다. 근육 소모는 만성, 신경학적, 유전적 또는 전염성 병리, 질환, 질병 또는 증상들과 관련된다. 이들은 뒤세형 근디스트로피(Duchenne Muscular Dystrophy) 및 근이양증(Myotonic Dystrophy)와 같은 근디스트로피(Muscular Dystrophy); 마비근위축(Post-polio Muscle Atrophy:PPMA)과 같은 근위축(muscle atrophy); 심장 악액질(Cardiac Cachexia), AIDS 악액질(AIDS Cachexia) 및 암 악액질(Cancer Cachexia)과 같은 악액질(Cachexia), 영양실조(malnutrition), 나병(leprosy), 비만, 신장 질환, 만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease:COPD), 암, 말기 신부전증, 폐기증(Emphysema), 골연화증(Osteomalacia), HIV 감염, AIDS, 및 심근병증(Cardiomypathy)을 포함한다. 또한, 다른 환경 및 증상이 연관되며 근육 소모를 야기 할 수 있다. 이들은 만성 하부 등 통증, 연령 증가, 중추신경계(CNS) 손상, 주변 신경 손상, 척추 손상, 화학적 손상, 중추신경계(CNS) 상해, 주변 신경 상해, 척추 상해, 화학적 상해, 화상, 사지 고정시 일어나는 콘디션 약화, 질병 또는 상해로 인한 장기간 입원, 및 알코올 중독을 포함한다. 근육 소모는 방지될 경우 극단적인 건강의 결과를 초래할 수 있다. 예를 들면, 근육 소모 중에 일어나는 변화는 개인의 건강에 유해한 약화된 물리적 상태를 초래할 수 있으며, 이는 감염 용이성, 저조한 작업 상태 및 상해 용이성 증가를 초래한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

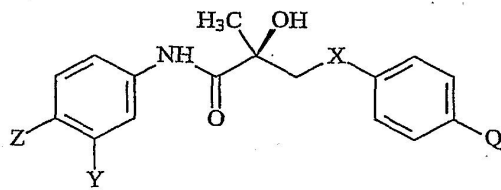
[0013] 기초 과학에 있어서도 임상적 레벨에 있어서도, a) 남성 피임; b) 다양한 호르몬 관련 증상, 예컨대, 피곤함, 우울증, 감소된 성욕, 성적 장애, 발기 부전, 성선기능저하증(hypogonadism), 골다공증, 체모 손실, 빈혈, 비만, 사르코페니아(sarcopenia), 골다공증, 전립선비대증, 감정 및 인지 변화, 및 전립선암과 같은, 나이트 남성에서 안드로겐 감소(ADAM:Androgen Decline in Aging Male)와 관련된 증상들의 치료; c) 성적 장애, 감소된 성욕, 성선기능저하증, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인지 및 감정 변화, 우울증, 빈혈, 체모 손실, 비만, 자궁내막증(endometriosis), 유방암, 자궁암 및 난소암과 같은, 여성에서 안드로겐 감소(ADIF:Androgen Decline In Female)와 관련된 증상들의 치료; d) 급성 및/또는 만성 근육소모증의 치료 및/또는 예방; e) 안구 건조증(dry eye)의 예방 및/또는 치료; f) 경구 안드로겐 대체 요법; 및/또는 g) 전립선암 발병 감소, 정지 또는 감퇴 야기에 유용한 화합물의 개발에 대한 새로운 혁신적인 접근이 갈망되고 있다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명은 안드로겐 수용체 표적 약제(ARTA: androgen receptor targeting agent)를 제공한다. 상기 약제는

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

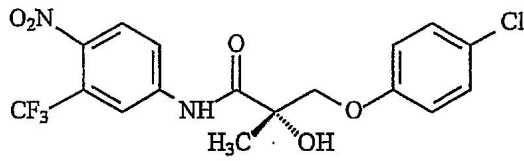
[0015] 한 구현예에서, 본 발명은 하기 식 IIa로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARM) 화합물을 제공한다:



IIa

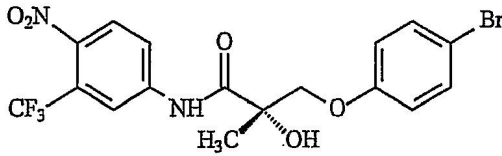
- [0016]
- [0017] 상기 식에서
- [0018] X는 O, CH₂, NH, Se, PR, NO 또는 NR이고;
- [0019] T는 OH, OR, -NHCOC₂H₅ 또는 NHCOR₁이고;
- [0020] Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR₁이고;
- [0021] Y는 CF₃, I, Br, Cl, CN, CR₃ 또는 SnR₃이고;
- [0022] 또는, Z 및 Y가 이들이 부착된 벤젠 고리와 함께 융합 바이시클릭 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 시스템을 형성하고;
- [0023] Q는 F, Cl, Br, 또는 I이고;
- [0024] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이고; 및
- [0025] R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이고;
- [0026] 단, Q가 F일 때, Z는 NO₂가 아니다.
- [0027] 다른 구현예에서, 본 발명은 식 IIa의 화합물의 유사체, 이성체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, N-산화물, 수화물, 전구약물(prodrug), 다형체, 결정, 또는 이들의 조합을 제공한다.
- [0028] 식 IIa의 한 구현예에서, Q는 F이다. 식 IIa의 다른 구현예에서, Q는 Cl이다. 식 IIa의 다른 구현예에서, Q는 Br이다. 식 IIa의 다른 구현예에서, Q는 I이다.
- [0029] 한 구현예에서, 화합물 IIa 내 X는 O이다. 다른 구현예에서, 화합물 IIa 내 Z는 NO₂이다. 다른 구현예에서, 화합물 IIa 내 Z는 CN이다. 다른 구현예에서, 화합물 IIa 내 Q가 F가 아니라는 조건하에 Z는 NO₂이다. 다른 구현예에서, 화합물 IIa 내 Y는 CF₃이다. 다른 구현예에서, 화합물 IIa 내 T는 OH이다. 다른 구현예에서, 화합물 IIa 내 R₁은 CH₃이다.

[0030] 다른 구현예에서, 식 IIa의 화합물은 하기 구조로 표시된다:



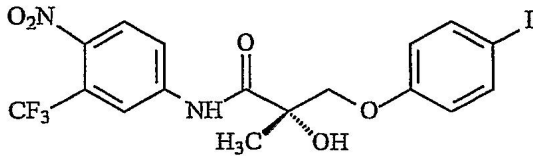
[0031]

[0032] 다른 구현예에서, 식 IIa의 화합물은 하기 구조로 표시된다:



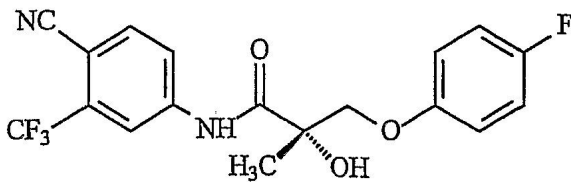
[0033]

[0034] 다른 구현예에서, 식 IIa의 화합물은 하기 구조로 표시된다:



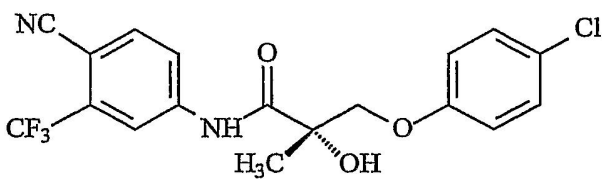
[0035]

[0036] 다른 구현예에서, 식 IIa의 화합물은 하기 구조로 표시된다:



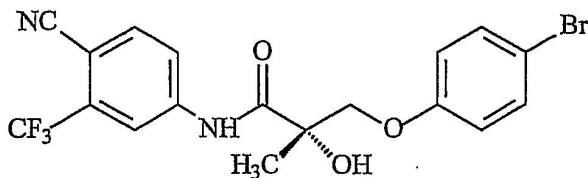
[0037]

[0038] 다른 구현예에서, 식 IIa의 화합물은 하기 구조로 표시된다:



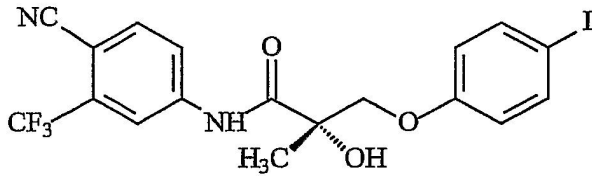
[0039]

[0040] 다른 구현예에서, 식 IIa의 화합물은 하기 구조로 표시된다:



[0041]

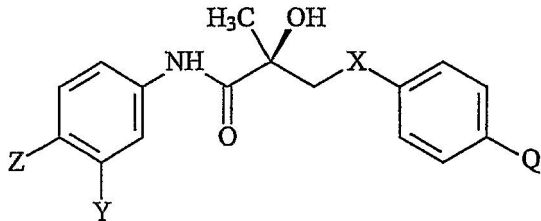
[0042] 다른 구현예에서, 식 IIa의 화합물은 하기 구조로 표시된다:



[0043]

[0044]

다른 구현예에서, 본 발명은 하기 식 IIb로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARM) 화합물을 제공한다:



IIb

[0045]

[0046]

상기 식에서,

[0047]

X는 O, CH₂, NH, Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0048]

T는 OH, OR, -NHCOCH₃ 또는 NHCOR이고;

[0049]

Z는 H, F, Cl, Br 또는 I이고;

[0050]

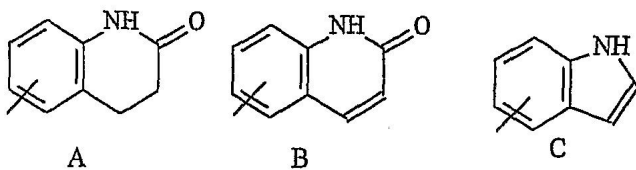
Y는 CF₃, I, Br, Cl, CN, CR₃ 또는 SnR₃이고;

[0051]

Q는 알킬, F, I, Br, Cl, CF₃, CN, CR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONH₂, NHCONHR, NHCONR₂, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCF₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHCSNH₂, NHCSNHR, NHCSNR₂, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR 이거나;

[0052]

또는, Q가 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A, B 또는 C로 표시되는 융합 고리 시스템을 형성하고:



[0053]

[0054]

R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이고; 및

[0055]

R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이다.

[0056]

다른 구현예에서, 본 발명은 식 IIb의 화합물의 유사체, 이성체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, N-산화물, 수화물, 전구약물, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합을 제공한다.

[0057]

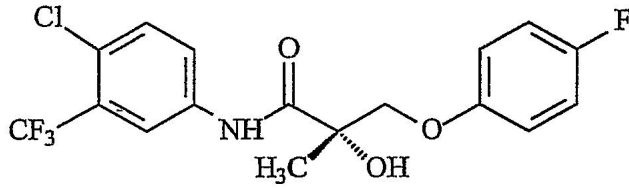
식 IIb의 한 구현예에서, Z는 H이다. 식 IIb의 다른 구현예에서, Z는 F이다. 식 IIb의 다른 구현예에서, Z는 Cl이다. 식 IIb의 다른 구현예에서, Z는 Br이다. 식 IIb의 다른 구현예에서, Z는 I이다.

[0058]

한 구현예에서, 화합물 IIb 내 X는 O이다. 다른 구현예에서, 화합물 IIb 내 Y는 CF₃이다. 다른 구현예에서, 화합물 IIb 내 T는 OH이다. 다른 구현예에서, 화합물 IIb 내 R₁은 CH₃이다. 다른 구현예에서, 화합물 IIb 내 Q는 F이다. 다른 구현예에서, 화합물 IIb 내 Q는 Cl이다. 다른 구현예에서, 화합물 IIb 내 Q는 Br이다. 다른 구현예에서, 화합물 IIb 내 Q는 I이다. 다른 구현예에서, 화합물 IIb 내 Q는 파라 포지션이다. 다른 구현예

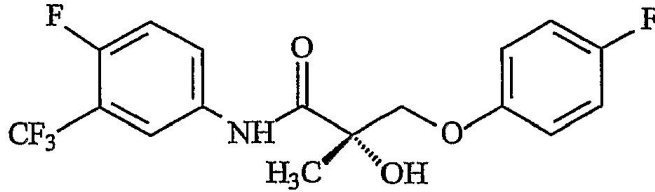
에서, 화합물 IIb 내 Z는 파라 포지션이다. 다른 구현예에서, 화합물 IIb 내 Y는 메타 포지션이다.

[0059] 다른 구현예에서, 식 IIb의 화합물은 하기 구조로 표시된다:



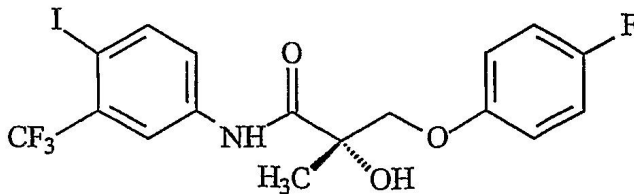
[0060]

[0061] 다른 구현예에서, 식 IIb의 화합물은 하기 구조로 표시된다:



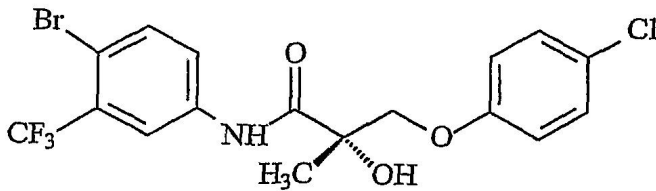
[0062]

[0063] 다른 구현예에서, 식 IIb의 화합물은 하기 구조로 표시된다:



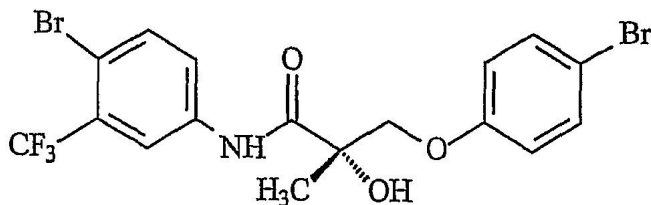
[0064]

[0065] 다른 구현예에서, 식 IIb의 화합물은 하기 구조로 표시된다:



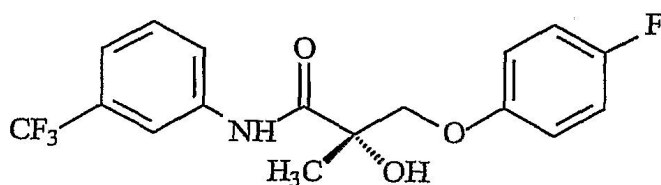
[0066]

[0067] 다른 구현예에서, 식 IIb의 화합물은 하기 구조로 표시된다:



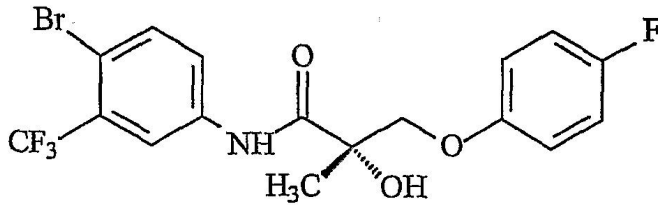
[0068]

[0069] 다른 구현예에서, 식 IIb의 화합물은 하기 구조로 표시된다:



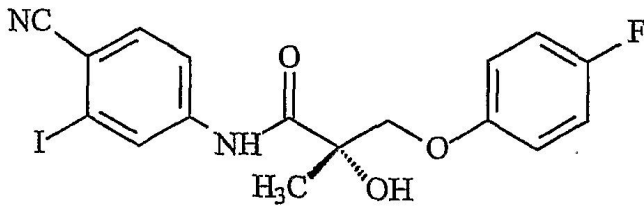
[0070]

[0071] 다른 구현예에서, 식 IIb의 화합물은 하기 구조로 표시된다:



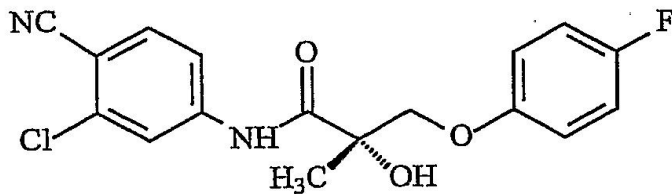
[0072]

[0073] 다른 구현예에서, 본 발명은 하기 구조로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARM) 화합물, 및/또는 그 유사체, 이성체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, N-산화물, 수화물, 전구약물, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합을 제공한다:



[0074]

[0075] 다른 구현예에서, 본 발명은 하기 구조로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARM) 화합물, 및/또는 그 유사체, 이성체, 대사산물, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, N-산화물, 수화물, 전구약물, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합을 제공한다:



[0076]

[0077] 한 구현예에서, 상기 식들 중 어느 하나의 SARM 화합물은 안드로겐 수용체 아고니스트이다.

[0078] 한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합; 및 적합한 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0079] 다른 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합의 유효량; 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0080] 다른 구현예에서, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물을 안드로겐 수용체에 결합시키는 방법으로서, 안드로겐 수용체를 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 조합과, 상기 안드로겐 수용체에 상기 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물을 결합시키기에 효과적인 양으로 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0081] 다른 구현예에서, 본 발명은 대상에서 정자형성(spermatogenesis)을 억제하는 방법으로서, 대상의 안드로겐 수용체를 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 조합과, 정자 생산을 억제하기에 효과적인 양으로 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0082] 다른 구현예에서, 본 발명은 수컷 대상 내 피임 방법으로서, 상기 대상에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 조합을, 상기 대상 내에서 정자 생산을 억제함으

로써 상기 대상 내에서 피임을 실행하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

- [0083] 다른 구현예에서, 본 발명은 호르몬 치료 요법으로서, 안드로겐 수용체를 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 조합과, 안드로겐 의존성 상태의 변화를 초래하기에 효과적인 양으로 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0084] 다른 구현예에서, 본 발명은 호르몬 대체 요법으로서, 대상의 안드로겐 수용체를 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 조합과, 안드로겐 의존성 상태의 변화를 초래하기에 효과적인 양으로 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0085] 다른 구현예에서, 본 발명은 호르몬 관련 증상을 가지는 대상을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 조합을, 안드로겐 의존성 상태의 변화를 초래하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0086] 다른 구현예에서, 본 발명은 전립선암을 가지는 대상을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 조합을, 상기 대상에서 전립선암을 치료하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0087] 다른 구현예에서, 본 발명은 대상에서 전립선암을 예방하는 방법으로서, 상기 대상에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 조합을, 상기 대상에서 전립선암을 예방하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0088] 다른 구현예에서, 본 발명은 전립선암을 가지는 대상에서 전립선암의 진행을 지연시키는 방법으로서, 상기 대상에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 조합을, 상기 대상에서 전립선암의 진행을 지연시키기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0089] 다른 구현예에서, 본 발명은 전립선암을 가지는 대상에서 전립선암의 재발을 예방하는 방법으로서, 상기 대상에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 조합을, 상기 대상에서 전립선암의 재발을 예방하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0090] 다른 구현예에서, 본 발명은 전립선암을 가지는 대상에서 전립선암의 재발을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 조합을, 상기 대상에서 전립선암의 재발을 치료하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0091] 다른 구현예에서, 본 발명은 안구 건조증(dry eyes)을 가지는 대상에서 안구 건조증을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 조합을, 상기 대상에서 안구 건조증을 치료하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0092] 다른 구현예에서, 본 발명은 대상에서 안구 건조증을 예방하는 방법으로서, 상기 대상에게 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로그러그, 다형체, 결정 또는 이들의 조합을, 상기 대상에서 안구 건조증을 예방하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0093] 다른 구현예에서, 본 발명은 전립선암 세포 내에서 세포사멸(apoptosis)을 유도하는 방법으로서, 상기 세포를 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 조합과, 상기 암 세포 내에서 세포사멸을 유도하기에 효과적인 양으로 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0094] 본 발명의 신규한 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물은, 단독으로 또는 약제학적 조성물로서, a) 남성

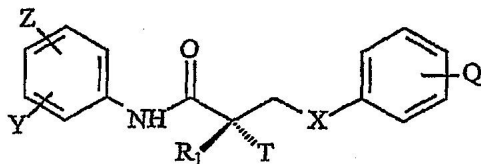
피임; b) 다양한 호르몬 관련 증상, 예컨대, 피곤함, 우울증, 감소된 성욕, 성적 장애, 발기 부전, 성선기능저하증(hypogonadism), 골다공증, 체모 손실, 빈혈, 비만, 사르코페니아(sarcopenia), 골다공증, 전립선비대증, 감정 및 인지 변화, 및 전립선암과 같은, 나이든 남성에서 안드로겐 감소(ADAM:Androgen Decline in Aging Male)와 관련된 증상들의 치료; c) 성적 장애, 감소된 성욕, 성선기능저하증, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인지 및 감정 변화, 우울증, 빈혈, 체모 손실, 비만, 자궁내막증(endometriosis), 유방암, 자궁암 및 난소암과 같은, 여성에서 안드로겐 감소(ADIF:Androgen Decline In Female)와 관련된 증상들의 치료; d) 급성 및/또는 만성 근육소모증의 치료 및/또는 예방; e) 안구건조증(dry eye)의 예방 및/또는 치료; f) 경구 안드로겐 대체 요법; g) 전립선암 발병 감소, 정지 또는 감퇴 야기; 및/또는 h) 암 세포 내 세포사멸 유도에 유용하다.

[0095] 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물은 스테로이드계 안드로겐 치료에 비하여 상당한 이점을 제공한다. 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물들 중 일부는 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 리간드의 예기치 않은 안드로겐 활성 및 동화 활성을 가진다. 다른 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물은 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 리간드의 예기치 않은 항안드로겐 활성을 가진다. 따라서, 본 발명의 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물을 이용한 치료는 심각한 부작용, 불편한 투여방식, 또는 고비용을 수반하지 않을 것이며, 경구 생물학적 유용성, 다른 스테로이드계 수용체들과의 교차 반응성 결여 및 장기간의 생물학적 반감기의 이점을 여전히 가질 것이다.

[0096] **발명의 상세 기술**

[0097] 한 구현예에서, 본 발명은 안드로겐 수용체를 표적으로 하는 제제(ARTA)의 한 부류를 제공한다. 상기 제제는 신규한 부류의 화합물로서 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM)이다. 몇몇의 SARM 화합물은 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드성 리간드의, 예상을 뛰어넘는 안드로겐 활성 및 동화작용 활성을 나타내는 것으로 알려졌다. 다른 SARM 화합물도 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드성 리간드의, 예상을 뛰어넘는 안드로겐 활성 및 동화작용 활성을 나타내는 것으로 알려졌다. SARM 화합물은, 단독으로 또는 조성물로서, a) 수컷 피임; b) 피로, 우울증, 감소된 성욕, 성기능 장애(sexual dysfunction), 발기 기능장애, 생식샘 저하증(hypogonadism), 골다공증, 탈모(hair loss), 빈혈, 비만, 사르코페니아(sarcopenia), 골감소증(osteopenia), 골다공증, 양성 전립선과다형성증(benign prostate hyperplasia), 인지·감정 변화 및 전립선암과 같이, 예를 들어, 노화과정의 수컷에서의 안드로겐 감소(Androgen Decline in Aging Male: ADAM)와 관련된 각종 호르몬-관련 증상의 치료; c) 성기능 장애, 감소된 성욕, 생식샘 저하증, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인지능·감정 변화, 우울증, 빈혈증, 탈모, 비만, 자궁내막증(endometriosis), 유방암, 자궁암 및 난소암과 같이, 암컷에서의 안드로겐 감소(Adrogen Decline in Female: ADIF)와 관련된 질환의 치료; (d) 급성 및/또는 만성 근육소모 질환의 치료 및/또는 예방; (e) 안구 건조증의 예방 및/또는 치료; (f) 경구 안드로겐 대체 요법; (g) 전립선암의 발병의 감소, 정지 또는 감퇴 야기; 및/또는 (f) 암세포 내 세포 사멸 유도를 위해 유용하다.

[0098] 한 구현예에서, 본 발명은, 하기 화학식 (IIa)에 의해 나타내어지는 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM) 화합물을 제공한다:



[0099]

[0100] **Ia**

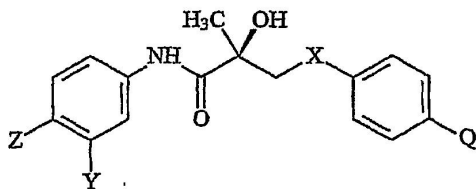
[0101] 상기 식에서,

[0102] X는 O, CH₂, NH, Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0103] T는 OH, OR, -NHCOCH₃, 또는 NHCOR이고;

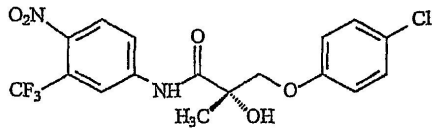
[0104] Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이고;

- [0105] Y는 CF₃, I, Br, Cl, CN, CR₃ 또는 SnR₃이고;
- [0106] 또는 Z 및 Y는 그들이 결합되어 있는 벤젠고리와 함께 융합 바이시클릭 카아보 시클릭(carbocyclic) 또는 헤테로 시클릭(heterocyclic) 고리 시스템을 형성하고;
- [0107] Q는 F, Cl, Br 또는 I이고;
- [0108] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이고;
- [0109] R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이고;
- [0110] 단, Q가 F인 경우, Z는 NO₂가 아니다.
- [0111] 한 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물의 유사체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물의 유도체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물의 이성체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물의 대사산물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물의 약학적 산물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물의 수화물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물의 N-산화물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물의 불순물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물의 전구 약물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물의 다형체(polymorph)를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물의 결정을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성체, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구 약물, 다형체 또는 결정의 임의의 조합물을 제공한다.
- [0112] 식 (Ia)의 한 구현예에서, Q는 F 이다. 식 (Ia)의 한 구현예에서, Q는 Cl 이다. 식 (Ia)의 한 구현예에서, Q는 Br 이다. 식 (Ia)의 한 구현예에서, Q는 I 이다.
- [0113] 한 구현예에서, 상기 화합물 (Ia)내에서 X는 O이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ia)내에서 Z는 NO₂이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ia)내에서 Z는 CN이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ia) 내에서 Z는 NO₂이며, 단 Q는 F가 아니다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ia) 내에서 Y는 CF₃이다. 다른 구현예에서 상기 화합물 (Ia) 내에서 T는 OH이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ia) 내에서 R₁은 CH₃이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ia) 내에서 Q는 파라 위치이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ia) 내에서 Z는 파라 위치이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ia) 내에서 Y는 메타 위치이다.
- [0114] *한 구현예에서, 식 (Ia)의 화합물은 하기 식 (IIa)에 의해 나타내어진다:



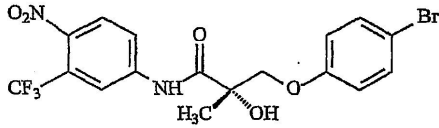
- [0115]
- [0116] IIa
- [0117] 상기 식에서, Z, Y 및 Q는 상기 식 (Ia)에서 정의된 바와 같다.

[0118] 다른 구현예에서, 식 (Ia)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



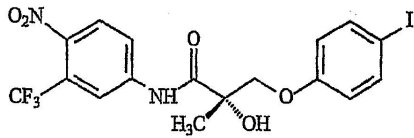
[0119]

[0120] 다른 구현예에서, 식 (Ia)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



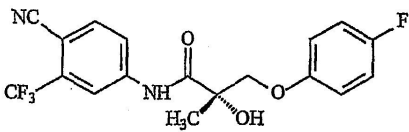
[0121]

[0122] 다른 구현예에서, 식 (Ia)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



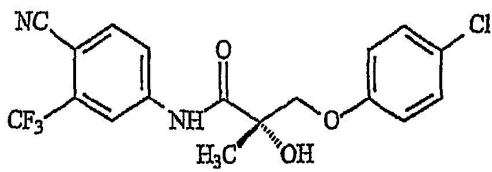
[0123]

[0124] 다른 구현예에서, 식 (Ia)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



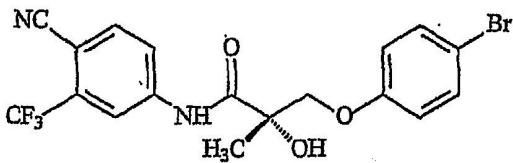
[0125]

[0126] 다른 구현예에서, 식 (Ia)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



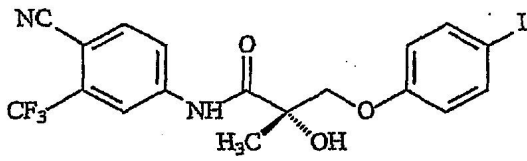
[0127]

[0128] 다른 구현예에서, 식 (Ia)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



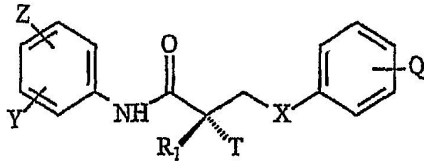
[0129]

[0130] 다른 구현예에서, 식 (Ia)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



[0131]

[0132] 한 구현예에서, 본 발명은 하기 식(Ib)의 구조에 의해 나타내어지는 선택적 안드로젠 수용체 조절자(SARM) 화합물을 제공한다:



[0133]

[0134]

Ib

[0135]

상기 식에서,

[0136]

X는 O, CH₂, NH, Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0137]

T는 OH, OR, -NHCOCH₃, 또는 NHCOR이고;

[0138]

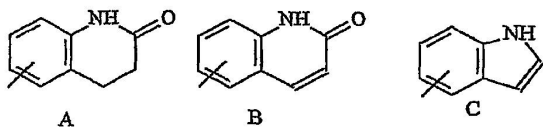
Z는 H, F, Cl, Br 또는 I이고;

[0139]

Y는 CF₃, I, Br, Cl, CN, CR₃ 또는 SnR₃이고;

[0140]

Q는 알킬, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, CR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONH₂, NHCONHR, NHCONR₂, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSF₃, NHCSR, NHCSNH₂, NHCSNHR, NHCSNR₂, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR이거나; 또는 Q는 Q가 결합되어 있는 벤젠 고리와 함께, 하기 구조식(A, B 또는 C)으로 나타내지는 융합 고리 시스템(fused ring system)을 형성하고:



[0141]

[0142]

R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이고;

[0143]

R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이다.

[0144]

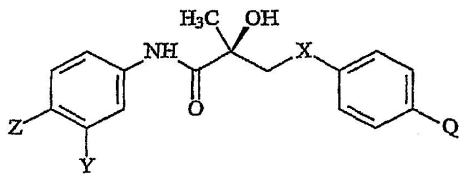
한 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ib)의 화합물의 유사체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ib)의 화합물의 유도체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ib)의 화합물의 이성체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ib)의 화합물의 대사산물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ib)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ib)의 화합물의 약학적 산물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ib)의 화합물의 수화물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ib)의 화합물의 N-산화물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ib)의 화

합물의 불순물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ib)의 화합물의 전구 약물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ib)의 화합물의 다형체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ib)의 화합물의 결정을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ib)의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성체, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체 또는 결정의 임의의 조합물을 제공한다.

[0145] 식 (Ib)의 한 구현예에서, Z는 H이다. 식 (Ib)의 한 구현예에서, Z는 F이다. 식 (Ib)의 한 구현예에서, Z는 Cl이다. 식 (Ib)의 한 구현예에서, Z는 Br이다. 식 (Ib)의 한 구현예에서, Z는 I이다.

[0146] 한 구현예에서, 화합물 (Ib)에서 X는 O이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (I) 내에서 Y는 CF₃이다. 다른 구현예에서 상기 화합물 (Ib) 내에서 T는 OH이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ib) 내에서 R은 CH₃이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ib) 내에서 Q는 F이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ib) 내에서 Q는 Cl이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ib) 내에서 Q는 Br이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ib) 내에서 Q는 I이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ib) 내에서 Q는 파라 위치이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ib) 내에서 Z는 파라 위치이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ib) 내에서 Y는 메타 위치이다.

[0147] 한 구현예에서, 식 (Ib)의 화합물은 하기 식 (IIb)에 의해 나타내어진다:

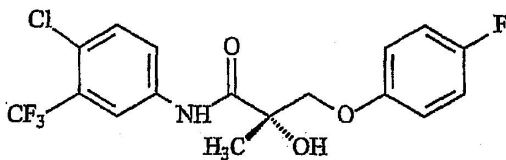


[0148]

[0149] IIb

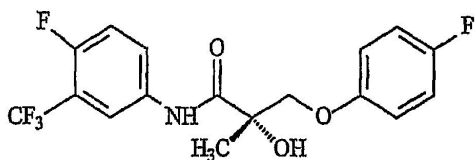
[0150] 상기 식에서, Z, Y 및 Q는 상기 식 (Ib)에서 정의된 바와 같다.

[0151] 다른 구현예에서, 식 (Ib)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



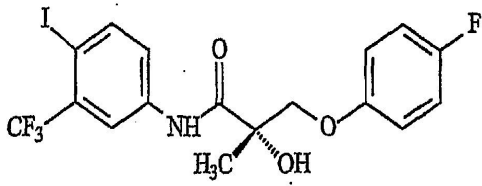
[0152]

[0153] 다른 구현예에서, 식 (Ib)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



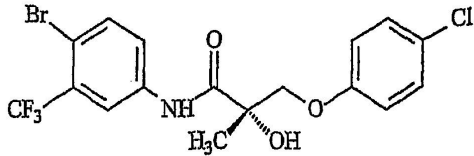
[0154]

[0155] 다른 구현예에서, 식 (1b)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



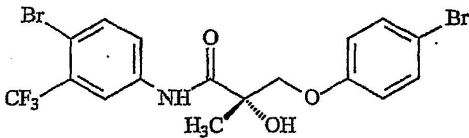
[0156]

[0157] 다른 구현예에서, 식 (1b)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



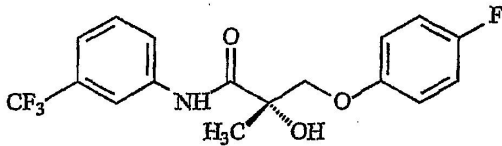
[0158]

[0159] 다른 구현예에서, 식 (1b)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



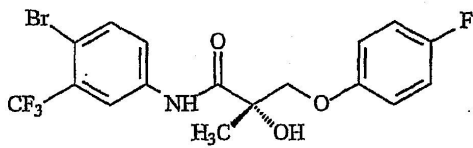
[0160]

[0161] 다른 구현예에서, 식 (1b)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



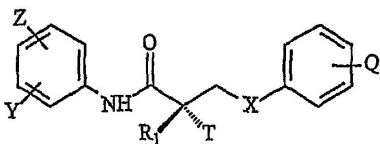
[0162]

[0163] 다른 구현예에서, 식 (1b)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



[0164]

[0165] 한 구현예에서, 본 발명은 하기 식(1c)의 구조에 의해 나타내어지는 선택적 안드로젠 수용체 조절자(SARM) 화합물을 제공한다:



[0166]

[0167] 식 (1c)

[0168] 상기 식에서,

[0169] X는 O, CH₂, NH, Se, PR, NO 또는 NR이고;

- [0170] T는 OH, OR, -NHCOCH₃, 또는 NHCOR이고;
- [0171] Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이고;
- [0172] Y는 F, Cl, Br 또는 I이고;
- [0173] Q는 F, Cl, Br 또는 I이고;
- [0174] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이고;
- [0175] R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃ 이다.

[0176] 한 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ic)의 화합물의 유사체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ic)의 화합물의 유도체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ic)의 화합물의 이성체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ic)의 화합물의 대사산물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ic)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ic)의 화합물의 약학적 산물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ic)의 화합물의 수화물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ic)의 화합물의 N-산화물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ic)의 화합물의 불순물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ic)의 화합물의 전구 약물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ic)의 화합물의 다형체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ic)의 화합물의 결정을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ic)의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성체, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구 약물, 다형체 또는 결정의 임의의 조합물을 제공한다.

[0177] 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 F이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 Cl이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 Br이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 I이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Q는 F이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Q는 Cl이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Q는 Br이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Q는 I이다.

[0178] 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 F이고 Z는 F이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 F이고 Z는 Cl이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 F이고 Z는 Br이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 F이고 Z는 I이다.

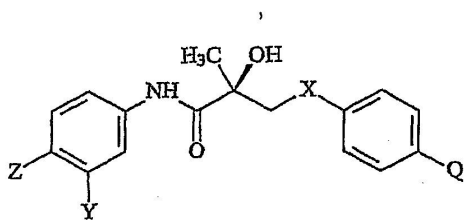
[0179] 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 Cl이고 Z는 F이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 Cl이고 Z는 Cl이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 Cl이고 Z는 Br이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 Cl이고 Z는 I이다.

[0180] 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 Br이고 Z는 F이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 Br이고 Z는 Cl이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 Br이고 Z는 Br이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 Br이고 Z는 I이다.

[0181] 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 I이고 Z는 F이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 I이고 Z는 Cl이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 I이고 Z는 Br이다. 식 (Ic)의 한 구현예에서, Y는 I이고 Z는 I이다.

[0182] 한 구현예에서, 상기 화합물 (Ic)내에서 X는 O이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ic)내에서 Z는 NO₂이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ic)내에서 Z는 CN이다. 다른 구현예에서 상기 화합물 (Ic) 내에서 T는 OH이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ic) 내에서 R₁은 CH₃이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ic) 내에서 Q는 파라 위치이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ic) 내에서 Z는 파라 위치이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Ic) 내에서 Y는 메타 위치이다.

[0183] 한 구현예에서, 식 (Ic)의 화합물은 하기 식 (IIc)로 나타내어진다:



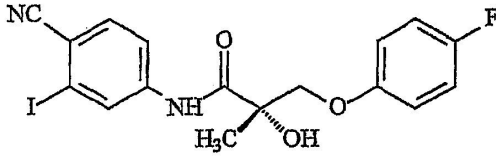
[0184]

[0185]

IIc

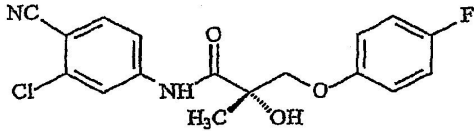
[0186] 상기 식에서, Z, Y 및 Q는 상기 식 (Ic)에서 정의된 바와 같다.

[0187] 다른 구현예에서, 식 (Ic)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



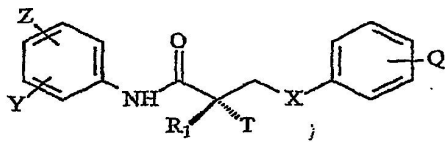
[0188]

[0189] 다른 구현예에서, 식 (Ic)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



[0190]

[0191] 한 구현예에서, 본 발명은 하기 식 (Id)의 구조에 의해 나타내어지는 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM) 화합물을 제공한다:



[0192]

[0193]

Id

[0194] 상기 식에서,

[0195] X는 O, CH₂, NH, Se, PR, NO 또는 NR이고;

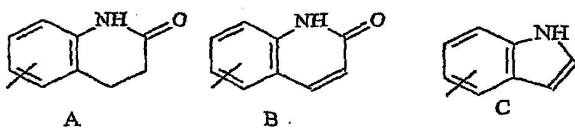
[0196] T는 OH, OR, -NHCOCH₃, 또는 NHCOR이고;

[0197] Z는 H, F, Cl, Br, I, NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이고;

[0198] Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN, CR₃ 또는 SnR₃이고;

[0199] 또는 Z 및 Y는 그들이 결합되어 있는 벤젠 고리와 함께 융합 바이시클릭 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 시스템을 형성하고;

[0200] Q는 알킬, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, CR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONH₂, NHCONHR, NHCONR₂, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHCSNH₂, NHCSNHR, NHCSNR₂, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR이거나; 또는 Q는 Q가 결합되어 있는 벤젠 고리와 함께, 하기 구조식(A, B 또는 C)으로 나타내지는 융합 고리 시스템(fused ring system)을 형성하고:



[0201]

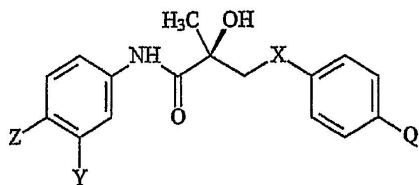
[0202] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이고;

[0203] R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이다.

[0204] 한 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Id)의 화합물의 유사체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Id)의 화합물의 유도체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Id)의 화합물의 이성체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Id)의 화합물의 대사산물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Id)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Id)의 화합물의 약학적 산물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Id)의 화합물의 수화물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Id)의 화합물의 N-산화물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Id)의 화합물의 불순물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Id)의 화합물의 전구 약물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Id)의 화합물의 다형체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Id)의 화합물의 결정을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Id)의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성체, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구 약물, 다형체 또는 결정의 임의의 조합물을 제공한다.

[0205] 한 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 X는 O이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Z는 NO₂이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Z는 CN이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Z는 H이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Z는 Cl이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Z는 Br이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Z는 F이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Z는 I이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Y는 CF₃이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Y는 Cl이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Y는 Br이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Y는 F이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Y는 I이다. 상기 화합물 (Id)내에서 Q는 NHC(O)CH₃이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Q는 F이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Q는 Cl이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Q는 Br이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id)내에서 Q는 I이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id) 내에서 T는 OH이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (Id) 내에서 R₁은 CH₃이다.

[0206] 한 구현예에서, 식 (Id)의 화합물은 하기 식 (IIId)로 나타내어진다:



[0207]

[0208] IIId

[0209] 상기 식에서, Z, Y 및 Q는 상기 식 (Ic)에서 정의된 바와 같다.

[0210] 한 구현예에서, 본 발명은 화학식 (IIId)의 화합물의 유사체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (IIId)의 화합물의 유도체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (IIId)의 화합물의 이성체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (IIId)의 화합물의 대사산물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (IIId)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (IIId)의 화합물의 약학적 산물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (IIId)의 화합물의 수화물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (IIId)의 화합물의 N-산화물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (IIId)의 화합물의 불순물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (IIId)의 화합물의 전구 약물을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (IIId)의 화합물의 다형체를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (IIId)의 화합물의 결정을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (IIId)의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성체, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구 약물, 다형체 또는 결정의 임의의 조합물을 제공한다.

[0211] 한 구현예에서, 화합물 (IIId) 내에서 X는 O이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IIId)내에서 Z는 NO₂이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IIId)내에서 Z는 CN이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IIId)내에서 Z는 H이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IIId)내에서 Z는 Cl이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IIId)내에서 Z는 Br이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IIId)내에서 Z는 F이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IIId)내에서 Z는 I이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IIId)내에서 Y는 CF₃이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IIId)내에서 Y는 Cl이다.

다른 구현예에서, 상기 화합물 (IId)내에서 Y는 Br이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IId)내에서 Y는 F이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IId)내에서 Y는 I이다. 상기 화합물 (IId)내에서 Q는 NHCOCCH_3 이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IId)내에서 Q는 F이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IId)내에서 Q는 Cl이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IId)내에서 Q는 Br이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IId)내에서 Q는 I이다. 다른 구현예에서 상기 화합물 (IId) 내에서 T는 OH이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물 (IId) 내에서 R_1 은 CH_3 이다.

[0212] 치환기 Z 및 Y는 이들 치환기를 함유하는 고리(이하 "A 고리")의 어느 위치에나 존재할 수 있다. 한 구현예에서, 치환기 Z는 A 고리의 파라 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 치환기 Y는 A 고리의 메타 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 치환기 Z는 A 고리의 파라 위치에 존재하고, 치환기 Y는 A 고리의 메타 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, Z는 NO_2 이고 A 고리의 파라위치에 존재한다. 다른 구현예에서, Z는 CN이고 A 고리의 파라위치에 존재한다. 다른 구현예에서, Z는 F이고 A 고리의 파라위치에 존재한다. 다른 구현예에서, Z는 Cl이고 A 고리의 파라위치에 존재한다. 다른 구현예에서, Z는 Br이고 A 고리의 파라위치에 존재한다. 다른 구현예에서, Z는 I이고 A 고리의 파라위치에 존재한다. 다른 구현예에서, Z는 H이다. 다른 구현예에서, Y는 CF_3 이고, A 고리의 메타 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, Y는 F이고, A 고리의 메타위치에 존재한다. 다른 구현예에서, Y는 Cl이고, A 고리의 메타위치에 존재한다. 다른 구현예에서, Y는 Br이고, A 고리의 메타위치에 존재한다. 다른 구현예에서, Y는 I이고, A 고리의 메타위치에 존재한다.

[0213] 다른 구현예에서, Z 또는 Y 중 하나는 그가 결합된 벤젠 고리와 함께 융합 바이시클릭 카아보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 시스템을 구성하며, 예를 들어, 나프틸, 퀴날졸릴, 피리미디닐 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0214] 치환기 Q는 이들 치환기를 함유하는 고리(이하 "B 고리")의 어느 위치에나 존재할 수 있다. 한 구현예에서, 치환기 Q는 B 고리의 파라 위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 치환기 Q는 F이고, B 고리의 파라위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 치환기 Q는 Cl이고, B 고리의 파라위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 치환기 Q는 Br이고, B 고리의 파라위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 치환기 Q는 I이고, B 고리의 파라위치에 존재한다. 다른 구현예에서, 치환기 Q는 NHCOCCH_3 이고 B 고리의 파라 위치에 존재한다.

[0215] 본 명세서에서 정의된 치환기 R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 ; 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 히드록실(OH)이다.

[0216] "알킬" 기란 직쇄, 분지쇄 및 환형 알킬기를 포함하는 포화 지방족 탄화수소를 의미한다. 일면에 있어서, 알킬기는 1-12개의 탄소를 함유한다. 다른 일면에 있어서, 알킬기는 1-7개의 탄소를 함유한다. 다른 일면에 있어서, 알킬기는 1-6개의 탄소를 함유한다. 다른 일면에 있어서, 알킬기는 1-4개의 탄소를 함유한다. 알킬기는, 치환되지 않을 수도 있고, 혹은 할로젠(즉, F, Cl, Br, I), 하이드록시, 알콕시 카르보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 니트로, 아미노, 알킬 아미노, 디알킬 아미노, 카르복실, 티오 및 티오알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환될 수 있다.

[0217] "할로알킬" 기란 하나 이상의 할로젠 원자, 예를 들어 F, Cl, Br 또는 I에 의해 치환된, 상술한 알킬기를 의미한다. "할로젠"은 주기율표의 제VII족의 원소, 즉, F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

[0218] "아릴" 기란 적어도 하나의 카르보 시클릭(carbocyclic) 방향족 기 또는 헤테로사이클릭 방향족 기를 가지는 방향족 기를 의미하는 것으로서, 이는 할로젠(즉, F, Cl, Br, I), 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 카르보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복시 또는 티오 혹은 티오알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환될 수도 있고, 치환되지 않을 수도 있다. 아릴 고리의 비제한적인 예로는, 페닐, 나프틸, 피라닐, 피롤릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 퓨라닐, 티오펜릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 이족사졸릴 등이 있다.

[0219] "하이드록실" 기란 OH기를 의미한다. 알케닐기는 탄소 이중결합에 대하여 하나 이상의 탄소를 가지는 기를 의미한다.

[0220] "아릴알킬" 기란 아릴에 결합된 알킬을 의미하는 것으로서, 이 때 알킬 및 아릴은 상기에 정의된 바와 같다. 아릴 알킬기의 예로는 벤질기가 있다.

[0221] 본 명세서에서 고려되는 바와 같이, 본 발명은 SARM 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구 약물, 다형체 또는 결정, 혹은 이들의 임의

의 조합물의 용도에 관한 것이다. 따라서, 한 구현예에 있어서, 본 발명은 SARM 화합물의 유사체의 사용에 관한 것이다. 다른 구현예에 있어서, 본 발명은 SARM의 유도체의 사용에 관한 것이다. 다른 일면에 있어서, 본 발명은 SARM의 이성체의 사용에 관한 것이다. 다른 일면에 있어서, 본 발명은 SARM의 대사산물의 사용에 관한 것이다. 다른 일면에 있어서, 본 발명은 SARM의 약학적 산물의 사용에 관한 것이다. 다른 일면에 있어서, 본 발명은 SARM의 수화물의 사용에 관한 것이다. 다른 일면에 있어서, 본 발명은 SARM의 N-산화물의 사용에 관한 것이다. 다른 일면에 있어서, 본 발명은 SARM의 전구약물의 사용에 관한 것이다. 다른 일면에 있어서, 본 발명은 SARM의 다형체의 사용에 관한 것이다. 다른 일면에 있어서, 본 발명은 SARM의 결정의 사용에 관한 것이다. 다른 일면에 있어서, 본 발명은, 본 발명의 SARM 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구 약물, 다형체 또는 결정의 조합의 사용에 관한 것이다.

[0222] 본원에서, "이성체"란 용어는, 이에 한정되지는 않으나, 광학(optical) 이성체 및 유사체, 구조(structural) 이성체 및 유사체, 배위(conformational) 이성체 및 유사체 등을 포함한다.

[0223] 한 구현예에서, 본 발명은 SARM 화합물의 다양한 광학 이성체의 사용을 포함한다. 당업자는 본 발명의 SARM 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심(chiral center)을 갖는다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 본 발명의 방법에 사용되는 SARM은 광학 활성 형태 또는 라세미 형태로 존재할 수 있고, 분리될 수 있다. 일부 화합물들은 동질 이상(polymorphism) 형태로 나타난다. 본 발명은 라세미형, 광학 활성형, 동질이상형, 또는 입체이성형(stereoisomeric), 또는 이들의 혼합 형태를 포함하는 것으로 이해되며, 이들 형태는 본원에 기재된 방법에 유용한 특성을 갖는다. 한 구현예에 있어서, 상기 SARM은 순수한 (R)-이성체이다. 다른 구현예에서, 상기 SARM은 순수한 (S)-이성체이다. 다른 구현예에서, 상기 SARM은 (R)-이성체와 (S)-이성체의 혼합물이다. 다른 구현예에서, 상기 SARM은 (R)-이성체 및 (S)-이성체를 등량으로 포함하는 라세미 혼합물이다. 광학 활성형을 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 재결정화 기법에 의한 라세미형의 분리, 광학 활성 출발물질로부터의 합성, 키랄 합성, 또는 키랄 정지상을 이용한 크로마토그래피 분리).

[0224] 본 발명은 아미노-치환 화합물과 유기 및 무기 산, 예를 들어 시트르산 및 염산의 "약학적으로 허용 가능한 염"을 포함한다. 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 아미노 치환기의 N-산화물을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 또한 페놀계 화합물로부터 무기 염기, 예를 들어 수산화나트륨의 처리에 의해 제조될 수 있다. 또한, 페놀계 화합물의 에스테르는 지방족 및 방향족 카르복시산, 예를 들어 아세트산 및 벤조산 에스테르를 이용해 제조할 수 있다.

[0225] 본 발명은 또한 SARM 화합물의 유도체를 포함한다. "유도체"란 용어는, 에테르 유도체, 산 유도체, 아미드 유도체, 에스테르 유도체 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명은 SARM 화합물의 수화물을 포함한다. "수화물"이란 용어는, 반수화물(hemihydrate), 일수화물(monohydrate), 이수화물(dihydrate), 삼수화물(trihydrate) 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0226] 본 발명은 또한 SARM 화합물의 대사산물을 포함한다. "대사산물"이란 용어는 대사 또는 대사과정에 의해 다른 물질로부터 생성된 임의의 물질을 의미한다.

[0227] 본 발명은 또한 SARM 화합물의 약학적 산물을 포함한다. "약학적 산물"이란 용어는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 용도에 적합한 조성물(약학적 조성물)을 의미한다.

[0228] 본 발명은 또한 SARM 화합물의 전구약물을 포함한다. "전구약물"이라는 용어는 가수분해, 에스테르화, 탈-에스테르화, 활성화, 염 형성 등과 같은 반응에 의해 생체 내에서 생물학적으로 활성인 제제로 전환될 수 있는 물질을 의미한다.

[0229] 본 발명은 또한 SARM 화합물의 결정을 포함한다. 나아가, 본 발명은 SARM 화합물의 다형체를 제공한다. "결정"이라는 용어는 결정 상태의 물질을 의미한다. "다형체(polymorph)"라는 용어는, X-선 회절, IR 스펙트럼, 용융점 등과 같은 특성의 물리적 성질을 갖는 물질의 결정 상태를 의미한다.

[0230] **선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물의 생물 활성**

[0231] 선택적 안드로겐 수용체 조절자(SARM) 화합물은 신규한 부류의 안드로겐 수용체를 표적으로 하는 제제(ARTA)로서, a) 수컷 피임; b) 피로, 우울증, 성기능장애, 감소된 성욕, 발기 기능장애, 생식샘 저하증, 골다공증, 탈모, 빈혈, 비만, 사르코페니아, 골감소증(osteopenia), 골다공증, 양성 전립선 과다형성증(hyperplasia), 인지능과 감정 변화, 전립선암과 같이, 예를 들어 노화과정의 수컷에서의 안드로겐 감소(ADAM)와 관련된 각종 호르몬-관련 증상의 치료; c) 성기능 장애, 감소된 성욕, 생식샘 저하증, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인

지능과 감정 변화, 우울증, 빈혈증, 탈모, 비만, 자궁내막증, 유방암, 자궁암 및 난소암과 같이, 암컷에서의 안드로겐 감소(ADIF)와 관련된 질환의 치료; (d) 급성 및/또는 만성 근소모 질환의 치료 및/또는 예방; (e) 안구 건조증의 예방 및/또는 치료; (f) 경구 안드로겐 대체 요법; (g) 전립선암의 발병의 감소, 정지 또는 감퇴 야기; 및/또는 (f) 암세포 내 세포 사멸 유도를 위해 유용한 것으로 밝혀졌다.

[0232] 본 명세서에서, 세포의 시그널링 분자를 위한 수용체는 집약적으로 "세포 시그널링 수용체"로 언급된다. 많은 세포 시그널링 수용체가 세포 표면 상에서 막횡단 단백질이다; 이들이 세포의 시그널링 분자 (즉, 리간드)에 결합하면, 활성화되어 세포의 행동을 변경시키는 일련의 세포내 시그널을 생성한다. 대조적으로, 어떠한 경우에서, 상기 수용체는 세포 내에 있으며, 상기 시그널링 리간드는 세포를 활성화시키기 위하여 세포 내로 침투하여야 한다; 이들 시그널링 분자는 따라서 세포의 형질막을 가로질러 확산될 수 있을 정도로 충분히 작고 소수성이어야 한다.

[0233] 스테로이드 호르몬은 표적 세포의 형질막을 가로질러 직접 확산되고 세포내 세포 시그널링 수용체에 결합하는 작은 소수성 분자의 한 예이다. 상기 수용체는 구조적으로 연관되며, 세포내 수용체 슈퍼 패밀리를 (또는 스테로이드-호르몬 수용체 슈퍼 패밀리를) 구성한다. 스테로이드 호르몬 수용체는 프로게스테론(progesterone) 수용체, 에스트로겐 수용체, 안드로겐 수용체, 글루코코르티코이드(glucocorticoid) 수용체, 및 미네랄로코르티코이드(mineralocorticoid) 수용체를 포함한다. 한 측면에서, 본 발명은 안드로겐 수용체에 관한 것이다.

[0234] 리간드의 수용체 결합 이외에, 상기 수용체는 블록킹되어 리간드 결합을 방지할 수 있다. 물질이 수용체에 결합하면, 그 물질의 3차원적 구조는 볼 및 소켓 구조로 상기 수용체의 3차원적 구조에 의하여 창출된 공간 내로 피팅(fitting)된다. 볼이 소켓에 잘 피팅(fitting)될수록, 더욱 고정되게 유지된다. 이러한 현상은 친화력이라 불리운다. 물질의 친화력이 원래 호르몬보다 크면, 그것은 호르몬과 경쟁하여 결합 부위에 보다 자주 결합할 것이다. 일단 결합되면, 시그널이 수용체를 통하여 세포 내로 보내어져, 세포로 하여금 어떠한 방식으로 반응하도록 한다. 이는 활성화라 불리운다. 활성화된 수용체는 특이 유전자의 전사를 직접적으로 조절한다. 그러나, 상기 물질 및 수용체는 세포를 활성화시키기 위하여 친화력 이외의 어떠한 특성을 가질 것이다. 상기 물질의 원자와 수용체의 원자 사이의 화학 결합이 형성된다. 어떠한 경우, 이는 수용체 구조의 변화를 유도하며, 이는 활성화 과정을 시작하기에 충분하다[시그널 형질도입(signal transduction)이라 함].

[0235] 다른 측면에서, 본 발명은 작용제(agonist) 화합물인 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터 화합물에 관한 것이다. 수용체 작용제는 수용체에 결합하여 이를 활성화시키는 물질이다. 따라서, 한 구현예에서, 본 발명의 SARM 화합물은 스테로이드계 호르몬 수용체에 결합하여 이를 활성화시키는 데에 유용하다. 한 측면에서, 본 발명의 작용제 화합물은 안드로겐 수용체에 결합하는 작용제이다. 다른 측면에서 상기 화합물은 안드로겐 수용체에 높은 친화성을 가진다. 다른 측면에서, 작용제 화합물은 동화 활성을 가진다. 다른 측면에서 본 발명은 안드로겐 수용체의 비-스테로이드계 화합물의 작용 및 동화 활성을 가지는 선택적 안드로겐 조절자 화합물을 제공한다.

[0236] 다른 측면에서, 본 발명은 길항제(antagonist) 화합물인 선택적 안드로겐 조절자 화합물에 관한 것이다. 수용체 길항제는 수용체에 결합하여 이를 불활성화시킨다. 따라서, 한 구현예에서 본 발명의 SARM 화합물은 스테로이드계 호르몬 수용체에 결합하고 이를 불활성화시키는 데에 유용하다. 한 구현예에서, 본 발명의 상기 길항제 화합물은 안드로겐 수용체에 결합하는 길항제이다. 다른 구현예에서, 상기 화합물은 안드로겐 수용체에 높은 친화성을 가진다.

[0237] 다른 측면에서 본 발명의 SARM 화합물은 부분적인 AR 작용제/길항제로서 구분될 수 있다. SARM은 어떤 조직에서는 작용제로서 AR-반응성 유전자의 전사(예를 들어, 근육 동화 효과) 증가를 유발한다. 다른 구현예에서, 이들 화합물은 AR에서 억제제로 작용하여 천연 안드로겐의 작용제 효과를 방지한다.

[0238] 본 발명의 화합물이 AR 작용제인지 길항제인지를 결정하는 분석은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예컨대, AR 작용제 활성은, 중량에 의하여 측정된, 전립선 및 정낭(seminal vesicle)과 같은 AR 함유 조직의 성장을 유지 및/또는 자극하는 SARM 화합물의 능력을 모니터링함으로써 측정될 수 있다. AR 길항제 활성은 SARM 화합물의 AR 함유 조직의 성장을 억제하는 능력을 모니터링함으로써 측정될 수 있다.

[0239] 본 발명의 화합물은 안드로겐 수용체에 가역적으로 또는 비가역적으로 결합한다. 한 구현예에서, 안드로겐 수용체는 포유류의 안드로겐 수용체이다. 다른 구현예에서, 안드로겐 수용체는 인간의 안드로겐 수용체이다. 한 구현예에서 SARM 화합물은 인간과 같은 포유류의 안드로겐 수용체에 가역적으로 결합한다. 수용체에 가역적으로 결합한다는 것은 결합 후 화합물이 결합 후, 수용체로부터 탈착될 수 있는 것을 의미한다.

- [0240] 다른 측면에서, 상기 SARM 화합물은 포유류, 예를 들어 인간의 안드로겐 수용체에 비가역적으로 결합한다. 따라서, 한 측면에서, 본 발명의 화합물은 안드로겐 수용체의 알킬화 (즉, 공유결합 형성)를 허용하는 작용기(예컨대, 친화성 라벨)를 가질 수 있다. 따라서, 이러한 경우, 상기 화합물은 수용체에 비가역적으로 결합하는 알킬화제이며, 따라서, 내생 리간드 DHT 및 테스토스테론과 같은 스테로이드에 의하여 대체될 수 없다. 본원에서 "알킬화제"는 DNA, RNA 또는 효소와 같은 세포성 성분과 알킬화하는 (공유 결합을 형성하는) 시약으로 정의된다. 상기는, 알킬 라디칼을 생물학적으로 활성인 분자 내로 도입함으로써 적합한 작용을 방지하는 매우 반응성 화합물질이다. 알킬화 잔기는 세포성 성분 내에서 친핵성 잔기와 상호반응하는 친 전자성기이다.
- [0241] 따라서, 본 발명의 한 구현예에 따르면, 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물이 안드로겐 수용체에 결합하기 위해 효과적인 조건 하에서, 안드로겐 수용체를 SARM 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 임의의 조합과 접촉시킴에 의해, 본 발명의 SARM 화합물을 안드로겐 수용체에 결합시키는 방법이 추가로 제공된다. 안드로겐 수용체에 대한 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물의 결합에 의해, 본 발명의 화합물은 남성 피임제로서 그리고, 다양한 호르몬 치료에서 유용하게 사용될 수 있다. 작용제 화합물은 안드로겐 수용체에 결합하여 이를 활성화시킨다. 길항제 화합물은 안드로겐 수용체에 결합하여 이를 불활성화시킨다. 작용제 또는 길항제 화합물의 결합은 가역적이거나 비가역적이다.
- [0242] 본 발명의 한 구현예에 따르면, 대상의 안드로겐 수용체를 본 발명의 SARM 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 임의의 조합과, 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물이 안드로겐 수용체에 결합하여 정자형성을 억제하기에 유효한 양으로 접촉시킴에 의해, 대상에서 정자형성(spermatogenesis)을 억제하는 방법이 제공된다.
- [0243] 다른 측면에서, 본 발명은 수컷 대상의 피임 방법을 제공하는 바, 상기 방법은, 상기 대상에게 본 발명의 SARM 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 임의의 조합을, 상기 대상 내에서 정자 생산을 억제함으로써 상기 대상 내에서 피임을 실행하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0244] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, (예를 들어, 안드로겐-의존성 질환을 앓고 있는) 환자의 호르몬 치료를 위한 방법이 제공되는 바, 상기 방법은, 환자의 안드로겐 수용체를 본 발명의 SARM 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 임의의 조합과, 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물이 안드로겐 수용체에 결합하여 안드로겐 의존성 질환의 변화를 초래하기에 효과적인 양으로 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0245] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 환자의 호르몬 대체 요법이 제공되는 바, 상기 방법은, 환자의 안드로겐 수용체를 본 발명의 SARM 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 임의의 조합과, 선택적 안드로겐 수용체 조절자 화합물이 안드로겐 수용체에 결합하여 안드로겐 의존성 질환의 변화를 가져오기에 유효한 양으로 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0246] 다른 측면에서, 본 발명은 대상에게 본 발명의 SARM 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 임의의 조합을, SARM 화합물이 안드로겐 수용체에 결합하여 안드로겐 의존성 질환의 변화를 가져오기에 효과적인 양으로, 투여하는 단계를 포함하는, 호르몬 관련 증상을 가지는 대상의 치료방법을 제공한다.
- [0247] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 안드로겐 의존성 질환은, 생식샘 저하증, 사르코페니아, 적혈구 생성(erythropoiesis), 골다공증, 및 기타 저 안드로겐(예컨대, 테스토스테론) 수준에 의존하는 것으로 판정되는 질환과 같이, 노화와 관련된 질환을 포함한다.
- [0248] 본 발명의 다른 측면에 따르면 전립선암을 가지는 대상의 치료방법이 제공되는 바, 상기 방법은 상기 대상에게 본 발명의 SARM 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 임의의 조합을, 상기 대상에서 전립선암을 치료하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0249] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 대상에서 전립선 암을 예방하는 방법이 제공되는 바, 상기 방법은 상기 대상에게 본 발명의 SARM 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 임의의 조합을, 대상에서 전립선암을 예방하

기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

- [0250] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 전립선 암을 앓고 있는 대상에서 전립선 암의 진행을 지연시키는 방법이 제공되는 바, 상기 방법은 상기 대상에게 본 발명의 SARM 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 임의의 조합을, 상기 대상에서 전립선암의 진행을 억제하기에 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0251] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 전립선 암을 앓고 있는 대상에서 전립선 암의 재발을 예방하는 방법이 제공되는 바, 상기 방법은 상기 대상에게 본 발명의 SARM 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 임의의 조합을, 상기 대상에서 전립선암의 재발을 예방하기에 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0252] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 전립선 암을 앓고 있는 대상에서 전립선 암의 재발을 치료하는 방법이 제공되는 바, 상기 방법은 상기 대상에게 본 발명의 SARM 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 임의의 조합을, 상기 대상에서 전립선암의 재발을 치료하기에 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0253] *나아가, 안드로겐 수용체의 자극은 눈물의 생산을 촉진하므로, 본 발명의 SARM 화합물은 안구 건조 질환의 치료에도 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 안구 건조증을 앓고 있는 환자의 안구 건조 증상을 치료하기 위한 방법이 제공되는 바, 상기 방법은 상기 대상의 안구 건조증을 치료하기에 유효한 양으로, 본 발명의 SARM 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0254] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 대상에서 안구 건조질환을 예방하는 방법이 제공되는 바, 상기 방법은, 대상의 안구 건조질환을 예방하기에 유효한 양으로, 본 발명의 SARM 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 임의의 조합을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0255] 다른 구현예에서, 본 발명은 암 세포의 세포사멸을 유도하는 방법을 제공하는 바, 상기 방법은, 상기 암세포의 사멸을 유도하기에 유효한 양으로, 본 발명의 SARM 화합물 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 전구약물, 다형체, 결정 또는 이들의 임의의 조합을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0256] 본원에서 "접촉"은, 본 발명의 SARM 화합물이 테스트 튜브, 플라스크, 조직 배양액, 칩, 어레이, 플레이트, 마이크로플레이트, 모세관 등 내에서 효소를 함유하는 샘플 내로 도입되어, SARM의 상기 효소에의 결합을 허용하기에 충분한 온도 및 시간으로 배양됨을 의미한다. 상기 샘플을 SARM 또는 기타 특이 결합 성분과 접촉시키는 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 실행될 분석 프로토콜 유형에 따라 선택될 수 있다. 배양 방법 또한 표준이며 당업자에게 공지되어 있다.
- [0257] 다른 측면에서, 용어 "접촉"은, 본 발명의 SARM 화합물이 치료를 받는 대상 내로 도입되어, 생체 내에서 안드로겐 수용체와 접촉하도록 됨을 의미한다.
- [0258] 본원에서 용어 "성욕(libido)"는 성적 욕구를 의미한다.
- [0259] 본원에서 용어 "발기"는 발기될 수 있음을 의미한다. 발기 조직은 매우 팽창되고 그것이 함유하는 수많은 혈관의 팽창에 의하여 단단하게 될 수 있는 조직이다.
- [0260] "성선기능저하증(hypogonadism)"는 비정상적으로 감소된 생식선(gonad)의 기능적 활성화와 성적 발달 및 성장의 지연으로부터 초래되거나 이를 특징으로 하는 증상이다. "골감소증(osteopenia)"은 골 밀도 또는 칼슘화 감소를 의미한다. 이는 그러한 증상이 주목되는 모든 골격계를 포함하는 용어이다.
- [0261] "골다공증(osteoporosis)"은 칼슘 및 골 단백질 결핍으로 인한 골 질량 감소와 함께 골의 얇아짐을 의미한다. 골다공증은 개인에게 골절이 일어나기 쉽도록 하며, 이는 종종 서서히 치유되며 저조하게 치유된다. 체크되지 않은 골다공증은 자세 변화, 물리적 이상 및 감소된 운동성을 초래할 수 있다.
- [0262] "전립선비대증(BPH:benign prostate hyperplasia)"은 전립선의 비-악성 확대이며, 성인 남성의 내부 기관에서 발견되는 가장 통상적인 비-악성 증식성 이상이고, 성인 남성에서 사물을 야기하는 주요 원인이다. BPH는 50세

이상의 남성 75% 이상에서 나타나며, 90대까지 88%에 달한다. BPH는 전립선을 가로지르는 요도 (prostatic urethra)의 일부의 점진적 압박을 빈번하게 초래한다. 이는 불완전한 방광의 비움 및 배뇨의 긴급함으로 인하여 환자로 하여금 빈번한 배뇨를 야기한다. 요 흐름의 장애는 또한, 방광으로부터 요를 비울 수 없음으로 인하여, 요구될 때 배뇨를 개시함에 있어서의 어려움과 요 흐름 예방의 어려움을 포함하는 배뇨 조절의 일반적 결여를 초래하며, 이는 요 장애(urinary obstruction) 및 요 부전(urinary failure)을 초래할 수 있는, 배뇨 일부 성 요실금(overflow urinary incontinence)로 알려져 있다.

[0263] "인지(cognition)"는 인식의 과정, 특히 깨달음(aware), 인식(knowing), 배움(learning) 및 판단(judging)의 과정을 의미한다. 인지는 심리학, 언어학, 컴퓨터 과학, 신경과학, 수학, 인성학 및 철학의 분야와 관련된다. 용어 "감정"은 정신 상태 및 기분을 의미한다. 본원에서 의도되는 바와 같이, 변경은 인지 및/또는 감정의 긍정적 또는 부정적 변화를 의미한다.

[0264] 용어 "우울증(depression)"은 개인의 먹고 자고 느끼고 생각하는 방식에 영향을 미치는 신체, 감정 및 생각을 수반하는 질병을 의미한다. 우울증의 신호 및 징후는 활동에 대한 관심 손실, 식욕 손실 또는 과식, 감정 표현 손실, 공허한 기분, 절망감, 비판, 죄의식 또는 무력감, 사회적 위축, 피곤함, 수면 장애, 트러블 집중, 기억, 또는 결정, 안절부절함, 초조함, 두통, 소화 장애 또는 만성 통증을 포함한다.

[0265] 용어 "체모 손실"은 의학적으로 탈모증(alopecia)으로 알려져 있으며, 가장 통상적인 유형의 남성 패턴 대머리(baldness)에서의 대머리를 의미한다. 대머리는 전형적으로 두발의 부분적 손실로 시작되며, 때때로 완전한 대머리 및 심지어 체모의 손실로까지 진행된다. 체모 손실은 남성 및 여성 모두에게 영향을 미친다.

[0266] "빈혈(anemia)"은 정상적인 수 미만의 적혈구 수 또는 정상적인 양 미만의 혈액내 헤모글로빈을 가지는 증상을 의미한다. 혈액의 산소 운반 능력은, 따라서 감소된다. 빈혈을 가진 사람은 쉽게 피곤함을 느낄 것이며, 창백하고, 가슴 두근거림(palpitation)으로 발달되고, 대개 호흡이 짧아진다. 빈혈은 다음의 네 가지 근본적 요인에 의하여 야기된다: a) 출혈(hemorrhage(bleeding)); b) 용혈(hemolysis: 적혈구의 과도한 파괴); c) 적혈구 생산부족; d) 충분하지 않은 정상적 헤모글로빈. 재생 불량성 빈혈(aplastic anemia), 벤젠 중독(benzene poisoning), 판코니 빈혈(Fanconi anemia), 신생아 용혈성 질환, 유전성 구상 적혈구증(hereditary spherocytosis), 철분 결핍 빈혈, 골화석증(osteopetrosis), 비타민 B12 결핍성 빈혈(pernicious anemia), 낫 적혈구 장애(sickle cell disease), 탈라세미아(thalassemia), 골수 형성이상 증후군(Myelodysplastic syndromes), 및 다양한 골수 질환을 포함하는 많은 유형의 빈혈이 있다. 본원에서 의도되는 바와 같이, 본 발명의 SARM 화합물은 상기한 유형의 빈혈 중 하나 이상의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

[0267] "비만"은 정상 체중을 상당히 초과하는 상태를 의미한다. 전형적으로, 이상 체중 보다 20% 이상이면 비만으로 간주된다. 비만은 국립 보건 연구소(NIH)에 의하여 30 이상의 신체 대 질량 지수(BMI: body to mass index)로서 보다 정확히 정의되었다. 비만은 종종 유전적 및 습관적 요인에 근거한 다중 요인성이다. 비만으로 인한 과체중은 건강상 상당한 문제를 일으킨다. 이는 하기를 포함하는 많은 질병의 발병율을 증가시킨다: 타입 2 (성인-개시) 당뇨병; 고혈압(hypertension); 발작(stroke: 뇌혈관 사고 (CVA: cerebrovascular accident)); 심장마비(heart attack: 심근경색증(myocardial infarction: MI)); 심부전(heart failure: 울혈성 심부전 (congestive heart failure)); 암 (전립선암 및 대장 및 직장암과 같은 특정 형태); 담석(gallstone) 및 담낭(gallbladder) 질환 (담낭염:cholecystitis); 통풍(gout) 및 통풍성 관절염(gouty arthritis); 무릎, 골반 및 허부 등의 골관절염(osteoarthritis: 퇴행성 관절염); 수면성 무호흡(sleep apnea: 수면 중 정상적으로 호흡하지 못함, 혈액 산소 저하); 및 피크위키안 증후군 (Pickwickian syndrome: 비만, 안면홍조(red face), 환기부족, 및 졸음). 본원에서 의도되는 바와 같이, 용어 "비만"은 상기한 비만 관련 증상 및 질환 중 임의의 것을 포함한다. 따라서, 본 발명의 SARM 화합물은 비만 및 상기한 비만 관련 증상 및 질환 중 하나 이상의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

[0268] "전립선암"은 미국 내 남성들에게 가장 빈번히 발생하는 암이며, 매년 수십만의 새롭게 진단 받은 사례가 발생한다. 새롭게 진단 받은 전립선암의 60% 이상이 병리학적으로 진전되었으며, 치료법이 없고 비참한 예후를 보이는 것으로 나타난다. 50세 이상의 남성 중 3분의 1이 생명을 위협하는 임상적 전립선암 형태로 활성화될 수 있는 잠재 형태의 전립선암을 가진다. 잠재성 전립선암의 빈도는 50대(5.3-14%)로부터 90대(40-80%)에 이르기까지 각 세대에 따라 상당히 증가하는 것으로 나타났다. 잠재성 전립선암을 가진 사람의 숫자는 모든 문화, 인종을 통하여 동일하나, 임상학적으로 악화된 암의 빈도는 현저히 다르다. 이는 환경 요인이 잠재성 전립선암을 활성화시키는데 역할을 함을 암시한다.

[0269] **약제학적 조성물**

- [0270] 일 측면에서, 본 발명의 치료방법은 SARM 화합물 및/또는 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 하이드레이트, N-옥사이드, 전구약물, 폴리포르프(polymorph), 유리 또는 이의 조합물; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0271] 본원에서 "약제학적 조성물"은 "유효량"의 활성성분, 예컨대 SARM 화합물을 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 조성물을 의미한다.
- [0272] 본원에서 "유효량"은 일정 조건 및 투여 요법에 치료효과를 제공하는 양을 의미한다. 본원에서, SARM 화합물의 "유효량"은 1-500 mg/day 일 수 있다. 일례로, 투여량은 1-100 mg/day이다. 다른 측면에서, 투여량은 100-500 mg/day이다. 또다른 측면에서, 투여량은 45-60 mg/day이다. 또다른 측면에서, 투여량은 15-25 mg/day이다. 또다른 일 측면으로, 투여량은 55-65 mg/day이다. 또다른 일 측면으로, 투여량은 45-60 mg/day이다. SARM 화합물은 매일, 1일 투여량 전체를 단일 투여 형태로 투여할 수 있으며, 또는 1일 2회 또는 1일 3회와 같이 여러번의 투여 방법으로 매일 투여할 수 있다. SARM 화합물은 또한 간헐적으로, 예컨대 하루 걸러, 일주일에 3일, 일주일에 4일, 일주일에 5일 등의 방식으로 투여할 수 있다.
- [0273] 본원에서, 용어 "치료"는 예방적 및 질환 완화성 치료를 포함한다. 본원에서, 용어 "감소", "억제" 및 "저해"는 감소, 축소의 의미로 통상적으로 이해된다. 본원에서, 용어 "촉진"은 속도 증가의 의미로 통상적으로 이해된다. 본원에서, "증진"은 증가의 의미로 통상적으로 이해된다. 본원에서, 용어 "진행"은 범위가 증가되거나 또는 혹독, 진보, 발전 또는 나빠지는 것을 의미한다.
- [0274] 본원에서, "투여"는 본 발명의 SARM 화합물을 검사대상에 접촉시키는 것을 의미한다. 본원에서, 투여는 생체의에서, 시험관내에서 또는 생체어 |에서 살아있는 생물, 예컨대 인간의 세포 또는 조직에 대하여 실시될 수 있다. 일 측면으로, 본 발명은 본 발명의 화합물을 검사대상에 투여하는 것을 포함한다. 일 측면으로, 상기 검사대상은 포유류 종이다. 다른 일 측면으로, 상기 검사 대상은 인간이다.
- [0275] SARM 제제를 포함하는 약제학적 조성물은 검사대상에게 당업자에게 공지된 방법, 예컨대 비경구, 암근처에, 경점막, 경피, 근육내, 정맥내, 피내(intradermally), 피하, 복막내, 심실내, 질내, 두개골내 및 종양내로 투여될 수 있다.
- [0276] 일 측면으로, 약제학적 조성물은 경구로 투여되며, 따라서 경구 투여에 적합한 형태, 예컨대 고체 또는 액체 조제로 제형화된다. 적합한 경구용 고체 제형은, 정제, 캡슐제, 환제, 과립제, 펠렛 등을 포함한다. 액체의 적합한 경구제형으로는 액제, 현탁제, 분산제, 유제 오일제 등을 포함한다. 본 발명의 일 측면으로, SARM 화합물은 캡슐제로 제조된다. 상기 일 측면에 있어서, 본 발명의 조성물은 SARM 활성 화합물 및 불활성 담체 또는 희석제과, 경질 젤라틴 캡슐을 포함한다.
- [0277] 또한 다른 측면으로, 약제학적 조성물은 액체 조제를 정맥내, 동맥내 또는 근육내 주사하여 투여한다. 적합한 액체 제형은 액제, 현탁제, 분산제, 유제, 오일제 등을 포함한다. 일 측면으로, 약제학적 조성물은 정맥내로 투여하며, 따라서 정맥내 투여에 적합한 형태로 제형화된다. 다른 측면으로, 약제학적 조성물은 동맥내로 투여되며, 따라서 동맥내 투여에 적합한 형태로 제형화된다. 다른 측면으로, 약제학적 조성물은 근육내로 투여되며 따라서, 근육내 투여에 적합한 형태로 제형화된다.
- [0278] 또한, 다른 예에 있어서, 약제학적 조성물은 신체 표면에 국소 투여되며, 따라서 국소 투여에 적합한 형태로 제형화 된다. 적합한 국소 투여용 제형은 젤제, 연고제, 크림제, 로션제, 점적약제 등을 포함한다. 국소 투여시, SARM 제제 또는 이의 생리적으로 허용되는 유도체들, 예컨대 염, 에스테르, N-옥사이드 등은, 생리학적 으로 허용되는 희석제와 함께, 약제학적 담체의 함유 유무에 따라, 액제, 현탁제 또는 유제로 제조된다.
- [0279] 또한, 다른 측면에 있어서, 약제학적 조성물은 좌약제로, 예컨대 직장 좌제 또는 요도 좌제로 투여된다. 또한, 다른 측면에 있어서, 약제학적 조성물은 펠렛을 피하 이식으로 투여한다. 또 다른 측면에서, 상기 펠렛은 SARM 약제의 조절된 방출이 장기간 이루어지도록 한다.
- [0280] 다른 측면으로, 활성 화합물은 비히클, 특히 리포솜(참조: Langer, Science 249: 1527-1533(1990) ; Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989);Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; 참조: 통상의 책) 형태로 전달될 수 있다.
- [0281] 본원에서 "약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제"는 당업자에게 공지된 것이다. 담체 또는 희석제는 고체 제형인 경우 고형의 담체 또는 희석제일 수 있으며, 액체 제형인 경우 액체 담체 또는 희석제 일 수 있으며, 또

는 이들의 혼합 형태 수 있다.

- [0282] 고형의 담체/희석제는, 이에 한정되진 않으나, 검, 전분(예, 옥수수 전분, 전-젤라틴화된 전분), 당(예, 락토스, 만니톨, 슈크로스, 텍스트로스), 섬유성 물질(예, 마이크로크리스탈린 셀룰로스), 아크릴레이트(예, 폴리메틸아크릴레이트), 칼슘 카보네이트, 마그네슘 옥사이드, 탈크, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0283] 액체 제형에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 담체는 수용성 또는 비수용성 액체, 현탁제, 유제 또는 오일제일 수 있다. 비수용성 용매의 예들로는, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 에틸 올레이트와 같은 주사가능한 유기 에스테르가 있다. 수용성 담체로는, 물, 생리식염수 및 완충화된 매체를 포함한, 알콜성/수용성 액체, 유제 또는 현탁제를 포함한다. 오일의 예로는 페트로레움, 동물, 식물 및 합성한 기원의 오일이 있으며, 그 예로 땅콩 오일, 콩 오일, 미네랄 오일, 올리브 오일, 해바라기 오일 및 피쉬-리버 오일이 있다.
- [0284] 비경구 비히클(피하, 정맥내, 동맥내 또는 근육내 주사용)로는 소듐 클로라이드 용액, 링거 텍스트로스, 텍스트로스 및 소듐 클로라이드, 락테이트화된 링거 및 고정된 오일을 포함한다. 정맥내 비히클은 유제 및 영양소 공급원, 링거 텍스트로스와 같은 전해질 공급원 등을 포함한다. 예로는 계면활성제 및 그의 약제학적으로 허용가능한 보강제를 포함하거나 포함하지 않은 형태의, 물 및 오일과 같은 멸균된 액체가 있다. 물, 생리식염수 및 수용성 텍스트로스 및 관련 당 용액 및 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜은, 바람직한 액체 담체, 특히 주사용 액체에 대한 담체이다. 오일제의 예로는 페트로레움, 동물, 식물 및 합성한 기원의 오일이 있으며, 구체적으로는 땅콩 오일, 콩 오일, 미네랄 오일, 올리브 오일, 해바라기 오일 및 피쉬-리버 오일이 있다.
- [0285] 또한 상기 조성물은 결합제(예, 아카시아, 옥수수 전분, 젤라틴, 카르보머, 에틸 셀룰로스, 구아르 검, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 포비돈), 식별제(예, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산, 실리콘 디옥사이드, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 구아르 검, 소듐 스타치 글리콜레이트), 다양한 pH 및 이온 강도의 완충액(예, Tris-HCl, 아세테이트, 포스페이트), 알부민 또는 젤라틴과 같이 표면 흡수를 방지할 수 있는 첨가제, 세정제(예, 트윈 20, 트윈 80, 플루로닉 F68, 담즙산 염화합물), 단백질을 저해제, 계면활성제(예, 소듐 라우릴 설페이트), 투과 증진제, 가용제(예, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리세롤), 항산화제(예, 아스코르빈산, 소듐 메타비설피트, 부틸레이티드 하이드록시아니솔), 안정화제(예, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 점증제(예, 카르보머, 콜로이드 실리콘 디옥사이드, 에틸 셀룰로스, 구아르 검), 감미료(예, 아스파르탐, 시트릭 산), 보존제(예, 티메로살, 벤질 알콜, 파라벤스), 윤활제(예, 스테아릭산, 마그네슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트), 유동제(예, 콜로이드 실리콘 디옥사이드), 가소제(예, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트), 유화제(예, 카르보머, 하이드록시프로필 셀룰로스, 소듐 라우릴 설페이트), 폴리머 코팅제(예, 폴로사머, 폴로사민), 코팅 및 필름 형성제(예, 에틸 셀룰로스, 아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트) 및/또는 보강제를 더욱 포함할 수 있다.
- [0286] 일 측면으로, 본원에서 제공되는 약제학적 조성물은 조절된 방출 조성물, 즉 SARM 조성물이 투여 후 장기간에 걸쳐 방출되는 형태이다. 조절된 또는 서방형 방출 조성물은 친유성 디포 (예컨대, 지방산, 왁스, 오일)내의 제형을 포함한다. 다른 측면으로서, 상기 조성물은 즉각적 방출 조성물, 예컨대 투여후 바로 SARM 화합물이 방출되는 형태의 조성물이다.
- [0287] 또 다른 측면으로, 상기 약제학적 조성물은 조절된 방출 시스템내로 전달될 수 있다. 상기 제제는 정맥 내 주입액, 이식가능한 삼투 펌프, 경피 패치, 리포솜, 또는 기타 투여 방식을 이용하여 투여될 수 있다. 일 측면에서, 펌프가 사용될 수 있다(Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201(1987); Buchwald et al., Surgery 88:507(1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574(1989) 참조). 다른 측면에서, 폴리머 물질이 사용될 수 있다. 다른 측면에서, 조절된 방출 시스템이 치료 표적, 즉 뇌에 근접하여 배치될 수 있으며, 따라서 단지 소량의 체계적인 투여량을 필요로 할 수 있다(예컨대, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138(1984) 참조). 다른 조절된 방출 시스템은 Langer에 의한 논문에서 논의된다(Science 249:1527-1533(1990) 참조).
- [0288] 상기 조성물은 또한, 폴리아세틱 산, 폴글리콜릭 산, 하이드로겔, 그의 또는 리포솜, 마이크로유제, 마이셀, 유니라멜라 비히클 또는 멀티라멜라 비히클, 에리트로사이트 코스트 또는 스페로플라스트와 같은 폴리 화합물로 이루어진 미립자 조제 내로 또는 그 위로 활성성분을 적용시키는 것을 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 물리적 상태, 용해도, 안정도, 생체내 방출율 및 생체내 일소율에 영향을 미칠 것이다.
- [0289] 또한 본 발명은 폴리머(예컨대, 폴록사머 또는 폴록사민)로 코팅된 미립자 조성물, 및 조직 특이성 수용체, 리

간드 또는 항원에 대한 항체에 커플링되거나 조직 특이성 수용체의 리간드에 커플링된 화합물을 포함한다.

- [0290] 또한 본 발명은 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 공중합체, 카르복시메틸 셀룰로스, 텍스트란, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리프롤린과 같은 수용성 폴리머의 공유결합에 의해 변형된 화합물을 포함한다. 변형된 화합물은 상응하는 비변형된 화합물 보다 정맥 내 주사 후 혈액 내 상당히 긴 반감기를 보이는 것으로 알려졌다(Abuchowski et al., 1981; Newmark et al., 1982; and Katre et al., 1987). 그러한 변형은 또한 화합물의 수용액 내 용해도를 증가시키고, 응집을 제거시키고, 화합물의 물리적 화학적 안정성을 증진시키며, 화합물의 면역원성 및 반응성을 크게 감소시킬 것이다. 그 결과, 목적인 생체 내 생물학적 활성은 그러한 폴리머-화합물 어브덕트(abduct)의 비변형된 화합물 보다 덜 빈번한 또는 보다 낮은 투여량의 투여에 의하여 달성될 수 있다.
- [0291] 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물의 제조는 당업계에 공지되어 있으며, 예컨대 혼합, 과립화 또는 정제 형성 공정이 있다. 활성 치료 성분은 흔히 약제학적으로 허용되고 활성 성분과 양립가능한 부형제와 혼합된다. 경구 투여를 위하여, 상기 SARM 제제, 또는 염, 에스테르, N-산화물, 등과 같은 이의 생리학적으로 허용되는 유도체가 비히클, 안정화제 또는 불활성 희석제와 같은 이러한 목적에 통상 사용되는 첨가제와 혼합되며, 통상적인 방법에 의하여 정제, 코팅된 정제, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 수성, 알코올성 또는 유성 용액과 같은 적합한 투여 형태로 전환된다. 비경구 투여를 위하여, 상기 SARM 제제 또는 염, 에스테르, N-산화물 등과 같은 생리학적으로 허용되는 유도체는, 필요하다면 상기 목적에 적합한 통상적인 물질, 예컨대, 가용화제 또는 기타 보조제와 함께 용액, 현탁액 또는 유액으로 전환된다.
- [0292] 활성 성분은 중화된 약제학적으로 허용가능한 염 형태로서 조성물 내로 제형화될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염은 예컨대 염산 또는 인산과 같은 무기산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등과 같은 유기산과 함께 형성된 (폴리펩티드 또는 항체 분자의 자유 아미노기와 형성된) 산 부가 염을 포함한다. 자유 카르복실기로부터 형성된 염 또한 예컨대 소듐, 포타슘, 암모늄, 칼슘 또는 수산화철과 같은 무기 염기, 및 이소프로필아민, 트리메틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등과 같은 유기 염기로부터 유래될 수 있다.
- [0293] 약품 내 사용을 위하여, 상기 SARM의 염은 약제학적으로 허용가능한 염이다. 그러나, 다른 염이 본 발명에 따른 화합물 또는 그 약제학적으로 허용가능한 염의 제조에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용가능한 염은 예컨대 본 발명의 화합물의 용액을 염산, 황산, 메탄술폰산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 옥살산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산과 같은 약제학적으로 허용가능한 산과 혼합하여 형성되는 산 부가 염을 포함한다.
- [0294] 일 측면으로, 본 발명의 방법은 SARM 화합물을 단독 활성 성분으로 투여하는 것을 포함한다. 그러나 또한 본 발명의 범위에, a) 남성 피임; b) 다양한 호르몬 관련 증상, 예컨대 나이든 남성에서 안드로젠 감소(ADAM:Androgen Decline in Aging Male)와 관련된 증상들의 치료; c) 여성에서 안드로젠 감소(ADIF:Androgen Decline In Female)와 관련된 증상들의 치료; d) 급성 및/또는 만성 근육소모증의 치료 및/또는 예방; e) 안구 건조증(dry eye)의 예방 및/또는 치료; f) 경구 안드로젠 대체 요법; g) 전립선암 발병 감소, 정지 또는 감퇴 야기; 및/또는 h) 암 세포 내 세포사멸 유도가 포함되며, 1종 이상의 치료제와 SARM을 병용하는 것을 포함한다. 이러한 제제로는, 이에 한정되진 않으나, LHRH 유사체, 가역적 항안드로젠, 항에스트로젠, 항암제, 5-알파 리덕테이즈 저해제, 아로마테이즈 저해제, 프로게스틴 또는 그외 핵 호르몬 수용체를 통하여 작용하는 제제를 포함한다.
- [0295] 따라서, 일 측면으로, 본 발명은 상기 선택적 안드로젠 수용체 모듈레이터 화합물을 LHRH 유사체와 조합하여 포함하는 조성물 및 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 측면으로, 본 발명은 상기 선택적 안드로젠 수용체 모듈레이터 화합물을 가역적 항안드로젠과 조합하여 포함하는 조성물 및 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 측면으로, 본 발명은 상기 선택적 안드로젠 수용체 모듈레이터 화합물을 항에스트로젠과 조합하여 포함하는 조성물 및 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 측면으로, 본 발명은 상기 선택적 안드로젠 수용체 모듈레이터 화합물을 항암제와 조합하여 포함하는 조성물 및 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 측면으로, 본 발명은 상기 선택적 안드로젠 수용체 모듈레이터 화합물을 5-알파 리덕테이즈 저해제와 조합하여 포함하는 조성물 및 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 측면으로, 본 발명은 상기 선택적 안드로젠 수용체 모듈레이터 화합물을 아로마테이즈 저해제와 조합하여 포함하는 조성물 및 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 측면으로, 본 발명은 상기 선택적 안드로젠 수용체 모듈레이터 화합물을 프로게스틴과 조합하여 포함하는 조성물 및 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 측면으로, 본 발명은 상기 선택적 안드로젠 수용체 모듈레이터 화합물을 그외 핵 호르몬 수용체를 통하여 작용하는 제제와 조합하여 포함하는 조성물 및 약제학적 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0296] 본 발명의 SARM 화합물은, 단독으로 또는 조성물로서, a) 남성 피임; b) 다양한 호르몬 관련 증상, 예컨대, 피곤함, 우울증, 감소된 성욕, 성적 장애, 발기 부전, 성선기능저하증(hypogonadism), 골다공증, 체모 손실, 빈혈, 비만, 사르코페니아(sarcopenia), 골다공증, 전립선비대증, 감정 및 인지 변화, 및 전립선암과 같은, 나이든 남성에서 안드로젠 감소(ADAM:Androgen Decline in Aging Male)와 관련된 증상들의 치료; c) 성적 장애, 감소된 성욕, 성선기능저하증, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인지 및 감정 변화, 우울증, 빈혈, 체모 손실, 비만, 자궁내막증(endometriosis), 유방암, 자궁암 및 난소암과 같은, 여성에서 안드로젠 감소(ADIF:Androgen Decline In Female)와 관련된 증상들의 치료; d) 급성 및/또는 만성 근육소모증의 치료 및/또는 예방; e) 안구건조증(dry eye)의 예방 및/또는 치료; f) 경구 안드로젠 대체 요법; g) 전립선암 발병 감소, 정지 또는 감퇴 야기; 및/또는 h) 암 세포 내 세포사멸 유도에 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0297] 본 발명은 상세한 설명과 함께 첨부된 도면을 참조하여 충분히 이해 및 평가될 수 있다:

도 1: 화합물 1 내지 4의 안드로젠 및 동화작용 활성.

래트를 처리하지 않거나(온전한), 거세하거나(0mg/day, 대조군), 화합물 1(도 1A), 화합물 2(도 1B), 화합물 3(도 1C) 또는 화합물 4(도 1D)로, 0.1, 0.3, 0.5, 0.75 및 1.0 mg/day 로 처리하고, 안드로젠-반응성 조직(전립선, 정낭 및 항문 기근)의 중량을 측정함.

도 2: 화합물 5의 안드로젠 및 동화작용 활성.

래트를 처리하지 않거나(온전한), 거세하거나(0mg/day, 대조군), 0.1, 0.25, 0.5, 0.75 및 1.0 mg/day의 화합물 5로 처리하고, 안드로젠-반응성 조직(전립선, 정낭 및 항문 기근)의 중량을 측정함.

도 3: 화합물 6의 안드로젠 및 동화작용 활성.

래트를 처리하지 않거나(온전한), 거세하거나(0mg/day, 대조군), 0.1, 0.3, 0.5, 0.75, 1.0 mg/day 테스토스테론 프로피오네이트(TP)로 처리하거나, 혹은 0.1, 0.3, 0.5, 0.75 및 1.0 mg/day의 화합물 V로 처리하고, 안드로젠-반응성 조직(전립선, 정낭 및 항문 기근)의 중량을 측정함.

도 4: 래트에서 화합물 1의 안드로젠 및 동화작용 활성.

래트를 처리하지 않거나(온전한), 거세하거나(0mg/day, 대조군), 0.1, 0.3, 0.5, 0.75, 1.0 mg/day 테스토스테론 프로피오네이트(TP)로 처리하거나, 혹은 0.1, 0.3, 0.5, 0.75 및 1.0 mg/day의 화합물 1로 처리하고, 안드로젠-반응성 조직(전립선, 정낭 및 항문 기근)의 중량을 측정함.

도 5: 화합물 1 및 화합물 21의 LH 수준에 대한 효과

도 6: 화합물 1 및 화합물 21의 FSH 수준에 대한 효과

도 7: 화합물 21의 합성도

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0298] (실시예)

[0299] 이하의 실시예는 본 발명의 바람직한 측면을 보다 완전하게 예시하기 위하여 제시된다. 그러나, 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

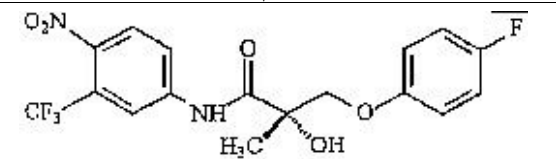
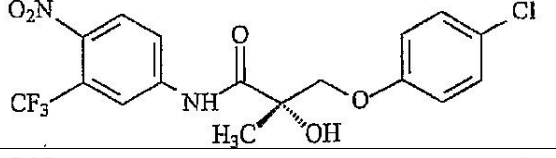
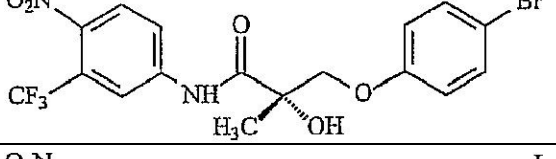
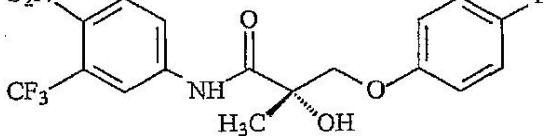
[0300] **구체적인 실험 사항**

[0301] **실시예 1 -**

[0302] **화합물 1- 4의 안드로젠 및 동화(anabolic) 활성**

[0303] SARM의 B-고리, F, Cl, Br, I의 결합 친화성을 결정하였고, 이는 표 1에 나타낸다:

표 1

명명	구조	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		501	2.7	23±1.6

[0305] 실험방법

[0306] 동물. 90 내지 100 g의 미성숙 수컷 SD 랫(Sprague-Dawley rat)을 Harlan Biosciences(Indianapolis, IN)로부터 구입하였다. 동물은 적용가능한 음식과 물을 임의로 제공하면서 12-시간 낮-밤 주기에 두었다. 동물 프로토콜은 동물실험협회의로부터 검열받고 승인받았다.

[0307] 연구 설계. 랫은 임의적으로 처리군-군으로 나누었다. 약물 처리 하루 전에, 동물은 각각 사육장에서 꺼내어 무게를 측정하고 케타민/자일라진(87/13 mg/kg ; 약 kg당 1mL)의 복막투여로 마취시켰다. 마취되면(예, 발가락을 꼬집었을 때 무반응), 식별을 위해 동물의 귀에 표시를 하였다. 동물은 멸균된 패드 위에 두고, 복부와 음낭을 베타딘 및 70% 알콜로 세척하였다. 고환을 외과적으로 제거하기 전에 멸균 봉합사로 상위 고환 조직을 결찰하고, 음낭 중간을 절개하여 고환을 제거하였다. 외과 상처 부위는 멸균한 스테인레스 스틸 상처 클립으로 덮고, 베타딘으로 세척하였다. 상기 동물은 멸균된 패드에서 회복시키고(설 수 있을 때 까지), 이후 사육장에 돌려보냈다.

[0308] 24시간 후에, 동물은 케타민/자일라진으로 다시 마취시키고, Alzet 삼투 펌프(alhepf 2002)를 견갑골 부위에 피하 장착하였다. 이 경우, 견갑골 부위는 면도한 후 세척(베타딘 및 알콜)하고 멸균된 외과용 메스로 작게 절개(1 cm) 하였다. 삼투압 펌프를 삽입하고, 멸균된 스테인레스 스틸 상처 클립으로 덮었다. 동물은 회복시킨 후 사육장으로 돌려보냈다. 삼투압 펌프는 폴리에틸렌 글리콜 300(PEG300)에 용해시킨 적절한 치료제를 포함한다. 삼투압 펌프를 이식 하루전에 적절한 용액으로 충전시켰다. 동물에서 약물 치료제에 대한 급성 독성 징후를 매일 관찰하였다(예, 기면, 로프 코트(rough coat)).

[0309] 약물 처리 14일 후, 랫을 케타민/자일라진으로 마취시켰다. 이후 동물은 마취상태에서 출혈로 취사시켰다. 혈액 샘플은 복부 대동맥의 정맥천자(venipuncture)로 채혈하고, 완전한 혈액 세포를 분석하였다. 혈액 일부는 별도의 튜브에 두어, 12,000 g로 1분간 원심분리하고, 혈장 층을 제거한 후 -20 °C에 보관하였다. 배측 전립선, 정낭, 항문거근(levator ani muscle), 간, 신장, 지라, 폐 및 심장을 적출하여 세척하고 무게를 측정 한 후 10% 중성으로 완충시킨 포르마린을 포함하는 바이알에 넣어 두었다. 보존시킨 조직은 조직 병리학적 분석을 위해, GTx, Inc.에 보내었다.

[0310] 데이터 분석시, 모든 기관의 무게는 체중에 대하여 표준화하였고, 통계적 유의성 차이는 단일-인자 ANOVA로 분석하였다. 전립선 및 정낭의 무게는 안드로젠 활성을 평가하는 지수로 사용하였고, 항문거근의 무게는 동화 활성을 평가하는데 사용하였다.

[0311] 결과

[0312] 거세된 랫에서, 화합물 1-4의 안드로겐 및 동화 활성을 투여 14일 후에 측정하였다. 그 결과는 도 1 A-D와 같이, 무손상 대조군(거세되지 않고, 약물 처리되지 않은)에 대한 비율로 나타내었다. 0 mg/day는 거세된 대조군(거세된, 약물 처리된)을 나타낸다.

[0313] 도 1에 나타난 바와 같이, 전립선, 정낭 및 항문거근의 무게는 거세시킨 랫에서 유의적으로 감소하였으며, 이는 내인성 안드로겐 생성이 제거되었기 때문이다. 화합물 1-4를 투여량을 증가시켜 처리하면(도 1 A - D 각각), 전립선 및 정낭 성장은 거의 또는 전혀 자극되지 않고(예, 화합물의 2의 경우 무손상 동물에 비하여 전립선 및 정낭의 무게가 40 % 미만이고, 화합물 1, 3 및 4는 20 % 미만이다.), 항문거근 무게는 증가하는 조직 선택성이 확인되었다. 따라서, 이러한 화합물들은 전립선 및 정낭의 무게를 증가시키는 잠재적 및 고유의 활성은 거의 없는 것으로 나타났으나, 항문거근의 무게를 증가시키는 상당한 잠재적 및 고유의 활성을 나타내었다. 특히 화합물 2는 거세된 동물의 항문거근 무게를 무손상 동물의 것과 거의 동일한 수준으로 유지시킬 수 있었다. 따라서 화합물 1-4는 잠재적 비스테로이드계 동화제이다. 이러한 화합물은 근육 성장과 그의 동화 작용을 선택적으로 자극하는 반면에 전립선 및 정낭에 대해선 거의 효과를 가지지 못한다는 점에서 이전 화합물들에 비하여 현저히 향상된 것이다.

[0314] **실시예 2**

[0315] **화합물 5의 안드로겐 및 동화 활성**

[0316] 선별한 화합물 5의 결합 친화성은 표 2에 나타낸다:

표 2

명칭	구조	MW	Ki
5		382.3	3.3±0.08

[0318] 화합물 5의 안드로겐 및 동화 활성은, 상기 실시예 1의 방법에 따라, 투여 14일 된 거세된 랫 모델에서 실험하였다.

[0319] 표 3 및 도 2에 나타난 바와 같이, 화합물 5는 안드로겐 조직(예, 전립선 및 정낭)에 비하여 동화성 조직(예, 항문올립)에서 보다 효율적인 조직 선택적 약제학적 효과를, 거세된 수컷 랫에서 나타내었다. 화합물 5는 전립선(1.0 mg/day 투여시 무손상 동물에 대하여 8.7 ± 1.39%)과 정낭(1.0 mg/day 투여시 무손상 동물에 대하여 10.7 ± 0.91%)에서 거의 약제 활성을 나타내지 않아, 이러한 조직에서 일부 약한 작용제로 작용함을 시사한다. 특히, 화합물 5는 1.0 mg/day 투여시 가장 효과적인 동화 활성을 나타내고, 무손상 동물에서 관찰된 바를 기준으로 항문거근을 75.2±9.51%로 회복시켰다.

표 3

[0320] **기관별 평균 무게(평균 ± 표준편차)**

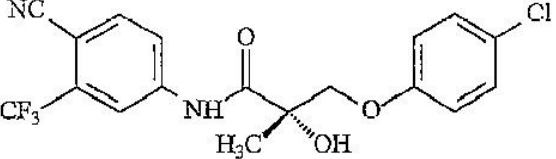
	전립선	항문거근	정낭
무손상 대조군	100 ± 11.28	100 ± 12.12	100 ± 2.48
거세 대조군	7.6 ± 0.68	45.9 ± 10.84	8.4 ± 1.05
0.10 mg/day	6.4 ± 0.82	54.9 ± 5.77	8.8 ± 1.18
0.25 mg/day	5.7 ± 0.61	61.0 ± 5.23	7.6 ± 1.37
0.50 mg/day	6.2 ± 0.56	55.0 ± 9.23	9.3 ± 1.57
0.75 mg/day	7.6 ± 0.74	68.9 ± 8.46	9.8 ± 3.65
1.00 mg/day	8.7 ± 1.39	75.2 ± 9.51	10.7 ± 0.91

[0321] **실시예 3 -**

[0322] ***화합물 6의 안드로겐 및 동화 활성**

[0323] 선별한 화합물 6의 결합 친화성은 표 4에 나타낸다:

표 4

명칭	구조	MW	Ki
6		398.8	3.4±0.08

[0325] 화합물 6의 안드로겐 및 동화 활성은, 상기 실시예 1의 방법에 따라, 투여 14일된 거세된 랫 모델에서 실험하였다.

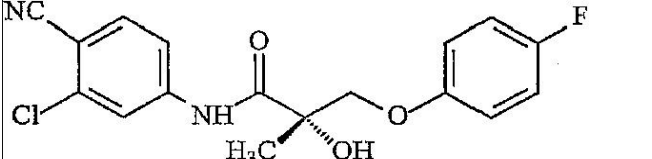
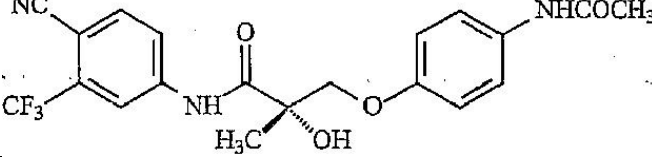
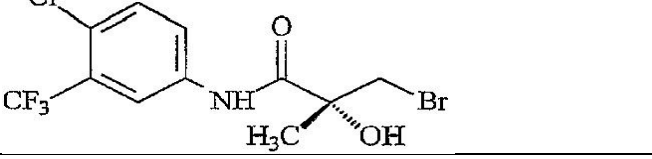
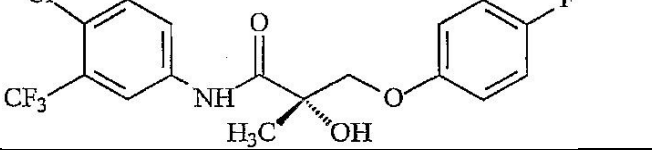
[0326] 표 3에 나타낸 바와 같이, 거세 및 비히클-처리한 랫에서 전립선, 정낭 및 항문거근의 무게가 현저히 감소하였고, 이는 내인성 안드로겐 생성이 제거되었기 때문이다. 테스토스테론 프로피오네이트, 안드로겐계 스테로이드 및 동화성 스테로이드를 인위적으로 투여하면, 거세된 랫에서의 전립선, 정낭 및 항문거근의 무게가 투여량-의존적으로 증가하였다. 화합물 6을 처리하면, 전립선, 정낭 및 항문거근에서 투여량-의존적인 증가가 나타났다. 테스토스테론 프로피오네이트와 비교하면, 화합물 6은 전립선 및 정낭의 무게 증가에 대해선 낮은 잠재적 및 고유의 활성을 나타내었으나, 항문거근의 무게를 증가에 대해선 높은 잠재적 및 고유의 활성을 나타내었다. 특히 화합물 5은 0.3 mg/day의 낮은 투여량에서, 무손상된 동물의 것과 유사한 수준으로 거세된 랫의 항문거근 무게를 유지시킬 수 있었다. 따라서, 화합물 6은 안드로겐 활성은 낮으나 테스토스테론 피로피오네이트보다 강한 동화 활성을 지닌 잠재성 있는 비스테로이드계 동화제이다. 상기 화합물 1-5에서와 같이, 이 화합물이 근육 성장과 그의 동화 작용을 선택적으로 자극하는 반면에 전립선 및 정낭에 대해선 거의 효과를 가지지 못한다는 것은 매우 의미있는 개선점이다.

[0327] 실시예 4

[0328] 안드로겐 수용체 모듈레이터의 결합 친화성

[0329] 다른 SARM 화합물의 생체내 안드로겐 수용체 결합 친화성을 실험하였고, 그 결과는 표 5에 나타내었다.

표 5

명칭	구조	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

[0331] ND - 검출되지 않음

[0332] 평균 DHT Ki 값 : 0.36 ± 0.15

하였다. 전립선 및 정낭의 무게는 안드로겐 활성을 평가하는 지수로 사용하였고, 항문거근의 무게는 동화 활성을 평가하는데 사용하였다.

[0348] **결과**

[0349] 화합물 1, 21, 22 및 23의 S-이성체 및 화합물 1의 R-이성체의 안드로겐 및 동화 활성을, 거세시킨 랫 모델에서 투여 14일 후에 측정하였다. 테스토스테론 프로피오네이트는 투여량을 증가시키면서, 동화 및 안드로겐 작용에 대한 양성 대조군으로 사용하였다.

[0350] 도4에 나타낸 바와 같이, 전립선, 정낭 및 항문거근의 무게는 거세되고 비히클-처리된 쥐에서 현저히 감소하였으며, 이는 내인성 안드로겐 생성이 제거되었기 때문이다. 테스토스테론 프로피오네이트, 안드로겐계 스테로이드 및 동화성 스테로이드를 인위적으로 투여하면, 거세된 랫에서 전립선, 정낭 및 항문거근의 무게가 투여량-의존적으로 증가하였다. 거세된 랫에서의 전립선, 정낭 및 항문거근의 무게에, 화합물 22 및 23의 S-이성체 및 화합물 1의 R-이성체는 영향을 미치지 않았다(데이터 미첨부함). 화합물 1의 R-이성체(도 4)는 전립선, 정낭 및 항문근 무게에 대하여 투여량 의존적인 증가를 나타내었다.

[0351] 그러나 화합물 1은 강한 조직 선택성을 보였다. 화합물 1은 항문올림근의 무게를 현저히 증가시키며 반면에 전립선 및 정낭의 성장은 거의 또는 전혀 자극하지 못하였다(예, 무손상 동물 또는 테스토스테론 프로피오네이트 처리한 동물에서 관찰된 바에 비하여, 전립선 및 정낭의 무게가 20 % 미만임).

[0352] 즉, 화합물 1은 테스토스테론 프로피오네이트, 안드로겐계 및 동화 스테로이드에 비하여 선택적 동화 활성을 나타낸다. 동화-관련된 활용 측면에서, 실제 조직 선택적 활성은 비스테로이드계 안드로겐의 장점들중 하나이다.

[0353] 실험한 모든 화합물들이 체중 또는 다른 기관(예, 간, 신장, 지라, 폐 및 심장)의 무게에 현저한 효과를 나타낸 것은 아니다. 치료제 주입 동물의 진단성 헤마톨로지 테스트와 육안 검사에 따르면, 어떤 화합물도 급성 독성을 나타내지 않았다. 화합물 21이 0.3 mg/day의 투여량(예, 최대 동화 효과를 나타내는 투여량)에서 항체화 효소(LH) 또는 여포 자극 호르몬(FSH)의 생성을 억제하지 않은 것은 매우 중요한 것이다.

[0354] 이러한 연구에서, 화합물 1이 잠재적 동화 효과(예, 근육 성장)과 낮은 안드로겐 활성(예, 전립선 성장)을 나타내는 선별적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARMS) 클래스 중 하나임이 확인되었다. 이 약물의 새로운 클래스는 남성과 여성에서의 수정, 적혈구 생성, 골다공증, 성욕 및 남성의 전립선 압 또는 이의 위험도 증가를 모듈레이션에 있어서 치료학적 이용 잠재성과 같이, 비선택적 안드로겐에 비하여 몇 가지 장점을 가진다.

[0355] 또한 도 5 및 6은 랫에서의 LH 및 FSH에 대한 화합물 1 및 21의 효과를 기재하고 있다. 이 결과는 이러한 SARM 신규물질이, 재생산성 호르몬에 대한 차별적인 작용으로 인해 조직-특이적 약제학적 활성을 나타냄을 설명하고 있다. 도 5에서 TP 및 화합물 1이 처리된 거세 동물은 0.3 mg/day 이상의 투여량에서, 무처리 동물(예, 거세된 대조군)에서 비하여 LH 농도가 현저히 낮았다. 그러나 화합물 21은 LH 농도가 현저히 감소하기 전에 보다 높은 투여량(예 0.5 mg/day 또는 더 높게)이 필요한 것으로 관찰되었다. 따라서, 화합물 21은 항문거근 성장의 최대로 자극할 수 있는 투여량에서 LH 농도를 억제하지 않는다. 도 6에서 화합물 1이 투여량 0.5 mg/day 이상으로 처리된 거세 동물은 무처리 동물(예, 거세된 대조군)에 비하여 현저히 낮은 FSH 농도를 나타내었다. 유사하게, TP를 처리한 동물에서도 FSH 농도가 낮게 관찰되었다. 그러나, 이러한 차이는 단지 투여량 0.75 mg/day에서만 유의성이 있었다. 화합물 21을 모든 농도의 투여량으로 처리한 동물과 무처리 동물의 FSH 농도는 현저한 차이가 나타나지 않았다. 따라서, 화합물 21은 항문거근 성장의 최대로 자극할 수 있는 투여량에서 FSH 농도를 억제하지 않는다.

표 6

[0356]

군 번호	거세 여부	약물	투여량	동물 수
1	X	X	X	5
2	0	X	비히클 단독	5
3	0	테스토스테론	0.1 mg/day	5
4	0	테스토스테론	0.3 mg/day	5
5	0	테스토스테론	0.5 mg/day	5
6	0	테스토스테론	0.75 mg/day	5
7	0	테스토스테론	1.0 mg/day	5
8	0	R-1	1.0 mg/day	5

9	0	S-1	0.1 mg/day	5
10	0	S-1	0.3 mg/day	5
11	0	S-1	0.5 mg/day	5
12	0	S-1	0.75 mg/day	5
13	0	S-1	1.0 mg/day	5
14	0	S-1	0.1 mg/day	5
15	0	S-21	0.3 mg/day	5
16	0	S-21	0.5 mg/day	5
17	0	S-21	0.75 mg/day	5
18	0	S-21	1.0 mg/day	5
19	0	S-22	0.1 mg/day	5
20	0	S-23	0.3 mg/day	5
21	0	S-23	0.5 mg/day	5
22	0	S-23	0.75 mg/day	5
23	0	S-23	1.0 mg/day	5
24	0	S-21	0.1 mg/day	5
25	0	S-21	0.3 mg/day	5
26	0	S-21	0.5 mg/day	5
27	0	S-21	0.75 mg/day	5
28	0	S-21	1.0 mg/day	5
29	0	X	비히클 단독	5

[0357] 실시예 6 - 합성 공정

[0358] (2R)-1-메타크릴오일피롤리딘-2-카르복실릭 산(R-129). D-프롤린(R-128, 14.93g, 0.13 mol)을 2N NaOH 71 mL 에 용해하고 얼음조에 넣어 냉각시키고; 반응산물 알칼라인 용액은 아세톤(71 mL)으로 희석하였다. 얼음조내에 서, D-프롤린 수용액에 메타크릴오일 클로라이드 127(13.56 g, 0.13 mol) 아세톤 용액(71mL)과 2N NaOH 용액 (71 mL) 아세톤 용액을 40분에 거쳐 첨가하였다. 메타크릴오일 클로라이드를 첨가하는 동안 상기 혼합물의 pH 는 10 -11 °C에서 유지시켰다. 교반(3시간, 상온)후, 혼합물은 35-45°C에서 진공기에서 증발시켜 아세톤을 제 거하였다. 수득한 용액은 에틸 에테르로 세척하고, 농축 HCl로 pH2로 적정하였다. 상기 산성 혼합물은 NaCl로 포화시키고, EtOAc(100 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 추출물은 Na₂SO₄상에서 건조하고 셀라이트로 여과한 다음 진공기에서 증발시켜 무색의 오일 형태의 미정제 산물을 수득하였다. 에틸 에테르 및 헥산으로부터 상기 오일 을 재결정화하여, 16.2(68%)의 목적인 화합물을 무색 고체로 수득하였다: mp 102-103°C (lit. [214] mp 102.5-103.5 °C); NMR 스펙트럼에서 상기 화합물에 대한 두개의 이성체(rotamer)가 존재하는 나타났다. 제1 이성체 는 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 5.28 (s) 및 5.15 (s), 제2 이성체는 5.15 (s) 및 5.03 (s) (2종의 이성체에서 총 2H, 비닐 CH₂), 제1 이성체는 4.48-4.44, 제2 이성체는 4.24-4.20(m)(2종의 이성체에서 총 1H, 키랄 센 트 위치의 CH), 3.57-3.38 (m, 2H, CH₂), 2.27-2.12(1H,CH), 1.97-1.72 (m, 6H, CH₂, CH, Me); 주된 이성체는 ¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) δ 173.3, 169.1, 140.9, 116.4, 58.3, 48.7, 28.9, 24.7, 19.5; 소수의 이성체 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, 1178cm⁻¹; [α]_D²⁶ +80.8° (c = 1, MeOH); Anal. Calcd. for C₉H₁₃NO₃: C 59.00, H 7.15, N 7.65. Found: C 59.13, H 7.19, N 7.61.

[0359] (3R, 8aR)-3-브로모메틸-3-메틸-테트라하이드로-피롤로[2,1c] [1,4]옥사진-1,4-디온 (R, R-130). DMF 100 mL 상 의 NBS 용액(23.5g, 0.132 mol)은 상온에서 아르곤 조건하에서, DMF 70 mL 상의 화합물 R-129(16.1g, 88 mmol) 교반 용액에 첨가하였고, 이 혼합물은 3일간 교반하였다. 용매는 진공기로 제거하여, 노란 고형물을 침전시켰 다. 상기 고형물은 물에 현탁하여 상온에서 하룻밤동안 교반한 후 여과 및 건조하여 18.6(18%)(건조시 보다 작 은 무게 ~34%)의 화합물을 노란 고형물로 수득하였다: mp 152-154 °C (lit. [214] mp 107-109 °C for the S- isomer); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.69 (dd, J = 9.6 Hz, J = 6.7 Hz, 1H, CH at the chiral center), 4.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CHH₃), 3.86 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CHH₃), 3.53-3.24 (m, 4H, CH₂), 2.30-2.20 (m, 1H, CH), 2.04-1.72 (m, 3H, CH₂ and CH), 1.56 (s, 2H, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 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, 1062cm⁻¹; [α]_D²⁶+124.5° (c = 1.3, 클로로포름); Anal. Calcd. for C₉H₁₂BrNO₃; C 41.24, H 4.61, N 5.34. found: C41.46, H 4.64, N 5.32.

[0360]

(2R)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판노익 산(R-131). 24% HBr 300 mL 상의 브로모락톤 R-130 용액(18.5g, 71 mmol)은 1시간동안 환류하에 열을 가하였다. 상기 용액은 브린(200 mL)로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다(100 mL x 4). 조합된 추출물은 포화 NaHCO₃로 세척하였다(100 mL x 4). 수용액은 농축 HCl을 가하여 pH1로 산성화시켰으며, 이후 에틸아세테이트로 추출하였다(100 mL x 4). 조합된 유기 용액은 Na₂SO₄로 건조시키고, 셀라이트로 여과한 다음 진공기에서 증발시켜 건조하였다. 톨루엔으로부터의 재결정화로, 목적인 화합물 10.2g(86%)을 무색 결정으로 수득하였다: mp 107-109 °C (lit. [214] mp 109-113 °C for the S-isomer); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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; [α]_D²⁶+10.5° (c = 2.6, MeOH); Anal. Calcd. for C₄H₇BrO₃: C 26.25, H 3.86. Found: C26.28, H 3.75.

[0361]

N-[4-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-(2R)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드(R132). 티오닐 클로라이드(8.6 g, 72 mmol)은 아르곤 조건하, -5 내지 -10°C에서 DMA 70 mL상의 브로모액시드 R-131(11.0 g, 60 mmol) 용액에 점적하여 첨가하였다. 상기 혼합물은 동일 조건에서 2시간동안 교반하였다. DMA 80 mL 상의 4-니트로-3-트리플루오로메틸-아닐린(12.4 g, 60 mmol) 용액을 상기 혼합물에 점적하였고, 반응산물 혼합물은 상온에서 하룻밤동안 교반하였다. 로타타바포르(Rotavapor)상에서 강한 진공 오일 펌프를 이용하여 용매를 제거하고; 잔류물은 포화 NaHCO₃로 희석하고, 에틸 에테르로 추출하였다(100 mL x 3). 조합된 추출물은 무수화 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 셀라이트로 여과한 후 메틸렌 클로라이드를 이용하여 실리카겔 상에서 플래시(flash) 크로마토그래피를 실시하여 정제함으로써, 목적인 화합물 18.0 g(80%)를 용출시켰다: mp 98-100 °C (R_f=0.2, 실리카 겔, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 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, 1161cm⁻¹; MS(ESI): m/z 370.8(M)⁺; Anal. Calcd. for C₁₁H₁₀BrN₂O₄: C 35.60, H 2.72, N 7.55. Found: C 35.68, H 2.72, N 7.49

[0362]

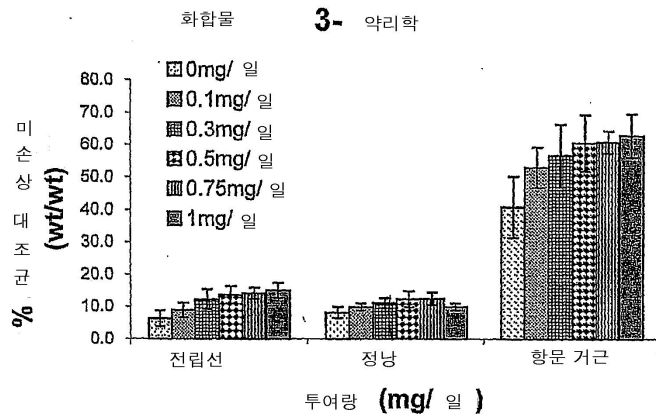
N-[4-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-(2S)-3-[4-(아세틸아미노) 페녹시]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드 (S-147, 화합물 21). 메틸 에틸 케톤 20 mL상에서 화합물 R-132(0.37 g, 1.0 mmol), 4-아세트아미도페놀(0.23 g, 1.5 mmol) K₂CO₃ (0.28 g, 2.0 mmol) 및 상 전이 촉매로서 10% 벤질트리부틸암모늄 클로라이드를 아르곤 조건하에서 하룻밤동안 환류상태로 열처리하여, 상기 화합물을 제조하였다. 이후 TLC를 실시하고, 반응산물 혼합물은 셀라이트로 여과한 다음 진공기에서 농축하여 건조시켰다. 실리카겔상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적인 화합물 0.38g(86%)(R_f = 0.18 헥산-에틸 아세테이트, 3:1)을 연노란 가루로 수득하였다: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 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)⁺; Anal. Calcd. for C₁₉H₁₈F₃N₃O₆: C 51.71, H 4.11, N 9.52. Found: C

52.33, H 4.40, N 9.01

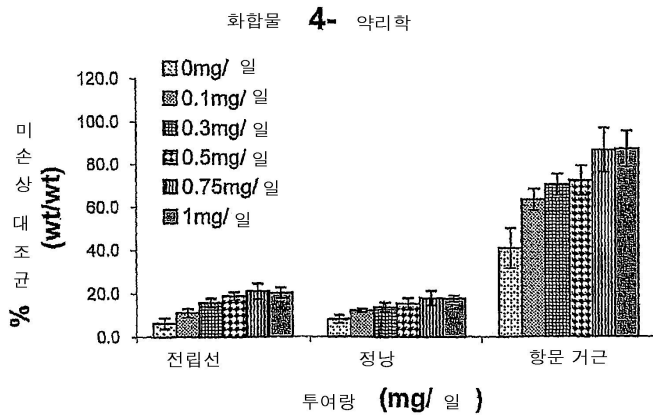
- [0363] 이에 한정되진 않으나 본원의 화합물 1-4, 22 및 23과 같은, 화합물 21에 대한 다양한 에테르 유사체들의 합성에서는, 최종 반응 단계에서 공지 중간체를 이용한다. 다양한 페놀계 화합물이 브로마이드로 치환되어 목적인 에테르 산물이 생성가능하도록 브로모-중간체를 사용한다. 브로모하이드린은 에폭사이드으로 전환되고, 에폭사이드가 개환되어 목적인 동일 에테르 산물을 생성되었다.
- [0364] 당업자는 본 발명이 본 명세서에 특히 기재된 것에 의하여 제한되지 않음을 인식할 것이다. 본 발명의 범위는 이하의 청구범위에 의하여 정하여진다.
- [0365] 본 발명의 SARM 화합물은, 단독으로 또는 조성물로서, a) 남성 피임; b) 다양한 호르몬 관련 증상, 예컨대, 피곤함, 우울증, 감소된 성욕, 성적 장애, 발기 부전, 성선기능저하증(hypogonadism), 골다공증, 체모 손실, 빈혈, 비만, 사르코페니아(sarcopenia), 골다공증, 전립선비대증, 감정 및 인지 변화, 및 전립선암과 같은, 나이든 남성에서 안드로겐 감소(ADAM:Androgen Decline in Aging Male)와 관련된 증상들의 치료; c) 성적 장애, 감소된 성욕, 성선기능저하증, 사르코페니아, 골감소증, 골다공증, 인지 및 감정 변화, 우울증, 빈혈, 체모 손실, 비만, 자궁내막증(endometriosis), 유방암, 자궁암 및 난소암과 같은, 여성에서 안드로겐 감소(ADIF:Androgen Decline In Female)와 관련된 증상들의 치료; d) 급성 및/또는 만성 근육소모증의 치료 및/또는 예방; e) 안구건조증(dry eye)의 예방 및/또는 치료; f) 경구 안드로겐 대체 요법; g) 전립선암 발병 감소, 정지 또는 감퇴 야기; 및/또는 h) 암 세포 내 세포사멸 유도에 유용하다.

도면

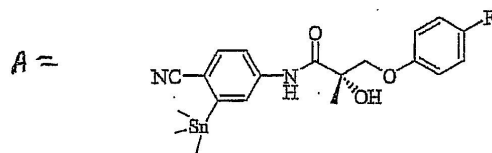
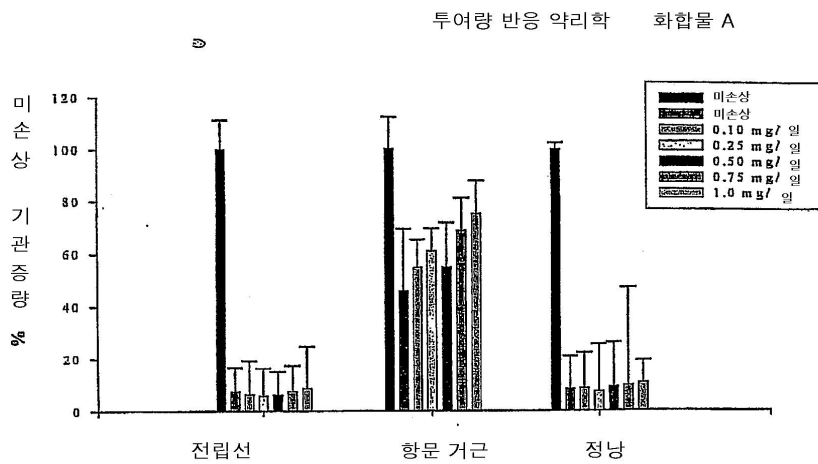
도면1c



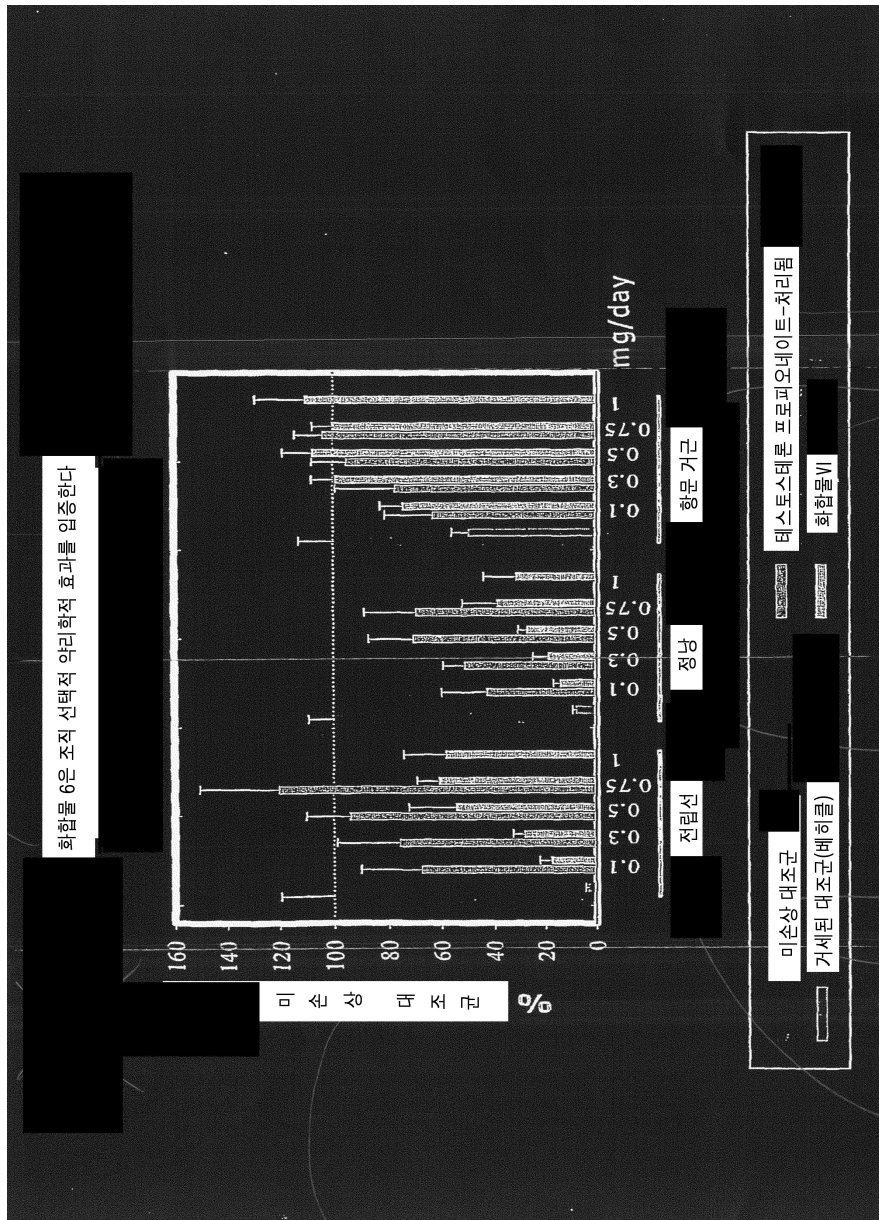
도면1d



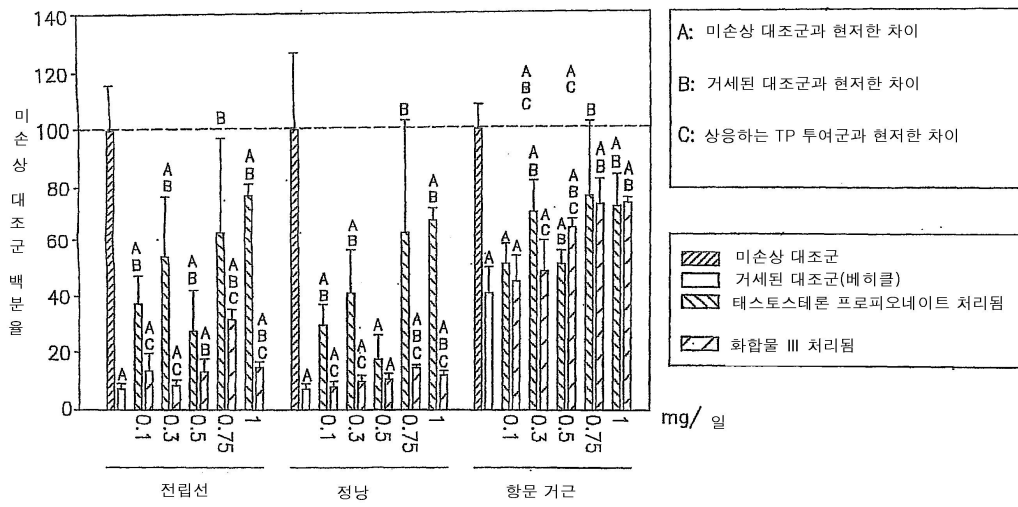
도면2



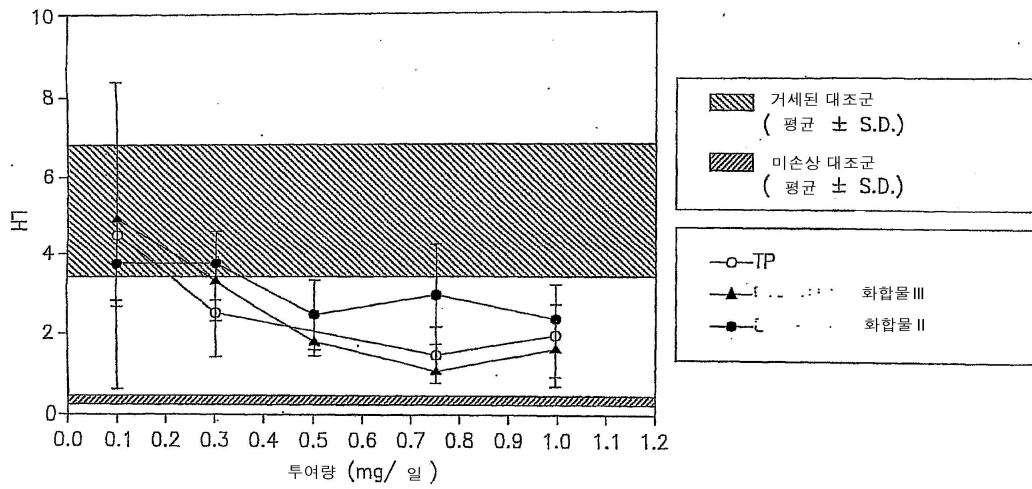
도면3



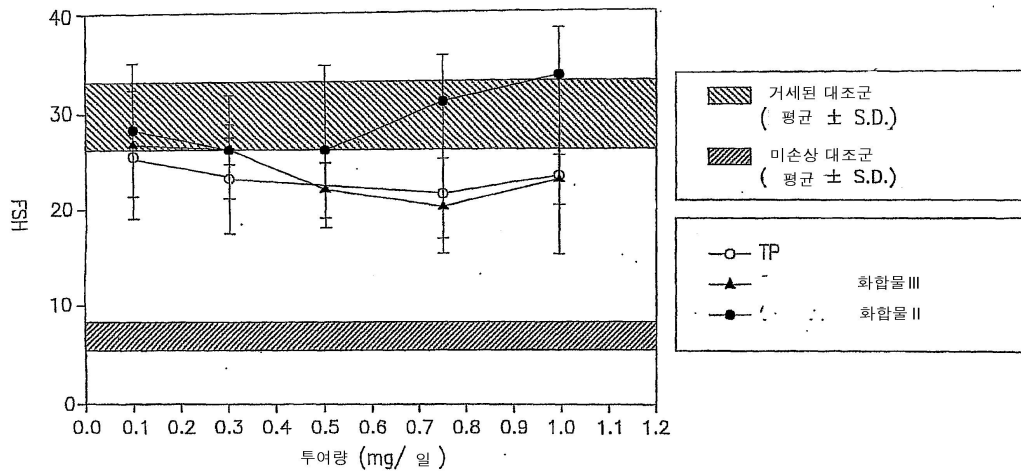
도면4



도면5



도면6



도면7

