

75年8月14日修(更)正本

發明專利說明書

中文說明書替換本(95年8月)

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：091136268 ※IPC分類：A61K 31/07※申請日期：91. 12. 16

壹、發明名稱

(中文) 以選擇性雄性激素受體調控子治療肌肉耗損(英文) TREATING MUSCLE WASTING WITH SELECTIVE ANDROGEN
RECEPTOR MODULATORS貳、發明人(共4人)發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)姓名：(中文) 密奇爾 史丹納(英文) STEINER, MITCHELL S.住居所地址：(中文) 美國田納西州日耳曼鎮市銀巴克路8894號(英文) 8894 SILVER BARK DRIVE, GERMANTOWN, TN
38138, U.S.A.國籍：(中文) 美國 (英文) U.S.A.參、申請人(共1人)申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)姓名或名稱：(中文) 美商GTx有限公司(英文) GTx, INC.住居所或營業所地址：(中文) 美國田納西州曼菲斯市北敦來普路凡弗利大廈
3樓3號(英文) 3 NORTH DUNLAP, 3RD FLOOR, VAN
VLEET BUILDING, MEMPHIS, TN 38163, U.S.A.國籍：(中文) 美國 (英文) U.S.A.代表人：(中文) 亨利 多魁爾(英文) HENRY DOGGRELL

發明人 2

姓名：(中文) 凱倫 維佛卡

(英文) VEVERKA, KAREN A.

住居所地址：(中文) 美國田納西州柯多瓦市南羽風灣路669號

(英文) 669 FEATHERWIND COVE S., CORDOVA, TN 38018,
U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 3

姓名：(中文) 詹姆士 達爾頓

(英文) DALTON, JAMES T.

住居所地址：(中文) 美國俄亥俄州上阿靈頓市威里斯利路2706號

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

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 4

姓名：(中文) 杜安 米勒

(英文) MILLER, DUANE D.

住居所地址：(中文) 美國田納西州日耳曼鎮市梅普灣路8706號

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

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

捌、聲明事項

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

☒ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 美國；2001/12/06；60/336,185

2. _____

3. _____

☐ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

(1)

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

技術領域

本發明係有關肌肉耗損症之預防與治療。更特定的是，本發明係有關一種治療、預防、壓制、抑制或減少肌肉耗損症的病人肌肉耗損之方法，其係施與病人選擇性雄性激素受體調控子(SARM)化合物與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何組合。

先前技術

肌肉耗損意指肌肉質量之持續性喪失與/或肌肉之持續性弱化與退化，這些肌肉包括控制運動之骨骼肌或隨意肌；控制心臟之心肌(心肌病)與平滑肌。慢性肌肉耗損係一種以肌肉質量持續性喪失，肌肉持續性弱化與退化為特徵之慢性病情(亦即持續很長的時間)。

肌肉耗損時之肌肉質量的持續性喪失之特徵為，異化作用造成之肌肉蛋白質降解。蛋白質異化作用係因非常高的蛋白質降解速率、非常低的蛋白質合成速率，或二者之組合而發生。肌肉蛋白質之異化作用不論是因高度的蛋白質降解或低度的蛋白質合成，皆會造成肌肉質量減少，致使肌肉耗損。

肌肉耗損係與慢性、神經性、遺傳性或傳染性之病理、疾病、生病或病情相關。這些包括肌失養症，諸如Duchenne肌失養症與肌強直性失養症；肌肉萎縮症，諸如後流行性脊髓灰質炎之肌肉萎縮症(P P M A)、諸如心肌惡病質、A I D S

惡病質與癌性惡病質之惡病質、營養不良、癱瘓病、糖尿病、腎疾病、慢性阻塞性肺病(COPD)、癌症、末段腎衰竭、貧肌症、氣腫、軟骨病、HIV感染、AIDS與心肌病。

此外，其他環境與病情皆可能有關並造成肌肉耗損。這些包括慢性下背痛、高齡、中樞神經系統(CNS)受傷、周圍神經受傷、脊柱受傷、化學受傷、中樞神經系統(CNS)損害、周圍神經損害、脊柱損害、化學損害、燒傷、肢體不動時之廢用性退化、因生病或受傷之長期住院與酒精中毒。

完整的雄性激素受體(AR)信號傳遞路徑對骨骼肌之適當發展是很重要的。甚且，完整的AR-信號傳遞路徑可增加瘦肉質量、肌肉強度與肌肉蛋白之合成。

肌肉耗損若未減輕對身體會有恐怖的後果。例如，肌肉耗損過程中產生之變化會造成對個人健康有害之弱化的生理狀態，易於引起不全骨折與生理表現較差。此外，肌肉耗損對患有惡病質與AIDS之病人皆是致病率與致死率的強烈預警。為預防與治療肌肉耗損，尤其是對慢性肌肉耗損而言，不論在基礎科學或臨床層次都迫切需要革新的方法。本發明即是為滿足這些需要。

發明內容

本發明提供：(1)一種治療病人肌肉耗損症的方法，(2)一種預防病人肌肉耗損症的方法，(3)一種治療、預防、壓制、抑制或減少肌肉耗損症的病人肌肉喪失之方法，(4)一種治療、預防、抑制、減少或壓制肌肉耗損症的病人肌肉耗損之方法，與/或(5)一種治療、預防、抑制、減少或壓制肌肉

耗損症的病人肌肉蛋白質異化作用之方法，其係施與病人選擇性雄性激素受體調控子(SARM)與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何組合。

因此，在一個具體實施例中，本發明提供一種治療病人肌肉耗損症的方法，包括施與病人選擇性雄性激素受體調控子(SARM)化合物與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何組合之步驟。

在另一個具體實施例中，本發明提供一種預防病人肌肉耗損症的方法，包括施與病人選擇性雄性激素受體調控子(SARM)化合物與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何組合之步驟。

在另一個具體實施例中，本發明提供一種治療、預防、壓制、抑制或減少肌肉耗損症的病人肌肉喪失之方法，包括施與病人選擇性雄性激素受體調控子(SARM)化合物與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何組合之步驟。

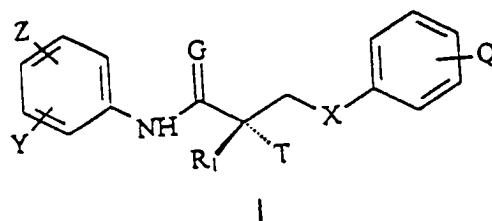
在另一個具體實施例中，本發明提供一種治療、預防、抑制、減少或壓制肌肉耗損症的病人肌肉耗損之方法，包括施與病人選擇性雄性激素受體調控子(SARM)化合物與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何組合之步驟。

(4)

發明說明書

在另一個具體實施例中，本發明提供一種治療、預防、抑制、減少或壓制肌肉耗損症的病人肌肉蛋白質異化作用之方法，包括施與病人選擇性雄性激素受體調控子(SARM)化合物與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何組合之步驟。

在一個具體實施例中，能有效(1)治療肌肉耗損症，(2)預防肌肉耗損症，(3)治療、預防、壓制、抑制或減少因肌肉耗損症所致的肌肉喪失，(4)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉耗損，與/或(5)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉蛋白質異化作用之SARM化合物係式I之化合物：



其中 G 為 O 或 S，

X 為一種鍵、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

T 為 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR；

Z 為 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

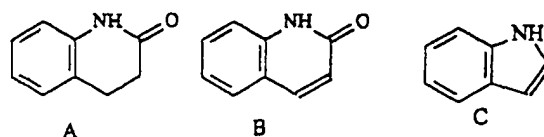
Y 為 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

Q 為烷基、鹵素、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、

(5)

發明說明書頁

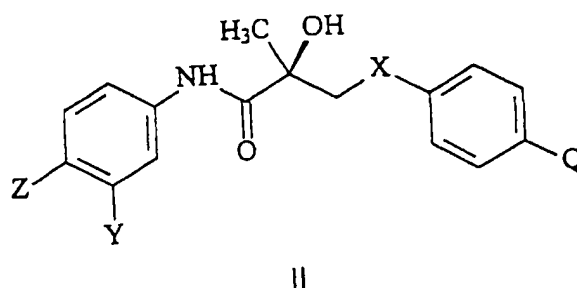
OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR，或Q加上其所連接的苯環形成A、B或C的結構之稠合環系統：



R為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、鹵素、烯基或OH，而

R₁為CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃或CF₂CF₃。

在另一個具體實施例中，能有效(1)治療肌肉耗損症，(2)預防肌肉耗損症，(3)治療、預防、壓制、抑制或減少因肌肉耗損症所致的肌肉喪失，(4)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉耗損，與/或(5)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉蛋白質異化作用之SARM化合物係式II之化合物：



其中X為一種鍵、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

Z為NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

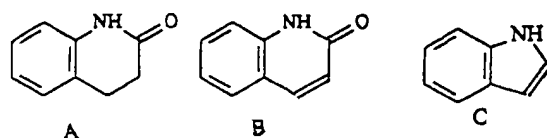
Y為CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃或SnR₃；

Q為烷基、鹵素、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、

(6)

發明說明書

CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR，或Q加上其所連接的苯環形成A、B或C的結構之稠合環系統：



R為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、鹵素、烯基或OH。

在一個具體實施例中，該SARM化合物係式II之化合物，其中X為O。在另一個具體實施例中，該SARM化合物係式II之化合物，其中Y為CF₃。在另一個具體實施例中，該SARM化合物係式II之化合物，其中Z為NO₂。在另一個具體實施例中，該SARM化合物係式II之化合物，其中Z為CN。在另一個具體實施例中，該SARM化合物係式II之化合物，其中Q為鹵素，亦即F、Cl、Br或I。在另一個具體實施例中，該SARM化合物係式II之化合物，其中Q為NHCOCH₃。

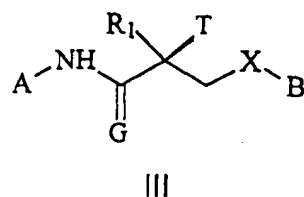
在另一個具體實施例中，該SARM化合物係式II之化合物，其中X為O、Z為NO₂、Y為CF₃而Q為鹵素。在另一個具體實施例中，該SARM化合物係式II之化合物，其中X為O、Z為NO₂、Y為CF₃而Q為NHCOCH₃。在另一個具體實施例中，該SARM化合物係式II之化合物，其中X為O、Z為CN、Y為CF₃而Q為鹵素。在另一個具體實施例中，該SARM化合物係式II之化合物，其中X為O、Z為CN、Y為CF₃而Q為NHCOCH₃。

在另一個具體實施例中，能有效(1)治療肌肉耗損症，(2)

(7)

發明說明書

預防肌肉耗損症，(3)治療、預防、壓制、抑制或減少因肌肉耗損症所致的肌肉喪失，(4)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉耗損，與/或(5)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉蛋白質異化作用之 SARM 化合物係式 III 之化合物：



其中 X 為一種鍵、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

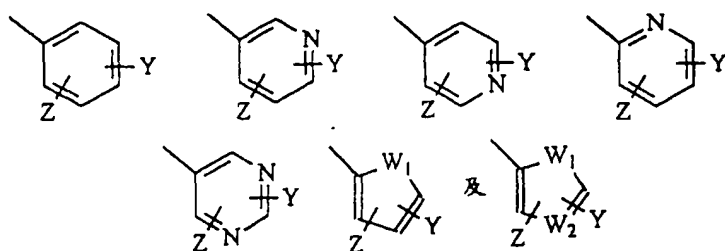
G 為 O 或 S；

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

T 為 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR；

R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、鹵素、烯基或 OH；

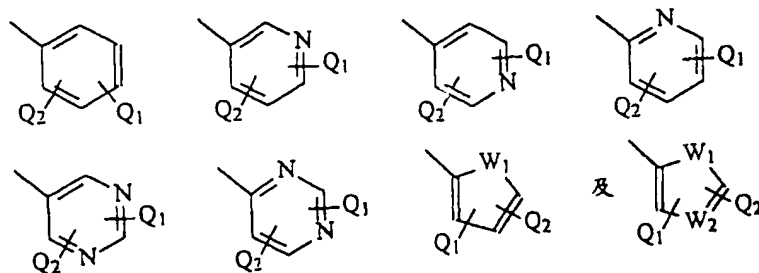
A 為選自下列之環：



B 為選自下列之環：

(8)

發明說明書

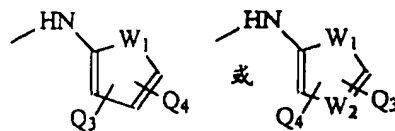


其中 A 與 B 不能同時為苯環；

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

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

Q_1 與 Q_2 為個別獨立的氫、烷基、鹵素、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR ，



Q_3 與 Q_4 為個別獨立的氫、烷基、鹵素、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR ；

W_1 為 O 、 NH 、 NR 、 NO 或 S ，而

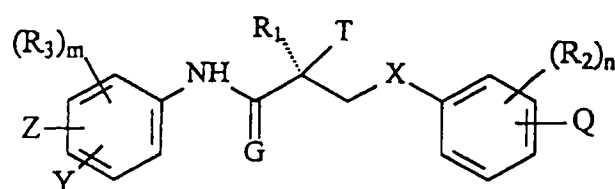
W_2 為 N 或 NO 。

在另一個具體實施例中，能有效 (1) 治療肌肉耗損症，(2) 預防肌肉耗損症，(3) 治療、預防、壓制、抑制或減少因肌肉耗損症所致的肌肉喪失，(4) 治療、預防、抑制、減少或

(9)

發明說明書

壓制因肌肉耗損症所致的肌肉耗損，與/或(5)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉蛋白質異化作用之 SARM 化合物係式 IV 之化合物：



IV

其中 X 為一種鍵、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

G 為 O 或 S；

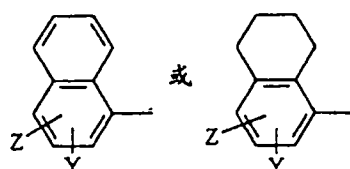
T 為 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR；

R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、鹵素、烯基或 OH；

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

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

R₃ 為 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃、SnR₃，或 R₃ 加上其所連接的苯環形成下式之稠合環系統：



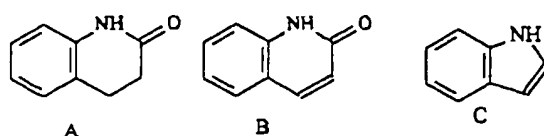
Z 為 NO₂、CN、COR、COOH 或 CONHR；

(10)

發明說明書

Y 為 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ；

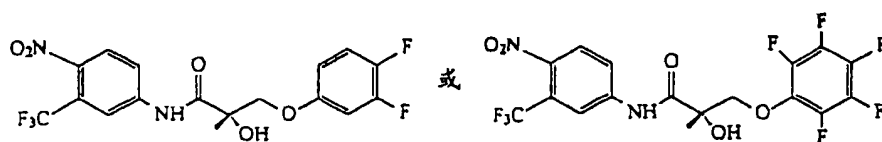
Q 為 氫、烷基、鹵素、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR，或 Q 加上其所連接的苯環形成 A、B 或 C 的結構之稠合環系統：



n 為 1-4 之整數，而

m 為 1-3 之整數。

在另一個具體實施例中，能有效 (1) 治療肌肉耗損症，(2) 預防肌肉耗損症，(3) 治療、預防、壓制、抑制或減少因肌肉耗損症所致的肌肉喪失，(4) 治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉耗損，與 / 或 (5) 治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉蛋白質異化作用之 SARM 化合物係下式之化合物：



在一個具體實施例中，該施藥包括施予包含 SARM 與一種醫藥可接受載體之醫藥組合物。

在一個具體實施例中，該肌肉耗損症係因病理、生病、

疾病或病情而起。在另一個具體實施例中，該病理、生病、疾病或病情係慢性的。在另一個具體實施例中，該病理、生病、疾病或病情係遺傳性的。在另一個具體實施例中，該病理、生病、疾病或病情係神經性的。在另一個具體實施例中，該病理、生病、疾病或病情係傳染性的。

在另一個具體實施例中，該病理、生病、疾病或病情係肌失養症、肌肉萎縮症、X-關連之脊柱-延髓肌肉萎縮症(SBMA)、惡病質、營養不良、癲癇病、糖尿病、腎疾病、慢性阻塞性肺病(COPD)、癌症、末段腎衰竭、貧肌症、氣腫、軟骨病、HIV感染、AIDS與心肌病。

在另一個具體實施例中，該肌肉耗損症係與年齡相關之肌肉耗損症、廢用性退化相關之肌肉耗損症、或因慢性下背痛、燒傷、中樞神經系統(CNS)受傷或損害、周圍神經受傷或損害、脊柱受傷或損害、化學受傷或損害或酒精中毒所致之肌肉耗損症。在另一個具體實施例中，該肌肉耗損症係慢性之肌肉耗損症。

本發明提供安全與有效之治療、預防、壓制、抑制或減少因肌肉耗損造成肌肉喪失之方法，特別可用以治療病人之肌肉耗損症，例如慢性肌肉耗損症。

圖示簡單說明

圖1：雄性激素對雌大鼠的嚼肌之MHC II b mRNA表現之效果。(A) MHC II b (590鹼對)之1.2%瓊脂膠解析，並以18S mRNA (488鹼對)做內部對照阻；(B)對照組(C，無藥物處理)、睪固酮丙酸鹽(TP)與化合物V之直方圖分析。

圖 2： 睪固酮丙酸鹽與化合物 V 對肌凝蛋白重鏈 (MHC) IIb mRNA 表現之效果。對完整的雄 Sprague-Dawley 大鼠分別以安慰劑、睪固酮丙酸鹽 (5 毫克 / 公斤 / 天) 或化合物 V (1 毫克 / 公斤 / 天) 處理。直方圖顯示化合物 V 對嚼肌 (上) 與腓腸肌 (下) 之 MHC IIb mRNA 表現之效果。

圖 3： 化合物 V 與 VI 對大鼠之雄性激素與異化作用之活性。具正常睪丸活性 (未手術處理) 之雄大鼠分成未處理的 (完整)、以化合物 V 處理的 (0.5 毫克 / 天)、以化合物 VI 處理的 (0.5 毫克 / 天) 或以睪固酮丙酸鹽處理的 (TP, 0.5 毫克 / 天) 並定對雄性激素-反應的組織 (前列腺-圖 3A、精囊-圖 3B 與提肌-圖 3C) 之重量。

圖 4： 化合物 V 與 VI 對大鼠之雄性激素與異化作用之活性。接受單側睪丸切除術之雄大鼠 (半睪丸切除術) 分成未處理的 (完整)、單獨以載體處理 (PEG 300)、以化合物 V 處理的 (0.5 毫克 / 天)、以化合物 VI 處理的 (0.5 毫克 / 天)、或是以睪固酮丙酸鹽處理的 (TP, 0.5 毫克 / 天) 並定對雄性激素-反應的組織 (前列腺-圖 4A、精囊-圖 4B 與提肌-圖 4C) 之重量。

圖 5： 化合物 V 與 VI 對大鼠之雄性激素與異化作用之活性。接受雙側睪丸切除術之雄大鼠 (閹割) 分成未處理的 (完整)、單獨以載體處理 (PEG 300)、以化合物 V 處理的 (0.5 毫克 / 天)、以化合物 VI 處理的 (0.5 毫克 / 天)、或是以睪固酮丙酸鹽處理的 (TP, 0.5 毫克 / 天) 並定對雄性激素-反應的組織 (前列腺-圖 5A、精囊-圖 5B 與提肌-圖 5C)

之重量。

圖 6：反應劑量之曲線。令大鼠未經處理、或經 0.1、0.3、0.5、0.75 與 1.0 毫克/天之化合物 V、化合物 VI 或是睪固酮丙酸鹽 (TP) 處理，並定對雄性激素-反應的組織(前列腺-圖 6A、精囊-圖 6B 與提肌-圖 6C)之重量。結果係以完整對照組之百分比表示。

圖 7：化合物 VI-IX 在大鼠之劑量反應曲線。令大鼠未經處理、或經 0.1、0.3、0.5、0.75 與 1 毫克/天之化合物 VI (A)、化合物 VII (B)、化合物 VIII (C) 或化合物 IX (D) 處理，並定對雄性激素-反應的組織(前列腺與精囊)與提肌之重量。

圖 8：化合物 X 在大鼠之劑量反應曲線。令閹割之大鼠未經處理(對照組)、或經 0.1、0.25、0.5、0.75 與 1 毫克/天之化合物 X 處理，並定對雄性激素-反應的組織(前列腺與精囊)與提肌之重量。完整的表示具正常睪丸功能之雄大鼠(未經手術處理的)。

圖 9：化合物 XI 與 XII 對大鼠之雄性激素與異化作用之活性。接受雙邊睪丸切除術之雄大鼠(閹割)分成未經處理的(閹割對照組)、或以 1 毫克/天之化合物 XI 與化合物 XII 處理，並定對雄性激素-反應的組織(前列腺與精囊)與提肌之重量。完整的表示具正常睪丸功能之雄大鼠(未經手術處理的)。

實施方式

本發明提供：(1)一種治療病人肌肉耗損症的方法，(2)一

種預防病人肌肉耗損症的方法，(3)一種治療、預防、壓制、抑制或減少肌肉耗損症的病人肌肉喪失之方法，(4)一種治療、預防、抑制、減少或壓制肌肉耗損症的病人肌肉耗損之方法，與/或(5)一種治療、預防、抑制、減少或壓制肌肉耗損症的病人肌肉蛋白質異化作用之方法，其係施與病人選擇性雄性激素受體調控子(SARM)與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何組合。

因此，在一個具體實施例中，本發明提供一種治療病人肌肉耗損症的方法，包括施與病人選擇性雄性激素受體調控子(SARM)化合物與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何組合。

在另一個具體實施例中，本發明提供一種預防病人肌肉耗損症的方法，包括施與病人選擇性雄性激素受體調控子(SARM)化合物與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何組合。

在另一個具體實施例中，本發明提供一種治療、預防、壓制、抑制或減少肌肉耗損症的病人肌肉喪失之方法，包括施與病人選擇性雄性激素受體調控子(SARM)化合物與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何組合。

在另一個具體實施例中，本發明提供一種治療、預防、

抑制、減少或壓制肌肉耗損症的病人肌肉耗損之方法，包括施與病人選擇性雄性激素受體調控子(SARM)化合物與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何組合。

在另一個具體實施例中，本發明提供一種治療、預防、抑制、減少或壓制肌肉耗損症的病人肌肉蛋白質異化作用之方法，包括施與病人選擇性雄性激素受體調控子(SARM)化合物與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何組合。

選擇性雄性激素受體調控子(SARMS)

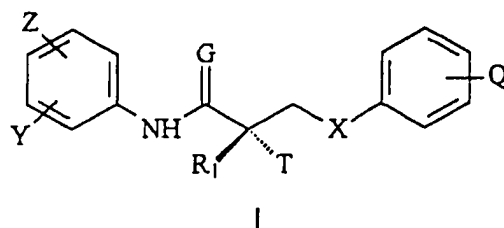
選擇性雄性激素受體調控子(SARMS)係一類針對雄性激素受體的藥劑(ARTA)，其顯示非類固醇配位體對雄性激素受體之雄性激素活性與同化作用活性。這些新穎藥劑具有治療雄性之不同的激素相關疾病的用途，諸如性官能障礙、性欲減退、勃起功能障礙、生殖腺官能不足、貧肌症、貧骨症、骨質疏鬆症、認知與心情改變、憂鬱症、貧血、掉髮、肥胖症、良性的前列腺增生與/或前列腺癌。甚且，SARMS具有口服睪固酮取代治療，並可掃瞄前列腺癌之用途。此外，SARMS具有治療雌性之不同的激素相關疾病之用途，包括諸如性功能障礙、性欲減退、生殖腺官能不足、貧肌症、貧骨症、骨質疏鬆症、認知與心情改變、憂鬱症、貧血、掉髮、肥胖症、子宮內膜異位、乳癌、子宮癌與卵巢癌。

在一個具體實施例中，能有效(1)治療肌肉耗損症，(2)預

(16)

發明說明書頁

防肌肉耗損症，(3)治療、預防、壓制、抑制或減少因肌肉耗損症所致的肌肉喪失，(4)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉耗損，與/或(5)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉蛋白質異化作用之 SARM 化合物係式 I 之化合物：



其中 G 為 O 或 S，

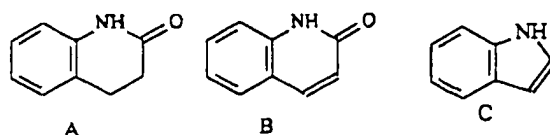
X 為一種鍵、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

T 為 OH、OR、-NHCOCH₃ 或 NHCOR；

Z 為 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 為 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

Q 為烷基、鹵素、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCH₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR，或 Q 加上其所連接的苯環形成 A、B 或 C 的結構之稠合環系統：



R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、鹵素、烯基或 OH，而

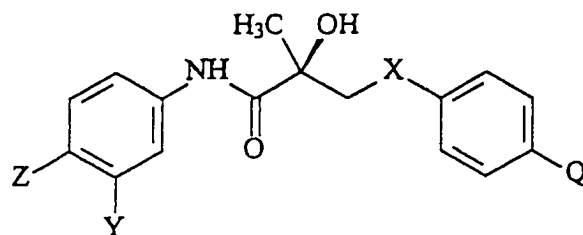
R_1 為 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 。

在一個具體實施例中，該 SARM 係式 I 化合物之類似物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 I 化合物之衍生物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 I 化合物之異構物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 I 化合物之代謝物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 I 化合物之醫藥可接受的鹽。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 I 化合物之醫藥產物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 I 化合物之水合物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 I 化合物之 N-氧化物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 I 化合物之類似物、衍生物、代謝物、異構物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物或 N-氧化物之任何組合。

在一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 I 之化合物，其中 X 為 O。
在一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 I 之化合物，其中 G 為 O。
在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 I 之化合物，其中 Z 為 NO_2 。
在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 I 之化合物，其中 Z 為 CN。
在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 I 之化合物，其中 Y 為 CF_3 。
在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 I 之化合物，其中 Q 為 $NHCOCH_3$ 。
在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 I 之化合物，其中 Q 為 F。
在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 I 之化合物，其中 T 為 OH。
在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 I 之化合物，其中 R_1 為 CH_3 。

在另一個具體實施例中，能有效 (1) 治療肌肉耗損症，(2)

預防肌肉耗損症，(3)治療、預防、壓制、抑制或減少因肌肉耗損症所致的肌肉喪失，(4)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉耗損，與/或(5)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉蛋白質異化作用之 SARM 化合物係式 II 之化合物：



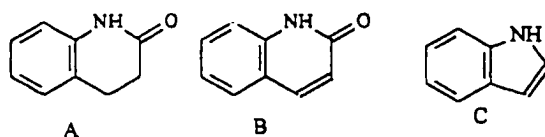
II

其中 X 為一種鍵、O、CH₂、NH、Se、PR、NO 或 NR；

Z 為 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

Y 為 CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃ 或 SnR₃；

Q 為烷基、鹵素、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR，或 Q 加上其所連接的苯環形成 A、B 或 C 的結構之稠合環系統：



R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、鹵素、烯基或 OH。

在一個具體實施例中，該 SARM 係式 II 化合物之類似物。

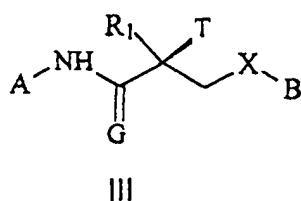
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 II 化合物之衍生物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 II 化合物之異構物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 II 化合物之代謝物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 II 化合物之醫藥可接受的鹽。在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 II 化合物之醫藥產物。在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 II 化合物之水合物。在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 II 化合物之 N-氧化物。在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 II 化合物之類似物、衍生物、代謝物、異構物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物或 N-氧化物之任何組合。

在一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 II 之化合物，其中 X 為 O。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 II 之化合物，其中 Z 為 NO_2 。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 II 之化合物，其中 Z 為 CN。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 II 之化合物，其中 Y 為 CF_3 。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 II 之化合物，其中 Q 為 NHCOCH_3 。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 II 之化合物，其中 Q 為 F。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 II 之化合物，其中 Q 為鹵素，亦即 F、Cl、Br 或 I。

在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 II 之化合物，其中 X 為 O、Z 為 NO_2 、Y 為 CF_3 而 Q 為鹵素。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 II 之化合物，其中 X 為 O、Z 為 NO_2 、Y 為 CF_3 而 Q 為 NHCOCH_3 。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 II 之化合物，其中 X 為 O、Z 為 CN、Y 為

CF₃而Q為鹵素。在另一個具體實施例中，該SARM化合物係式II之化合物，其中X為O、Z為CN、Y為CF₃而Q為NHCOCH₃。

在另一個具體實施例中，能有效(1)治療肌肉耗損症，(2)預防肌肉耗損症，(3)治療、預防、壓制、抑制或減少因肌肉耗損症所致的肌肉喪失，(4)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉耗損，與/或(5)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉蛋白質異化作用之SARM化合物係式III之化合物：



其中X為一種鍵、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

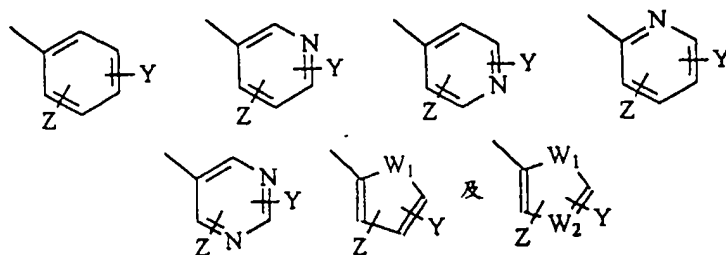
G為O或S；

R₁為CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃或CF₂CF₃；

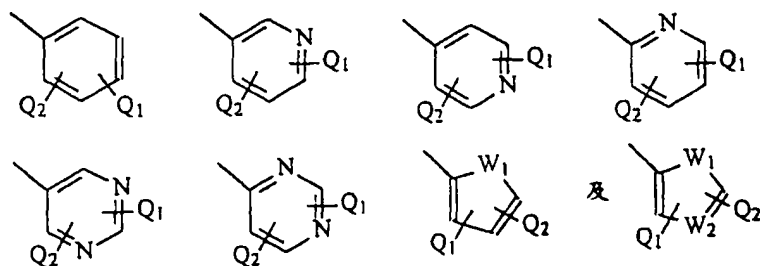
T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；

R為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、鹵素、烯基或OH；

A為選自下列之環：



B為選自下列之環：

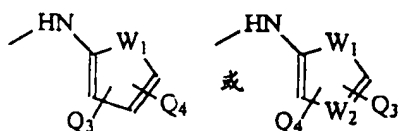


其中 A 與 B 不能同時為苯環，

Z 為 NO_2 、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR，

Y 為 CF_3 、F、I、Br、Cl、CN、 CR_3 或 SnR_3 ，

Q_1 與 Q_2 為個別獨立的氫、烷基、鹵素、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、NHCSR、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR，



Q_3 與 Q_4 為個別獨立的氫、烷基、鹵素、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、NHCSR、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR；

W_1 為 O、NH、NR、NO 或 S，而

W_2 為 N 或 NO。

在一個具體實施例中，該 SARM 係式 III 化合物之類似物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 III 化合物之衍生物。

在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 III 化合物之異構物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 III 化合物之代謝物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 III 化合物之醫藥可接受的鹽。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 III 化合物之醫藥產物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 III 化合物之水合物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 III 化合物之 N-氧化物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 III 化合物之類似物、衍生物、代謝物、異構物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物或 N-氧化物之任何組合。

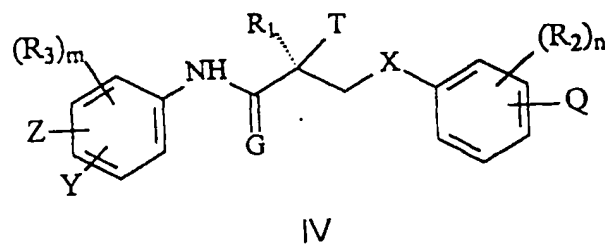
在一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 III 之化合物，其中 X 為 O。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 III 之化合物，其中 G 為 O。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 III 之化合物，其中 T 為 OH。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 III 之化合物，其中 R₁ 為 CH₃。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 III 之化合物，其中 Z 為 NO₂。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 III 之化合物，其中 Z 為 CN。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 III 之化合物，其中 Y 為 CF₃。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 III 之化合物，其中 Q₁ 為 NHCOCH₃。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 III 之化合物，其中 Q₁ 為 F。

取代基 Z 與 Y 可位於攜帶這些取代基的環 (下文稱為 "A 環") 之任何位置。在一個具體實施例中，該取代基 Z 係位於 A 環之對位。在另一個具體實施例中，該取代基 Y 係位於 A 環之

間位。在另一個具體實施例中，該取代基 Z 係位於 A 環之對位而取代基 Y 係位於 A 環之間位。

取代基 Q_1 與 Q_2 可位於攜帶這些取代基的環 (下文稱為 "B 環") 之任何位置。在一個具體實施例中，該取代基 Q_1 係位於 B 環之對位。在另一個具體實施例中，該取代基 Q_2 為 H。在另一個具體實施例中，該取代基 Q_1 係位於 B 環之對位，而取代基 Q_2 為 H。在另一個具體實施例中，該取代基 Q_1 為 NHCOCH_3 ，而且係位於 B 環之對位，而取代基 Q_2 為 H。

在另一個具體實施例中，能有效 (1) 治療肌肉耗損症，(2) 預防肌肉耗損症，(3) 治療、預防、壓制、抑制或減少因肌肉耗損症所致的肌肉喪失，(4) 治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉耗損，與 / 或 (5) 治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉蛋白質異化作用之 SARM 化合物係式 IV 之化合物：



其中 X 為一種鍵、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO 或 NR；

G 為 O 或 S；

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

R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、鹵素、烯基或 OH；

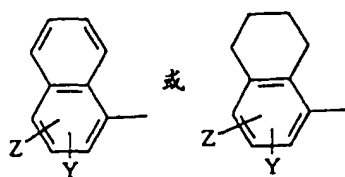
R_1 為 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 ；

(24)

發明說明書

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

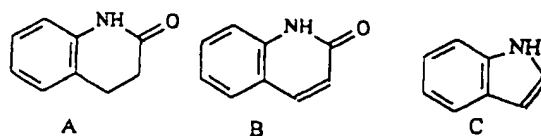
R_3 為 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 SnR_3 ，或 R_3 加上其所連接的苯環形成下式之稠合環系統：



Z 為 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 為 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ；

Q 為 氫、烷基、鹵素、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR，或 Q 加上其所連接的苯環形成 A、B 或 C 的結構之稠合環系統：



n 為 1-4 之整數，而

m 為 1-3 之整數。

在一個具體實施例中，該 SARM 係式 IV 化合物之類似物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 IV 化合物之衍生物。
在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 IV 化合物之異構物。

在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 IV 化合物之代謝物。在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 IV 化合物之醫藥可接受的鹽。在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 IV 化合物之醫藥產物。在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 IV 化合物之水合物。在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 IV 化合物之 N-氧化物。在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 IV 化合物之類似物、衍生物、代謝物、異構物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物或 N-氧化物之任何組合。

在一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 IV 之化合物，其中 X 為 O。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 IV 之化合物，其中 G 為 O。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 IV 之化合物，其中 Z 為 NO_2 。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 IV 之化合物，其中 Z 為 CN。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 IV 之化合物，其中 Y 為 CF_3 。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 IV 之化合物，其中 Q 為 NHCOCH_3 。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 IV 之化合物，其中 Q 為 F。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 IV 之化合物，其中 T 為 OH。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 IV 之化合物，其中 R_1 為 CH_3 。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 IV 之化合物，其中 Q 為 F，而 R_2 為 CH_3 。在另一個具體實施例中，該 SARM 化合物係式 IV 之化合物，其中 Q 為 F，而 R_2 為 Cl。

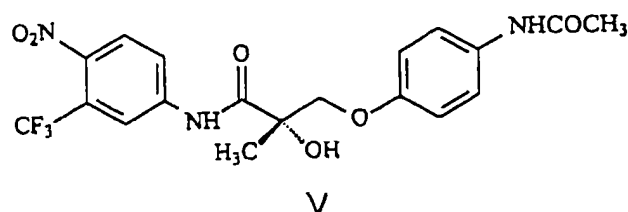
取代基 Z、Y 與 R_3 可位於攜帶這些取代基的環(下文稱為 "A 環")之任何位置。在一個具體實施例中，該取代基 Z 係位於

A環之對位。在另一個具體實施例中，該取代基Y係位於A環之間位。在另一個具體實施例中，該取代基Z係位於A環之對位，而取代基Y係位於A環之間位。

取代基Q與R₂可位於攜帶這些取代基的環(下文稱為"B環")之任何位置。在一個具體實施例中，該取代基Q係位於B環之對位。在另一個具體實施例中，該取代基Q₁為NHCOCH₃，而且係位於B環之對位。

如同本文所涵蓋者，當m與n皆為大於1之整數時，取代基R₂與R₃皆不限於特定的取代基，並得為上述取代基之任何組合。

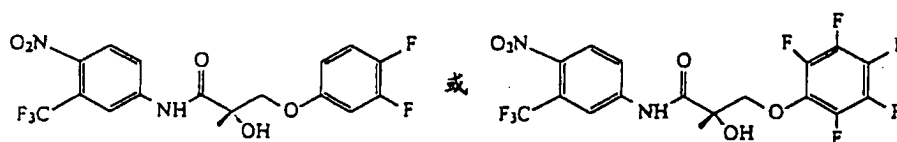
在另一個具體實施例中，能有效(1)治療肌肉耗損症，(2)預防肌肉耗損症，(3)治療、預防、壓制、抑制或減少因肌肉耗損症所致的肌肉喪失，(4)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉耗損，與/或(5)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉蛋白質異化作用之SARM化合物係式V之化合物：



在一個具體實施例中，該SARM係式V化合物之類似物。在另一個具體實施例中，該SARM係式V化合物之衍生物。在另一個具體實施例中，該SARM係式V化合物之異構物。在另一個具體實施例中，該SARM係式V化合物之代謝物。

在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 V 化合物之醫藥可接受的鹽。在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 V 化合物之醫藥產物。在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 V 化合物之水合物。在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 V 化合物之 N-氧化物。在另一個具體實施例中，該 SARM 係式 V 化合物之類似物、衍生物、代謝物、異構物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物或 N-氧化物之任何組合。

在另一個具體實施例中，能有效 (1) 治療肌肉耗損症，(2) 預防肌肉耗損症，(3) 治療、預防、壓制、抑制或減少因肌肉耗損症所致的肌肉喪失，(4) 治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉耗損，與/或 (5) 治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致的肌肉蛋白質異化作用之 SARM 化合物，係式下之化合物：



與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物或 N-氧化物或其任何組合。

本發明之 SARM 化合物之 R 取代基在本文中定義為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、鹵素、烯基或 OH。

"烷基"意指飽和之脂肪烴基，包括直鏈、支鏈與環烷基。在一個具體實施例中，該烷基具有 1-12 個碳原子。在另一個具體實施例中，該烷基具有 1-7 個碳原子。在另一個具體實施例中，該烷基具有 1-7 個碳原子。

施例中，該烷基具有1-6個碳原子。在另一個具體施例中，該烷基具有1-4個碳原子。該烷基得為未經取代或經取代者，其取代基係選自包括，鹵素、羥基、烷氧羰基、鹽胺基、烷基鹽胺基、二烷基鹽胺基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羧基、硫基與硫烷基。

"烯基"意指不飽和烴基，包括具有一或多個雙鍵之直鏈、支鏈與環基。烯基得具有一個、二個或三個雙鍵等等。烯基之實例為乙烯基、丙烯基、丁烯基、環己烯基等等。烯基得為未經取代或經取代者，其取代基係選自包括，鹵素、羥基、烷氧羰基、鹽胺基、烷基鹽胺基、二烷基鹽胺基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羧基、硫基與硫烷基。

"鹵烷基"意指上述烷基之經一或多個鹵素原子，例如F、Cl、Br或I取代者。

"芳基"意指至少具有一個碳環芳香基或雜環芳香基之芳香基，其得為未經取代或經一或多個選自，鹵素、鹵烷基、羥基、烷氧羰基、鹽胺基、烷基鹽胺基、二烷基鹽胺基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羧基或硫基或硫烷基所取代者。芳香環之非限制實例包括，苯基、奈基、吡喃基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、呋喃基、硫苯基、噻唑基、咪唑基、異噁唑基與類似物。

"羥基"意指OH基。當然熟諳此藝者明瞭當本發明化合物中之T為OR時，R即非OH。鹵素意指F、Cl、Br或I。

"芳烷基"意指與芳基結合之烷基，其中該烷基與芳基之

定義如上。芳烷基的實例之一為苄基。

如同本文所涵蓋者，本發明係有關 SARM 化合物與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物或 N-氧化物或其組合之治療/預防肌肉耗損症之用途。因此，在一個具體實施例中，本發明之方法包括施予該 SARM 之類似物。在另一個具體實施例中，本發明之方法包括施予該 SARM 之衍生物。在另一個具體實施例中，本發明之方法包括施予該 SARM 之異構物。在另一個具體實施例中，本發明之方法包括施予該 SARM 之代謝物。在另一個具體實施例中，本發明之方法包括施予該 SARM 之醫藥可接受的鹽。在另一個具體實施例中，本發明之方法包括施予該 SARM 之醫藥產物。在另一個具體實施例中，本發明之方法包括施予該 SARM 之水合物。在另一個具體實施例中，本發明之方法包括施予該 SARM 之 N-氧化物。在另一個具體實施例中，本發明之方法包括施予該 SARM 化合物之類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物或 N-氧化物之任何組合。

如同本文之定義"異構物"包括，但不限於光學異構物與類似物、結構異構物與類似物、構形異構物與類似物以及類似者。

在一個具體實施例中，本發明包括 SARM 化合物之不同光學異構物的用途。熟諳此藝者應了解本發明之 SARMs 至少含有一個掌型中心。據此，本發明方法所用之 SARMs 得存在而且可分離出具光學活性或消旋型式者。一些化合物亦

得存在同質多晶形性。當然，本發明包含任何消旋的、光學活性的、同質多晶性的、或立體異構物型式或其混何物，這些型式具有治療本文所述之雄性激素相關病症的用途。在一個具體實施例中，該 SARMs 係純的 (R)-異構物。在另一個具體實施例中，該 SARMs 係純的 (S)-異構物。在另一個具體實施例中，該 SARMs 係 (R)-與 (S)-異構物之混合物。在另一個具體實施例中，該 SARMs 係包括等量之 (R)-與 (S)-異構物之消旋混合物。本技藝中已充分揭示製備光學活性型式之方法(例如，利用再結晶技術將消旋混合物解旋、經光學活性起始物之合成、經掌形合成或利用掌型固定相之色層分析法)。

本發明包括經有機與無機酸，例如檸檬酸與氫氯酸取代之胺基取代的化合物之"醫藥可接受的鹽"。本發明亦包括本文所述化合物之胺基取代的 N-氧化物。醫藥可接受的鹽亦得利用無機鹼，例如氫氧化鈉之處理由酚基化合物製成。而且，酚基化合物之酯類得由脂肪族與芳香族羧酸，例如乙酸與苯甲酸酯製成。

本發明進一步包括 SARMs 之衍生物。"衍生物"之用語包括，但不限於醚衍生物、酸衍生物、醯胺衍生物、酯衍生物及其類似物。此外，本發明進一步包括 SARMs 之水合物。"水合物"之用語包括，但不限於半水合物、單水合物、二水合物、三水合物及其類似物。

本發明進一步包括 SARM 化合物之代謝物。"代謝物"之用語意指經由新陳代謝或代謝過程，由另一種物質產生之物

質。

本發明進一步包括 SARM 化合物之醫藥產物。"醫藥產物" 之用語意指適於如本文所述之醫藥用途的組合物。

選擇性雄性激素調控子化合物之生物活性

如同本文所涵蓋者，本發明之 SARM 化合物具有治療、預防、壓制、抑制或減少如本文之肌肉耗損症之用途。完整的雄性激素受體 (AR) 信號傳遞路徑對骨骼肌之適當發展很重要。甚且，完整的 AR 信號傳遞路徑可增加瘦肉質量、肌肉強度與肌肉蛋白質合成。

肌肉係身體內主要做為力量來源功能之組織。我們身體有三種肌肉：(a) 骨骼肌 - 負責運動至極限與身體外部之肌肉，(b) 心肌 - 心臟的肌肉 (c) 平滑肌 - 位於動脈與腸道壁之肌肉。

耗損病情或病症在本文之定義為，至少有部分不正常身體、器官或組織質量持續喪失之病情或病症。耗損病情之發生可能是病理的結果，其例諸如癌症；或可能係因生理或代謝狀態，諸如可能因為長期臥床或諸如上石膏時肢體不動造成之廢用性退化。耗損病情亦可能與年齡有關。耗損病情造成之身體質量喪失之特徵可能為總體重減少或諸如組織蛋白質減少造成之骨頭或肌肉質量喪失之器官質量減少。

本文中交互使用的 "肌肉 (muscle) 耗損" 或 "肌 (muscular) 耗損" 之用語意指肌肉質量的持續喪失與/或肌肉的持續性衰弱與退化，包括控制運動的骨骼肌或隨意肌，控制心臟的

心肌與平滑肌。在一個具體實施例中，肌肉耗損病情或病症係慢性的肌肉耗損病情或病症。"慢性肌肉耗損"在本文中的定義為慢性的(亦即持續很長一段時間)肌肉質量的持續喪失與/或慢性的肌肉持續性衰弱與退化。

肌肉耗損時發生的肌肉質量喪失之特徵可定為肌肉蛋白質異化作用造成之肌肉蛋白質破壞或降解。蛋白質異化作用會因異常高速率的蛋白質降解、異常低速率的蛋白質合成或二者之組合而發生。蛋白質異化或消耗，不論是異常高速率的蛋白質降解或異常低速率的蛋白質合成，皆會導致肌肉質量減少並造成肌肉耗損。"異化作用"之用語在此藝中有大家熟知的意義，其特指代謝過程中之能量燃燒型式。

肌肉耗損亦可因病理、疾病、病情或病症而產生。在一個具體實施例中，該病理、生病、疾病或病情係慢性的。在另一個具體實施例中，該病理、生病、疾病或病情係遺傳性的。在另一個具體實施例中，該病理、生病、疾病或病情係神經性的。在另一個具體實施例中，該病理、生病、疾病或病情係傳染性的。正如本文所述者，本發明化合物與組合物所欲施用之該病理、疾病、病情或病症係那些直接或間接產生肌肉質量耗損(亦即喪失)，亦即肌肉耗損症者。

這些包括，但不限於肌失養症、肌肉萎縮症、惡病質、營養不良、癲瘋病、糖尿病、腎疾病、慢性阻塞性肺病(COPD)、癌症、末段腎衰竭、貧肌症、氣腫、軟骨病、HIV

感染、AIDS與心肌病。

在另一個具體實施例中，該肌肉耗損症係因傳染病諸如腸病毒、EB病毒、帶狀泡疹、HIV、錐蟲病、感冒、克沙其病毒、傳染性單核血球病、立克次體感染、旋毛蟲病或住血吸蟲病所引起。

肌失養症係以控制運動之骨骼肌或隨意肌之持續性衰弱與降解為特徵的遺傳性疾病。心肌或某些不隨意肌在某些型式的肌失養症亦會受影響。肌失養症的主要型態為Duchenne肌失養症、肌強直性失養症、Becker肌失養症、環肢肌失養症、面腭肱肌失養症、先天性肌失養症、眼咽肌失養症、末梢肌失養症與Emery-Dreifuss肌失養症等。

肌失養症亦會影響所有年齡的人。儘管某些型式在嬰兒或兒童特別明顯，其他可能在中年或之後才會發生。Duchenne肌失養症係最常影響兒童的肌失養症。肌強直性失養症係這些疾病最常見於成年者。

肌肉萎縮症係以肌肉之萎縮消失或減小與肌肉質量減少為特徵。例如，後流行性脊髓灰質炎之肌肉萎縮症係流行性脊髓灰質炎症候群(PPS)發生之一部分的肌肉耗損。該萎縮症包括衰弱、肌肉疲勞與疼痛。

另一種型式之肌肉萎縮症係X-關聯之脊柱-延髓肌肉萎縮症(SBMA-亦名為甘迺迪症)。此疾病係因X染色體上之雄性激素受體基因的缺陷而起，僅影響男性，而且其發生係在成年之後。因為初級疾病之原因為雄性激素受體突變，故雄性激素取代並非目前的治療策略。在有些調查研究中

我們給予外源睪固酮丙酸鹽以促升雄性激素的量，看是否能克服雄性激素不敏感且或許能提供同化作用效果。然而，使用超生理量的睪固酮做為補充有其限制並有其他潛在的嚴重併發症。

惡病質係因疾病或生病的副作用造成之衰弱與重量喪失。心肌惡病質，亦即心肌與骨骼肌二者之肌肉蛋白質耗損，係阻塞性心臟衰竭之特徵。癌症惡病質係具有固形腫瘤或組織惡性化的病人會發生的症候群，其明確的證據在脂肪組織與瘦肉質量之大量消滅的重量喪失。後天免疫不足症候群(AIDS)惡病質係與人類免疫不足病毒(HIV)相關之肌肉疾病與/或肌肉衰弱/耗損，此係AIDS相當常見的臨床特徵。具有HIV相關之肌肉疾病或肌肉衰弱或耗損的人，典型地會有明顯的體重喪失、全身或近側的肌肉衰弱、無力與肌肉耗損。

貧肌症係會影響老人與慢性病人之衰弱病，其特徵為肌肉質量與功能之喪失。[Nair K. S. Mayo Clin Proc 2000 Jan; 75 Suppl:S14-8]。我們確認同化性類固醇得以預防與/或反轉與年齡、疾病與劇烈創傷相關之瘦身體質量喪失(骨骼肌質量減少)[Sheffield-Moore, Ann. Med. 32:181-186, 2000; Bhasin, S. Mayo Clin Proc 2000 Jan; 75 Suppl:S70-5]。甚且，瘦身體質量增加與某些肌肉耗損疾病之致病率與致死率降低有關。

此外，其他環境與病情亦有關聯且可造成肌肉耗損症。例如，研究顯示在嚴重情形的下背痛會有脊柱旁肌肉耗損。

肌肉耗損與年老有關聯。咸信老年人之一般性衰弱係因

肌肉耗損而起。當身體老化時，會有愈來愈多的骨骼肌被纖維組織取代。其結果為肌肉力量、表現與耐力明顯減少。

因為病症或受傷之長期住院或例如因四肢不動而生之廢用性退化皆會造成肌肉耗損。研究顯示受傷、慢性疾病、燒傷、創傷或癌症之病人若長期住院會有長期持續性的單側肌肉耗損，然後身體質量會減輕。

中樞神經系統(CNS)受傷或損害亦與肌肉耗損疾病有關聯。CNS受傷或損害可能係因，例如疾病、創傷或化學藥劑而起。其實例為中樞神經系統受傷或損害、周圍神經受傷或損害與脊柱受傷或損害。

最後，經證實酒精中毒亦與肌肉耗損症有關聯。

正如本文所涵蓋者，本發明提供一類選擇性雄性激素受體調控子(SARM)之化合物。我們將這些具有治療與預防肌肉耗損症用途之化合物分類為雄性激素受體激動劑(AR激動劑)、部分激動劑或雄性激素受體拮抗劑(AR拮抗劑)。

受體激動劑係會與受體結合並活化他們的物質。受體的部分激動劑係會與受體結合並部分活化他們的物質。受體拮抗劑係會與受體結合並抑制他們的物質。如本文所示，本發明之SARM化合物具有組織選擇性效果，其中視組織而定，一種藥劑可能為激動劑、部分激動劑與/或拮抗劑。例如SARM化合物可能刺激肌肉組織，同時抑制前列腺組織。在一個具體實施例中，該具有治療與預防肌肉耗損症用途之SARMs係AR激動劑；因此，具有結合並活化該AR之用途。在另一個具體實施例中，該SARMs係AR拮抗劑；因此，具

有結合並抑制該AR之用途。熟諳此藝者確知，決定本發明之化合物係AR激動劑或拮抗劑之分析法。例如，AR激動劑活性可由偵測SARM化合物維持與/或刺激含AR組織，諸如前列腺與精囊之生長的能力來決定。AR拮抗劑活性可由偵測SARM化合物抑制含AR組織之生長的能力來決定。

在另一個具體實施例中，我們可將本發明之SARM化合物分類為部分AR激動劑/拮抗劑。該SARMs在某些組織係AR激動劑，會造成AR反應基因之轉譯增加(例如肌肉同化效果)。在其他組織，這些化合物係做為AR之睪固酮/DHT的競爭性抑制劑，以預防原生雄性激素的激動素效果。

本發明之SARM化合物會與雄性激素受體形成可逆或不可逆的結合。在一個具體實施例中，該SARM化合物會與雄性激素受體形成可逆的結合。在另一個具體實施例中，該SARM化合物會與雄性激素受體形成不可逆的結合。本發明之化合物得包含一個允許雄性激素受體烷基化(亦即形成共價鍵)之官能基(親和性標籤)。因此，在此例中，該化合物會與受體形成不可逆結合；據此，無法被諸如DHT與睪固酮之內生性配位子的類固醇取代。

本發明提供一種安全與有效之治療、預防、壓制、抑制或減少因為肌肉耗損造成之肌肉喪失與/或肌肉蛋白質異化；而且，特別具有治療病人肌肉耗損症之用途。在一個具體實施例中，該病人為哺乳類。在另一個具體實施例中，該病人為人類。在另一個具體實施例中，該病人為雄性。在另一個具體實施例中，該病人為雌性。

醫藥組合物

本發明提供組合物與醫藥組合物以治療病人肌肉耗損症，預防肌肉耗損症，治療、預防、壓制、抑制或減少肌肉耗損症病人之肌肉喪失，治療、預防、抑制、減少或壓制肌肉耗損症病人之肌肉耗損並治療、預防、抑制、減少或壓制肌肉耗損症病人之肌肉蛋白質異化作用之用途，其係施與病人選擇性雄性激素受體調控子(SARM)與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何組合，以及醫藥可接受之載體。

正如本文所示，"醫藥組合物"意指活性成分之"醫藥有效量"，亦即SARM化合物加上醫藥可接受載體或稀釋劑。正如本文所示，"醫藥有效量"意指提供特定病情以及施用方法之治療效果。

吾人可採熟諳此藝者已知之方法來施予病人含該SARM藥劑之醫藥組合物，其例諸如，非經腸、癌旁的、穿黏膜、穿皮、肌內、靜脈內、皮內、皮下、腹膜內、室內的、顱內的、陰道內或瘤內的等方式。

在一個具體實施例中，該醫藥組合物係口服施用，因此係處方成適於口服施用型式，亦即成為固體或液體製劑。適當的固體口服處方包括錠劑、膠囊、藥丸、顆粒、藥片及其類似物。適當的液體口服處方包括溶液、懸浮液、分散液、乳液、油狀物及其類似物。在本發明一個具體實施例中，該SARM化合物係處方成膠囊。根據此具體實施例，

本發明之組合物除了包括該 SARM 活性化合物與載體或稀釋劑外，尚包括硬的凝膠膠囊。

甚且，在另一個具體實施例中，該醫藥組合物係液體製劑之靜脈內、動脈內或肌內注射的施用型式。適當的液體處方包括溶液、懸浮液、分散液、乳液、油狀物及其類似物。在一個具體實施例中，該醫藥組合物係靜脈內施用，因此處方成適於靜脈施用型式。在另一個具體實施例中，該醫藥組合物係動脈內施用，因此處方成適於動脈施用型式。在另一個具體實施例中，該醫藥組合物係肌內施用，因此處方成適於肌內施用型式。

甚且，在另一個具體實施例中，該醫藥組合物係局部施用於身體表面，因此處方成適於局部施用型式。適當的局部施用處方包括凝膠、油膏、乳霜、乳液、滴狀物及其類似物。為局部施用，我們將該 SARM 藥劑或其生理可容忍之衍生物諸如鹽、酯類、N-氧化物與類似物製成溶於生理可接受的稀釋劑，含或不含醫藥載體，做為溶液、懸浮液或乳液使用。

甚且，在另一個具體實施例中，該醫藥組合物係做為栓劑施用，例如直腸栓劑或尿道栓劑。甚且，在另一個具體實施例中，該醫藥組合物係利用皮下植入之藥片施用。在另一個具體實施例中，該藥片提供 SARM 藥劑之經一段時期的控制釋放。

在另一個具體實施例中，該活性化合物可以採囊胞，特別是脂質體型式傳送（參照 Langer, Science 249:1527-1533

(1990); Treat 等人., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein 與 Fidler(編者), Liss, New York, 353-365 頁 (1989); Lopez-Berestein, 同上, 317-327 頁; 一般參照相同部份)。

正如本文所用 "醫藥可接受載體或稀釋劑" 係熟諳此藝者所熟知。該載體或稀釋劑得為供固體處方之固體載體或稀釋劑; 供液體處方之液體載體或稀釋劑; 或其混合物。

固體載體/稀釋劑包括, 但不限於膠、澱粉(例如玉米澱粉預糊化澱粉)、糖(例如乳糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖)、纖維素物質(微結晶纖維素、羧甲基纖維素)、環狀糊精、丙烯酸鹽(例如聚甲基丙烯酸酯)、碳酸鈣、氧化鎂、滑石粉或其混合物。

對液體處方而言, 醫藥可接受載體得為水性或非水性溶液、懸浮液、乳液或油狀物。非水性溶劑之實例為丙二醇、聚乙二醇與可注射之有機酯諸如油酸乙酯。水性載體包括水、酒精性/水性溶液、乳液或懸浮液, 包括鹽液與緩衝介質。油狀物之實例為石油、動物、蔬菜或合成來源者, 例如花生油、大豆油、礦物油、橄欖油、葵花油與魚肝油。

非經腸載體(供皮下、靜脈內、動脈內或肌內注射)包括氯化鈉溶液、林格氏葡萄糖、葡萄糖與氯化鈉、乳糖化林格氏液與固定油。靜脈內載體包括液體與營養補充劑、電解質補充劑, 諸如根據林格氏葡萄糖液及其類似物。其實例為無菌液體, 諸如水與油狀物與加或不加介面活性劑與其他醫藥可接受佐劑者。通常, 水、鹽液、葡萄糖水溶液與

相關糖溶液與二醇類諸如丙二醇或聚乙二醇係較佳之液體載體，特別是做注射溶液時。油狀物之實例為石油、動物、蔬菜或合成來源者，例如花生油、大豆油、礦物油、橄欖油、葵花油與魚肝油。

此外，該組合物得進一步包括結合劑(例如阿拉伯膠、玉米澱粉、明膠、聚羧乙烯(carbomer)、乙基纖維素、胍膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、吡咯烷酮)、分解劑(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸、二氧化矽、croscarmellose 鈉、crospovidone、胍膠、澱粉羥乙酸鈉)、不同 pH 與離子強度之緩衝劑(例如(Tris-HCl、乙酸鹽、磷酸鹽)、諸如白蛋白或明膠之防止吸附於表面之添加劑、清潔劑(例如 Tween 20、Tween 80、Pluronic F68、膽酸鹽)、蛋白酶抑制劑、介面活性劑(例如十二酸硫酸鈉)、滲透增強劑、安定劑(例如甘油、聚乙二醇)、抗氧化劑(例如抗壞血酸、偏亞硫酸氫鈉、羥基甲氧苯丁酯)、安定劑(羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素)、黏度增強劑(例如聚羧乙烯製劑、膠體二氧化矽、乙基纖維素、胍膠)、甜味劑(例如阿斯巴田與檸檬酸)、防腐劑(例如 Thimerosal、苧醇、對苯甲酸鹽)、潤滑劑(例如硬脂酸、硬脂酸鎂、聚乙二醇、十二酸硫酸鈉)、流動幫助劑(例如膠體二氧化矽)、塑型劑(例如酞酸二乙酯、檸檬酸三乙酯)、乳化劑(例如聚羧乙烯製劑、羥丙基纖維素、十二酸硫酸鈉)、聚合物塗覆物(例如聚羥亞烴或保麗視明)、塗覆與膜形成劑(例如乙基纖維素、丙烯酸鹽、聚甲基丙烯酸酯)與/或佐劑。

在一個具體實施例中，該醫葯組合物提供控制釋放之組合物，亦即，該 SARM 化合物係於施用後經一段時期釋放的組合物。控制或持續性釋放的組合物包括包覆於親脂性貯存庫(例如脂肪酸、蠟、油狀物)之處方。在另一個具體實施例中，該組合物係立即釋放之組合物，亦即，該 SARM 化合物係於施用後立即全部釋放之組合物。

在另一個具體實施例中，該醫葯組合物得經控制釋放系統傳送。例如，該藥劑得利用靜脈浸潤、一種可植入之滲透壓幫浦、一種穿皮貼劑、脂質體或其他施用模式施用。在一個具體實施例中得使用幫浦(參照 Langer, 同上; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald 等人., Surgery 88:507 (1980); Saudek 等人., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989))。在另一個具體實施例中，得使用聚合物。在另一個具體實施例中，得將一個控制釋放系統放在治療目標附近，亦即，腦部，因此僅需部分的全身性劑量(參照例如 Goodson, Medical Application of Controlled Release, 同上, 第 2 冊, 115-138 頁(1984))。其他控制釋放系統得參照 Langer 之回顧 (Science 249:1527-1533 (1990))

該組合物亦得包括將活性成分併於聚合物化合物，諸如聚乳酸、聚羥乙酸、水合膠，等等之顆粒製劑；或至脂質體、微乳液、微膠粒、單層或多層囊包體、偽紅血球或球體。該組合物會影響物理狀態、溶解度、安定性、體內釋放率與體內清除率。

本發明亦包括包覆聚合物(例如聚羥亞烴或保麗視明)之

顆粒組合物以及與針對特定組織專一性之受體、配位體或抗原之抗體偶合或與組織專一性受體之配位體偶合之化合物。

本發明亦包括經水溶性聚合物，諸如聚乙二醇、聚乙二醇共聚物與聚丙二醇、羧甲基纖維素、糊精、聚烯乙醇、聚烯乙吡咯酮或聚脯胺酸共價連接修飾之化合物。已知該經修飾之化合物經靜脈注射後在血中比對應之未經修飾化合物顯現較長之半衰期。(Abuchowski等人., 1981; Newmark等人., 1982與 Katre等人., 1987)。這種修飾亦可增加化合物在水溶液中的溶解度、減少聚集、強化該化合物之物理與化學安定性並大大減少該化合物之抗原生成性與反應性。其結果，我們得施用比未經修飾化合物較少頻度或較低劑量的此類聚合物化合物之外展物即可達成所需之體外生物活性。

欲製備含活性成分之醫藥組合物的方法係此技藝所確知者，例如利用混合、製成顆粒或形成錠劑方法。我們通常將該活性治療成分混合以醫藥可接受或與活性成分相容之賦型劑。口服時，該 SARM 藥劑或其生理可接受的衍生物諸如鹽類、酯類、N-氧化物及其類似物係混以習慣為此目的所用之添加物，諸如載體、安定劑或惰性稀釋劑；並利用習慣方法轉換成適當施用型式，諸如錠劑、塗覆錠劑、硬或軟明膠膠囊、水性、酒精性或油性溶液。供非經腸施用時，該 SARM 藥劑或其生理可接受的衍生物諸如鹽類、酯類、N-氧化物及其類似物係轉化成溶液、懸浮液或乳液，

必要時加上習慣並適於此目的之物質，例如溶解劑或其他。

我們可將活性成分當做經中和之醫藥可接受的鹽型式製成該組合物之處方。醫藥可接受的鹽包括其酸加成鹽(與多肽或抗體分子之游離胺基形成者)，其係與無機酸，其例諸如氫氯酸或磷酸或有機酸諸如乙酸、草酸、酒石酸、杏仁酸及其類似物形成者。由游離羧基形成之鹽亦可以係衍生自無機鹼其例諸如氫氧化鈉、鉀、銨、鈣或鐵與有機鹼，諸如異丙胺、三甲胺、2-乙基胺基乙醇、組胺酸、普魯卡因及其類似物。

供醫藥之用時，該 SARM 之鹽類會是醫藥可接受的鹽類。然而其他鹽類可能具有製備根據本發明之化合物或其醫藥可接受的鹽類之用途。本發明化合物之適當的醫藥可接受的鹽類包括酸加成鹽，其得為例如利用混合根據本發明之化合物與醫藥可接受的酸之溶液諸如氫氯酸、硫酸、甲烷磺酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、琥珀酸、乙酸、苧酸、草酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。

正如本文所定義者，"接觸"意指本發明之 SARM 化合物係將含此酶之樣本導入試管、燒瓶、組織培養、晶片、排列陣、培養皿、微培養皿、毛細管或類似者中並於允許 SARM 與酶結合之充分的溫度與時間下保溫。令該樣本與 SARM 或其他特定結合成分接觸之方法係熟諳此藝者所知者，而且可視進行之分析方法來選擇。保溫方法也是標準的，而且係熟諳此技藝者所知。

在另一個具體實施例中，"接觸"之用語意指本發明之

SARM化合物係導入接受治療的病患，並允許該 SARM 化合物於體內與雄性激素受體進行接觸。

正如本文所用者，"治療"之用語包括預防以及疾病緩解治療。正如本文所用者，"減少"、"壓制"與"抑制"之用語具有吾人通常了解之減輕或減少之意義。正如本文所用者，"進行"之用語意指範圍或嚴重性增加、進行、成長或變壞。正如本文所用者，"再發"之用語意指疾病緩解之後的回復。

正如本文所用者，"施用"之用語意指讓病人與本發明之 SARM 化合物接觸。正如本文所用者，施用得在體外完成，亦即在試管中；或體內亦即在活體，例如人類之細胞或組織。在一個具體實施例中，本發明包括施予病患本發明化合物。

在一個具體實施例中，本發明方法包括施予一種 SARM 化合物做為單獨之活性成分。然而，本發明範疇亦包括下列方法(1)治療肌肉耗損症，(2)預防肌肉耗損症，(3)治療、預防、壓制、抑制或減少因肌肉耗損症所致的肌肉喪失，(4)治療、預防、抑制、減少或壓制肌肉耗損症所致的肌肉耗損，與/或(5)治療、預防、抑制、減少或壓制因肌肉耗損症所致之肌肉蛋白質異化作用，包括施與予該 SARM 化合物，加上一或多種治療藥劑。這些藥劑包括，但不限於：LHRH 類似物、可逆的抗雄性激素、抗雌性激素、選擇性雌性激素受體調控子(SERMS)、抗癌藥物、5- α 還原酶抑制劑、芳香酶抑制劑、黃體脂酮、其他選擇性雄性激素受體調控子(SARMS)、睪固酮、同化類固醇、生長激素或經由其他細胞

核激素受體作用之藥劑。

因此，在一個具體實施例中，本發明提供包括選擇性雄性激素受體調控子化合物，加上LHRH類似物之組合物與醫藥組合物。在另一個具體實施例中，本發明提供包括選擇性雄性激素受體調控子化合物，加上可逆的抗雄性激素之組合物與醫藥組合物。在另一個具體實施例中，本發明提供包括選擇性雄性激素受體調控子化合物，加上抗雌性激素之組合物與醫藥組合物。在另一個具體實施例中，本發明提供包括選擇性雄性激素受體調控子化合物，加上SERM之組合物與醫藥組合物。在另一個具體實施例中，本發明提供包括選擇性雄性激素受體調控子化合物，加上抗癌藥物之組合物與醫藥組合物。在另一個具體實施例中，本發明提供包括選擇性雄性激素受體調控子化合物，加上5- α 還原酶抑制劑之組合物與醫藥組合物。在另一個具體實施例中，本發明提供包括選擇性雄性激素受體調控子化合物，加上芳香酶抑制劑之組合物與醫藥組合物。在另一個具體實施例中，本發明提供包括選擇性雄性激素受體調控子化合物，加上黃體脂酮之組合物與醫藥組合物。在另一個具體實施例中，本發明提供包括選擇性雄性激素受體調控子化合物，加上另一種SARM之組合物與醫藥組合物。在另一個具體實施例中，本發明提供包括選擇性雄性激素受體調控子化合物，加上睪固酮之組合物與醫藥組合物。在另一個具體實施例中，本發明提供包括選擇性雄性激素受體調控子化合物，加上同化類固醇之組合物與醫藥組合物。在

另一個具體實施例中，本發明提供包括選擇性雄性激素受體調控子化合物，加上生長激素之組合物與醫藥組合物。在另一個具體實施例中，本發明提供包括選擇性雄性激素受體調控子化合物，加上經由其他細胞核激素受體作用的藥劑之組合物與醫藥組合物。

劑量範圍之不同具體實施例皆為本文所涵蓋。該劑量範圍得為0.1-80毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為0.1-50毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為0.1-20毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為0.1-10毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為0.1-5毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為0.5-5毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為0.5-50毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為5-80毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為35-65毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為35-65毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為20-60毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為40-60毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為45-60毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為40-60毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為60-120毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為120-240毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為40-60毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為240-400毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為45-60毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為15-25毫克/天。

在另一個具體實施例中，該劑量範圍為5-10毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量範圍為55-65毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量為20毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量為40毫克/天。在另一個具體實施例中，該劑量為60毫克/天。

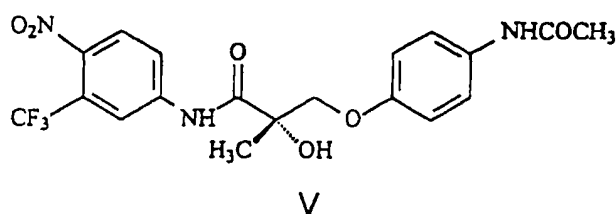
下列實例之提出係為了更完整說明本發明之某些具體實施例。然而，無論如何其皆不應解釋成為本發明之限制。

實驗細部

實例 1

選擇性雄性激素受體調控子(SARMS)與睪固酮對完整的雌大鼠骨骼肌之效果

化合物 V(N-[4-硝基-3-三氟甲基)苯基]-(2S)-3-[4-(乙醯基胺基)苯氧基]-2-羥基-2-甲基丙醯胺)係下式之選擇性雄性激素受體調控子：



化合物 V 係具很強結合親合力之 AR 配位體，其顯示組織選擇性之雄性激素與同化作用效果，而且有口服型式。化合物 V 係強力之同化作用藥劑，其可維持閹割雄大鼠之提肌的質量。

肌凝蛋白重鏈(MHC)係骨骼肌中由多基因族編碼以組織專一性與發生學上經調控方式表現的主導性蛋白質。

[Adams G.R., Zeng S.A., Baldwin K.M. Am. J. Physiol. 276:R954-R961, 1999]。為進一步說明化合物 V 對肌肉之重要性，我們利用 RT-PCR 偵測 MHC 亞型之表現，來說明此非類固醇同化作用藥劑對骨骼肌之效果。在穩定期時，mRNA 之表現通常與 MHC 蛋白質表現型態一致。因為 MHC mRNA 之轉錄發生於 MHC 蛋白質轉譯之前，而且與西方污漬反應比較 RT-PCR 漸強之敏感度在 mRNA 表現之快速變化係可偵測的，並可用以分析肌肉同化之微妙的動態效果 [Wright C., Haddad F., Qin A. X., Baldwin K.M. J. Appl. Phys. 83(4):1389-1396, 1997]。

方法：

以 5 倍體積 RNA later 溶液 (Ambion, 目錄 #7020) 收取大鼠肌肉組織並儲存於 4°C 待 RNA 分離時用。利用 RNAqueous-4PCR 套件 (Ambion 目錄 #1914) 加上 FastRNA 綠色試管 (Qbiogene, 目錄 #6040-600) 設定之時間 45 秒、速度 6.5 經 FastPrep FP120 儀器 (Qbiogene) 來分離總 RNA。利用 Retroscript 套件 (Ambion, 目錄 #1710) 以 1 微克總 RNA 進行逆轉譯。將混合物保溫於 42°C、60 分鐘，隨之為 10 分鐘、92°C，然後，在冰上冷卻並進行 PCR 反應。

我們利用相當的定量 RT-PCR 來分析 MHC mRNA 在大鼠肌肉嚼肌 (MM) 與提肌 (LA) 之表現。我們以 18S 核糖體 RNA 做為內在標準組 (Quantum RNA 典型的 18S 內在標準組, Ambion, 目錄 #1716)。我們決定所有引子之 PCR 反應的線性範圍以及達到我們所欲基因之相同的放大量時 18S 引子對競爭者之

最適比例。

引子係根據最近發表之設計由 IDT 購得 (Wright 等人., J. Appl. Phys. 1997; 83:1389), 其序列如下: 5'GAAGGCCAAGAAGGCCATC3'。

為設計與新生序列之上游引子完美配合者, 必須將上述一般引子進行些微修飾(表 1)。然而, 這些一般的退化引子之最適黏接溫度係不變的, 而且係以相同方式做為 5'-寡核苷酸之 PCR 反應的一般引子使用。PCR 反應所用的 3'-寡核苷酸係設計供每個不同 MHC 基因之未轉譯區之用, 其序列對每個 MHC 基因皆具高度專一性 [Wright 等人 1997]:

表 1. PCR 放大反應時所用之寡核苷酸引子

MHC 亞型	一般引子	反義引子
IIb	5'GAAGGCCAAGAAGGCCATC3'	5'GTGTGATTTCTTCTGTCACC3'
IIx	5'GAAGGCCAAGAAGGCCATC3'	5'GGTCACTTTCCTGCTTTGGA3'
新生的	5'GAAGGCCAAGAAGGCCATC3'	5'GCGGCCTCCTCAAGATGCGT3'

在 50 微升 PCR 反應中使用 5 單位 Taq DNA 聚合酶 (Roche, 目錄 #1146165)、每種各 200 微升之 dNTP (Invitrogen, 目錄 #R725-01)、每種各 0.2 微莫耳濃度之 MHC 引子 (IDT)、源於逆轉錄反應之 1 微升的 cDNA 與 4 微升之 18S 引子: 加上競爭者混合物。在 PTC-100 Programmable Thermal Controller (MJ Research, Inc.) 進行反應, 其起始變性步驟為 94°C、3 分鐘, 隨之進行 MHC 引子對之最適回合反應, 每個反應包括 94°C、45 秒, 48°C、60 秒, 72°C、90 秒與最終步驟為 72°C、5 分鐘。以瓊脂膠電泳進行分析 [20 微升等量之 50 微升 PCR 反應產物負載於

1.5%瓊脂膠(1x Tris-Acetate-EDTA緩衝液)，含0.2微克/毫升溴化乙錠]以觀測PCR產物。利用Polaroid立即顯影膠片57號於紫外線(UV)下進行瓊脂膠照相。掃描照片並以Image Quant軟體(Molecular Dynamics)決定DNA帶之光密度(OD)的量，並減去背景(因此，局部之背景直接與廣泛為之DNA的量成正比)。MHC帶之強度(OD的量)除以對照片段強度，藉此修正任何PCR反應中效率之差異。每個實驗的MHC基因群之量皆以對照組中MHC的值之百分比算出(表2)。

結果：

我們將由未處理之完整雌大鼠切出之嚼肌設為MHC IIb表現(參照圖1a之直方圖)之對照量(表示100%)。比較經雄性激素處理之完整雌大鼠與未處理之對照組對嚼肌之MHC IIb處理效果。結果顯示睪固酮丙酸鹽對嚼肌具正面效果，其與未處理對照組比較可增加MHC IIb型之轉錄142%(圖1b)。經發現，化合物V具類似效果，其可增加MHC IIb轉錄達124%(圖1b)。圖1a所示為真正未經轉型資料(PCR結果)。

在這些相同大鼠中我們解剖提肌並評估MHC家族成員之表現型態。資料顯示，全部經雄性激素(TP或化合物V)處理14-至28-天期之動物在我們期待之提肌位置出現肌肉，進一步以PCR定此組織之特性，顯示MHC IIb型式之存在與極少量MHC IIx亞型與新生同型之表現。MHC II型專一性抗體之SDS-PAGE與免疫污漬反應顯示一明顯分子量約200 kDa之帶狀。這些結果與提肌出現之情型一致。[Talmadge R.J. 與 Roy R.R.J. Appl. Physiol. 75(5): 2337-2340, 1993]。

表 2. 經瓊脂膠解析之帶狀強度其表現為 pixel 之點平均強度。

處理	18 S	II b	II b/18 S	%
對照組	102	46	0.45	100
TP	141	90	0.64	141.5
化合物 V	171	96	0.56	124.5

在一類似之對嚼肌與腓腸肌之實驗，該由未處理之完整雄大鼠解剖出之嚼肌與腓腸肌係做為 MHC 腓腸肌 IIb 表現 (圖 2) 之對照組 (表示 100%)。我們比較經雄性激素處理之完整雄大鼠與未經處理之對照組對嚼肌與腓腸肌之 MHC IIb 的處理效果。結果顯示，睪固酮丙酸鹽對嚼肌具正向效果，其與未經處理之對照組比較增加 MHC IIb 型之轉錄達 120(±14)%(圖 2-上)。化合物 V 對肌肉亦有同化作用，其可增加 MHC IIb 型達 117(±13)%(圖 2-上)。在腓腸肌亦可看到類似結果。睪固酮丙酸鹽對腓腸肌具正向效果，其與未經處理之對照組比較，增加 MHC IIb 型之轉錄達 139(±47)%(圖 2-下)。化合物 V 對肌肉亦有同化作用，其增加 MHC IIb 型達 162(±54)%(圖 2-下)。

結論：

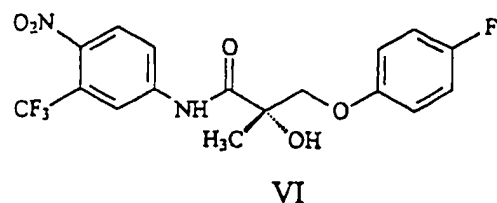
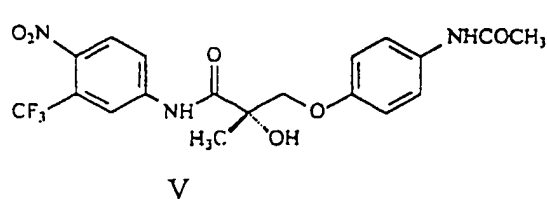
這些結果顯示，以化合物 V 與 TP 為例之選擇性雄性激素受體調控子 (SARM) 若以 MHC 之 mRNA 表現淨增加測定時，對未解剖之雌與雄大鼠之骨骼肌系統具直接同化作用效果。此外，以這些同化作用藥劑治療 14-或 28-天期會造成提肌肥大。數十年前，我們即確認睪固酮為同化作用的雄性激素。本文顯示，如化合物 V 例示之選擇性雄性激素受體調控子

(SARM)係對雄大鼠具組織選擇性同化作用效果之口服生物可得之非類固醇藥劑，其可增加肌肉質量。如上文之選擇性雄性激素受體調控子(SARM)得用以治療諸如與老化或慢性病與雌性性功能障礙相關之貧肌症的異化作用症候群等疾病或病情。

實例 2

化合物 V 或 VI 對不同激素狀態之大鼠的藥理活性與組織選擇性

申請者之先前研究顯示，化合物 V 對閹割之雄大鼠係強力有效之選擇性雄性激素受體調控子(SARM)。為提供事實上可能接受此種藥劑治療之大量男性的代表模式，申請者完成一個對不同激素狀態之雄大鼠有關化合物 V、化合物 VI-另一種強力之 SARM 與睪固酮丙酸鹽(TP)之藥理效果與組織選擇性之臨床前研究。我們包括具正常睪丸功能(亦即，完整未經外科切除)之雄大鼠，以檢視化合物 V 對有正常血睪固酮量之動物的效果。我們包括接受單側睪丸切除(亦即，外科切除一個睪丸)之雄大鼠，以檢視化合物 V 對雄性激素稍減之動物的效果。我們包括接受雙邊睪丸切除(亦即，外科切除全部兩個睪丸)之雄大鼠，以檢視化合物 V 與 VI 對雄性激素缺乏之動物的效果。



方法：

化合物 V 與 VI 係 Duane Miller 博士於美國 University of Tennessee, Memphis, TN 合成並定其特性者。雄性 Sprague-Dawley 大鼠係購自 Harlen Biosciences (Indianapolis, IN)。我們讓該動物接受未限制的 12-小時週期之光與暗加上食物與水。所有動物研究皆由 Animal Care and Use Committee of The Ohio State University 檢視與同意並遵從 Principles of Laboratory Animal Care (NIH 公告 #85-23, 1985 修訂)。我們將重量為 187~214 公克之未成年雄 Sprague-Dawley 大鼠任意分成 9 組，每組各 5 隻。開始藥物治療前 1 天，第 4~6 組與第 7~9 組分別經中線切開陰囊接受單側與雙邊睪丸切除。給動物的所有藥物皆新鮮製備成聚乙二醇 300 (PEG 300) 的溶液。第 4 與 7 組僅單獨接受載體治療。我們在第 3、6 與 9 組的動物植入皮下滲透壓幫浦 (Model 2002, Durect Corporation, Palo Alto, CA) 施與睪固酮丙酸鹽 (TP, 0.5 毫克/天)。我們在第 2、5 與 8 組的動物植入皮下滲透壓幫浦，施與化合物 V 或化合物 VI (0.5 毫克/天)。藥物治療 14 天後，將老鼠秤重、麻醉並宰殺。分別切出前列腺背部、精囊與提肌並秤重。自動物移除滲透壓幫浦以檢視其操作是否正確。全部器官皆正常化至其體重並利用單一因子 ANOVA 與 α 值先驗地設於 $p < 0.05$ ，分析其各組間之任何統計上之顯著差異。前列腺與精囊之重量係做為評估雄性激素活性之指標，而提肌之重量係用以評估同化作用活性。當可使用完整血液計數或血清化學描述之參數做統計分析時，係利用單一因子 ANOVA 與 α 值先驗

地設於 $p < 0.05$ 來進行。

結果：

如表 3 與圖 3 所示，在完整的動物，化合物 V 會減少其前列腺之大小達 79%，對照組的動物亦觀測到相同結果(圖 3A)；精囊之大小則無統計上差異(圖 3B)，提肌亦無差別(圖 3C)。化合物 V 對切除 1 個睪丸的動物之藥理效果與組織選擇性則較明顯。(表 3 與圖 4)。我們觀測到化合物 V 較未經治療之單側睪丸切除的動物分別減少前列腺(圖 4A)與精囊(圖 4B)之大小達 75% 與 79%，並增加提肌大小(圖 4C)達 108%。這些觀察結果顯示化合物 V 係做為前列腺與精囊之部分激動劑，並做為提肌之完全激動劑。未觀察到任何負面的藥理效果。如表 3 與圖 5 與圖 6 所示，在閹割動物亦可觀察到類似結果。

表 3. 化合物 V 與 TP 對完整者，牛睪丸切除與閹割之大鼠的雄性激素與同化作用效果比較(完整對照組之%， $n=5$)

器官		對照組	化合物 V (0.5 毫克/天)	TP (0.5 毫克/天)
前列腺	完整	100.00 ± 13.13	79.41 ± 9.32*†	97.45 ± 10.82
	半切除	86.42 ± 19.52	74.69 ± 8.44*†	98.57 ± 7.98
	閹割	7.19 ± 1.25	32.55 ± 11.65*†‡	76.78 ± 10.43*‡
精囊	完整	100.00 ± 18.84	90.54 ± 12.10	103.95 ± 13.23
	半切除	102.93 ± 7.47	78.55 ± 13.58*†‡	114.19 ± 23.81
	閹割	8.97 ± 1.23	16.47 ± 5.21*†‡	63.48 ± 17.05*‡
提肌	完整	100.00 ± 12.69	109.15 ± 14.68	95.61 ± 9.34
	半切除	92.94 ± 7.83	108.10 ± 8.92‡	98.63 ± 10.47
	閹割	42.74 ± 5.22	100.65 ± 10.86‡	87.27 ± 10.25‡

* $p < 0.05$ 與完整對照組比較

† $p < 0.05$ 與相同手術狀態之 TP 比(亦即，完整，半切除或閹割)

‡ $p < 0.05$ 與相同手術狀態之對照組比較

表 4 所示為化合物 V 與化合物 VI 之雄性激素與同化作用活

性之比較。

表 4：化合物 V 與 VI 之雄性激素與同化作用活性比較

器官	處理	E_{max} (完整對照組 之%)	相對效率	ED_{50} (毫克/天)	相對效力
雄性激素	TP	120.6 ± 13.4	1.00	0.13 ± 0.03	1.00
	前列腺 V	14.5 ± 0.7	0.12	0.42 ± 0.04	0.31
	V	35.2 ± 0.4	0.29	0.43 ± 0.01	0.30
	精囊 TP	70.0 ± 18.8	1.00	0.12 ± 0.02	1.00
	V	12.7 ± 3.1	0.18	0.38 ± 0.26	0.32
	V	28.5 ± 0.8	0.40	0.55 ± 0.02	0.22
同化作用	提肌 TP	104.2 ± 10.1	1.00	0.15 ± 0.03	1.00
	Ani V	74.9 ± 0.4	0.72	0.44 ± 0.01	0.34
	Muscle V	101.0 ± 1.0	0.97	0.14 ± 0.01	1.07

結論：

對完整之單側睪丸切除與閹割之雄大鼠，化合物 V 皆顯現強力與組織選擇性之藥理效果。化合物 V 造成完整與單側睪丸切除動物之前列腺重量顯著減少，而且在增加閹割動物之前列腺重量時比 TP 較無效果。類似藥理活性在精囊(另一個通常考慮為雄性激素效果標示者之器官)情形亦可觀察到，其例外為化合物 V 對完整動物之精囊重量沒有效果。這些效果皆比在 TP 者所觀測之情形大。這些資料顯示化合物 V 之組織選擇性藥理效果。我們要了解，重要的是這些效果係在 FSH、LH 與睪固酮(未呈現)之血漿濃度未有任何顯著改變時觀察所得。要言之，這些資料顯示化合物 V 在雄性動物顯現最適之藥理情況，我們可確認其為新一類之口服生物可取得與組織選擇性 SARMs 之第一個成員。

實例 3

經選擇性鹵化之選擇性雄性激素受體調控子對大鼠

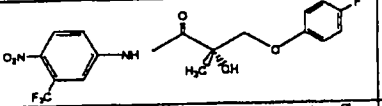
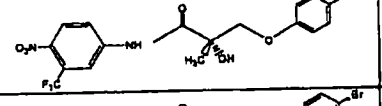
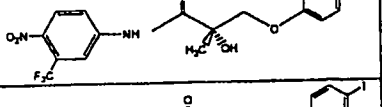
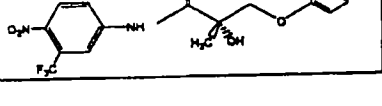
之藥理活性與組織選擇性

表 5 之化合物 VI-X 係 Duane Miller 博士於 University of Tennessee, Memphis, TN 合成並定其特性者。

化合物 VI-X 之組織選擇性與藥理活性係如上述實例 2 般加以決定。

表 5 所示為化合物 VI-IX 之化學結構與結合親合力。結合親合力係如 He 等人 Eur. J. Med. Chem.(2002), 619-634 與 Mukherjee 等人 Xenobiotica (1996) 26, 117-122 所述加以決定。

表 5：

化合物名	結構	分子量	RBA (%)	Ki (nM)
VI		402	26.4	2.3±0.06
VII		419	7.6	8.6±1.2
VIII		462	5.3	12.6±1.8
IX		510	2.7	23±1.6

結果：

如圖 7 所示，化合物 VI-IX 顯現對閹割之雄大鼠的組織選擇性與藥理活性，與雄性激素組織(亦即前列腺與精囊)比較對同化作用組織(亦即提肌)有較高效率。全部化合物 VI-IX 皆具同化作用效果，其增加提肌之重量皆為劑量相關型式。化合物 VI、VIII 與 IX(分別為圖 7A、C 與 D)增加提肌之重量值接近完整對照組者。化合物 VII(圖 7B)之效果更顯著-增加提肌之重量值超過完整對照組者。對前列腺與精囊大小

則無顯著之統計差異。這些資料顯示化合物 VI-IX 之組織選擇性藥理活性。

實例 4

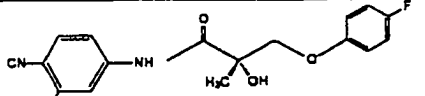
化合物 X 對大鼠之藥理活性與組織選擇性

化合物 X (表 6) 係 Duane Miller 博士於 University of Tennessee, Memphis, TN 合成並定其特性者。

化合物 X 之組織選擇性與藥理活性係如上述實例 2 與 3 般加以決定。

表 6 所示為化合物 X 之化學結構與結合親合力。結合親合力係如 He 等人所述般加以決定。

表 6 :

化合物名	結構	分子量	Ki (nM)
X		382.3	3.3 ± 0.08

結果 :

如表 7 與圖 8 所示，化合物 X 顯現其對閹割之雄大鼠的組織選擇性藥理活性，與雄性激素組織 (亦即前列腺與精囊) 比較對同化作用組織 (亦即提肌) 有較高效率。化合物 X 對前列腺 (1.0 毫克 / 日劑量時為完整者之 $8.7 \pm 1.39\%$) 與精囊 (1.0 毫克 / 日劑量時，為完整者之 $10.7 \pm 0.91\%$) 顯現低的藥理活性，意謂其對這些組織有弱的部分激動素作用。重要地是，化合物 X 於 1.0 毫克 / 日劑量時，具高效率之同化作用活性，返回提肌為完整動物的觀測值之 $75.2 \pm 9.51\%$ 。

表 7. 平均 (均 ± S.D.) 器官重

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

實例 5

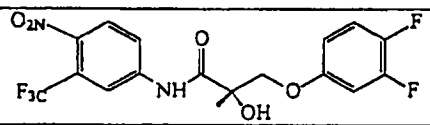
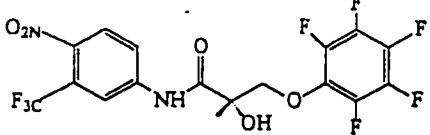
化合物 XI 與 XII 對大鼠之藥理活性與組織選擇性

化合物 XI 與 XII (表 8) 係 Duane Miller 博士於 University of Tennessee, Memphis, TN 合成並定其特性者。

化合物 XI 與 XII 之組織選擇性與藥理活性係如上述實例 2~4 般加以決定。

表 8 所示為化合物 XI 與 XII 之化學結構與結合親合力。結合親合力係如 He 等人所述般加以決定。

表 8 :

化合物名	分子量	結構	Ki (nM)	RBA (%)
XI	C ₁₇ H ₁₃ F ₅ N ₂ O ₅ 420.29		3.4 ± 0.56	17.6
XII	C ₁₇ H ₁₀ F ₈ N ₂ O ₅ 474.26		1.37 ± 0.34	13.3

結果 :

如表 9 與圖 9 所示，化合物 XI 與 XII 顯現對閹割之雄大鼠的組織選擇性藥理活性，與雄性激素組織 (亦即前列腺與精囊)

比較對同化作用組織(亦即提肌)有較高效率。化合物 XI 對前列腺(1.0 毫克/日劑量時，為完整者之 $33.1 \pm 8.5\%$)與精囊(1.0 毫克/日劑量時，為完整者之 $23.6 \pm 8.8\%$)之部份藥理活性，意謂其係做為這些組織之弱的部分激動素。重要地是，化合物 XII 於 1.0 毫克/日劑量時，顯示高效率之同化作用活性，返回提肌為完整動物的觀測值之 $112.8 \pm 9.4\%$ (每日注射)與完整動物的觀測值之 $122.5 \pm 10.4\%$ (幫浦)。化合物 XII 對前列腺(1.0 毫克/日劑量時，為完整者之 $7.2 \pm 1.4\%$)與精囊(1.0 毫克/日劑量時，為完整者之 $7.2 \pm 0.9\%$)之藥理活性很低，意謂其係做為這些組織之弱的部分激動素。重要地是，化合物 XII 於 1.0 毫克/日劑量時，顯示同化作用活性，返回提肌為完整動物的觀測值之 $55.83 \pm 2.84\%$ 。

表 9：

	完整	閹割	XI(幫浦)	XI(每日注射)	XII(每日注射)
前列腺	100 ± 14.3	6.2 ± 2.5	40.3 ± 10.0	33.1 ± 8.5	7.2 ± 1.4
精囊	101 ± 26.8	8.1 ± 1.8	30.9 ± 5.7	23.6 ± 8.8	7.2 ± 0.9
提肌	102 ± 8.1	40.9 ± 9.4	122.5 ± 10.4	112.8 ± 9.4	55.83 ± 2.84

*經滲透幫浦以 1 毫克/天之 GTx02-CK2-1 處理之參考組

熟諳此技者應了解，本發明並不限於上述之特例與說明。而且，本發明之範疇係由下列申請專利範圍所定義。

肆、中文發明摘要

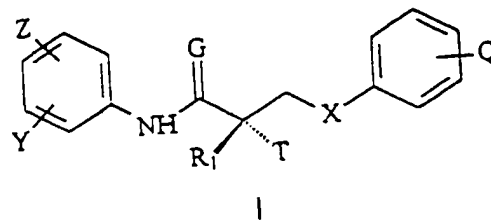
本發明提供：(1)一種治療病人肌肉耗損症的方法，(2)一種預防病人肌肉耗損症的方法，(3)一種治療、預防、壓制、抑制或減少肌肉耗損症的病人肌肉喪失之方法，(4)一種治療、預防、抑制、減少或壓制肌肉耗損症的病人肌肉耗損之方法，與/或(5)一種治療、預防、抑制、減少或壓制肌肉耗損症的病人肌肉蛋白質異化作用之方法，其係施與病人選擇性雄性激素受體調控子(SARM)與/或其類似物、衍生物、異構物、代謝物、醫藥可接受的鹽、醫藥產物、水合物、N-氧化物或其任何如本文所述之組合。

伍、英文發明摘要

This invention provides: 1) a method of treating a subject suffering from a muscle wasting disorder; 2) a method of preventing a muscle wasting disorder in a subject; 3) a method of treating, preventing, suppressing, inhibiting or reducing muscle loss in a subject suffering from a muscle wasting disorder; 4) a method of treating, preventing, inhibiting, reducing or suppressing muscle wasting in a subject suffering from a muscle wasting disorder; and/or 5) a method of treating, preventing, inhibiting, reducing or suppressing muscle protein catabolism in a subject suffering from a muscle wasting disorder, by administering to the subject a selective androgen receptor modulator (SARM) and/or its analog, derivative, isomer, metabolite, pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutical product, hydrate, N-oxide or any combination thereof, as described herein.

拾、申請專利範圍

1. 一種用於治療病人因肌失養症、肌肉萎縮症、X-關連之脊柱-延髓肌肉萎縮症(SBMA)、腎疾病、末段腎衰竭或惡病質所引起之肌肉耗損症之醫藥組合物，包括具式I之結構之選擇性雄性激素受體調控子(SARM)化合物或其異構物或醫藥上可接受的鹽：



其中 G 為 O；

X 為 O；

T 為 OH 或 OR；

Z 為 NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR 或 CONHR；

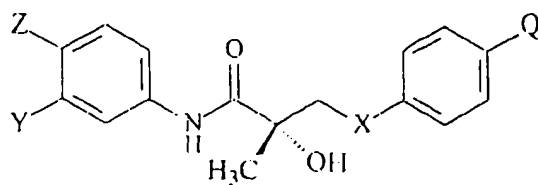
Y 為 CF₃、F、I、Br、Cl 或 CN；

Q 為烷基、鹵素、CF₃、CN、N(R)₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCH₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R 或 SR；

R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、鹵素、烯基或 OH；及

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

2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該 SARM 化合物具式 II 之結構：



II

其中 X 為 O；

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

Y 為 CF_3 、F、I、Br、Cl 或 CN；

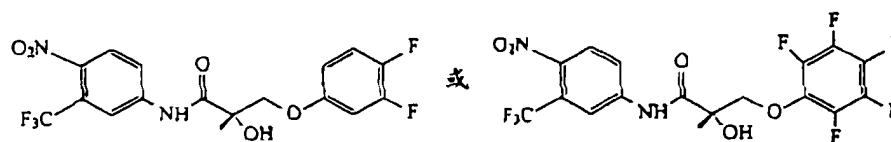
Q 為烷基、鹵素、 CF_3 、CN、 N(R)_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR；及

R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、鹵素、烯基或 OH；

或其異構物或醫藥上可接受的鹽。

3. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中 Y 為 CF_3 。
4. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中 Z 為 NO_2 。
5. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中 Z 為 CN。
6. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中 Q 為鹵素。
7. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中 Q 為 NHCOCH_3 。

8. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中X為O、Z為NO₂、Y為CF₃且Q為鹵素。
9. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中X為O、Z為NO₂、Y為CF₃且Q為NHCOCH₃。
10. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中X為O、Z為CN、Y為CF₃且Q為鹵素。
11. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中X為O、Z為CN、Y為CF₃且Q為NHCOCH₃。
12. 一種用於治療病人因肌失養症、肌肉萎縮症、X-關連之脊柱-延髓肌肉萎縮症(SBMA)、腎疾病、末段腎衰竭或惡病質所引起之肌肉耗損症之醫藥組合物，包括具下式之結構之選擇性雄性激素受體調控子(SARM)化合物或其異構物或醫藥上可接受的鹽：



13. 根據申請專利範圍第1至12項中任一項之醫藥組合物，包括該SARM化合物或其異構物或醫藥上可接受的鹽，以及一種醫藥可接受載體。
14. 根據申請專利範圍第13項之醫藥組合物，其係以液體型式供病人靜脈內、動脈內或肌內注射；包含於藥片並植入病人皮下；以液體或固體型式供病人口服施用；或局部施用於該病人之皮膚表面。
15. 根據申請專利範圍第13項之醫藥組合物，其係藥片、錠

- 劑、膠囊、溶液、懸浮液、乳液、酏劑、膠、乳霜、栓劑或非經腸處方。
16. 根據申請專利範圍第1至11項中任一項之醫藥組合物，其中該治療係預防、壓制、抑制或減少病人因肌失養症、肌肉萎縮症、X-關連之脊柱-延髓肌肉萎縮症(SBMA)、腎疾病、末段腎衰竭或惡病質所引起之肌肉耗損症發生率。
17. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其中該治療係預防、壓制、抑制或減少病人因肌失養症、肌肉萎縮症、X-關連之脊柱-延髓肌肉萎縮症(SBMA)、腎疾病、末段腎衰竭或惡病質所引起之肌肉耗損症發生率。
18. 根據申請專利範圍第16項之醫藥組合物，包括該SARM化合物或其異構物或醫藥上接受的鹽，以及一種醫藥可接受載體。
19. 根據申請專利範圍第18項之醫藥組合物，其係以液體型式供靜脈內、動脈內或肌內注射；包含於藥片並植入病人皮下；以液體或固體型式供病人口服施用；或局部施用於該病人之皮膚表面。
20. 根據申請專利範圍第18項之醫藥組合物，其係藥片、錠劑、膠囊、溶液、懸浮液、乳液、酏劑、膠、乳霜、栓劑或非經腸處方。
21. 根據申請專利範圍第17項之醫藥組合物，包括該SARM化合物或其異構物或醫藥上接受的鹽，以及一種醫藥可接受載體。
22. 根據申請專利範圍第21項之醫藥組合物，其係以液體型

- 式供靜脈內、動脈內或肌內注射；包含於藥片並植入病人皮下；以液體或固體型式供病人口服施用；或局部施用於該病人之皮膚表面。
23. 根據申請專利範圍第21項之醫藥組合物，其係藥片、錠劑、膠囊、溶液、懸浮液、乳液、酏劑、膠、乳霜、栓劑或非經腸處方。
24. 根據申請專利範圍第1至11項中任一項之醫藥組合物，其中該治療係預防、壓制、抑制或減少肌肉耗損症的病人肌肉喪失。
25. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其中該治療係預防、壓制、抑制或減少肌肉耗損症的病人肌肉喪失。
26. 根據申請專利範圍第24項之醫藥組合物，包括該SARM化合物或其異構物或醫藥上可接受的鹽，以及一種醫藥可接受載體。
27. 根據申請專利範圍第26項之醫藥組合物，其係以液體型式供病人靜脈內、動脈內或肌內注射；包含於藥片並植入病人皮下；以液體或固體型式供病人口服施用；或局部施用於該病人之皮膚表面。
28. 根據申請專利範圍第26項之醫藥組合物，其係藥片、錠劑、膠囊、溶液、懸浮液、乳液、酏劑、膠、乳霜、栓劑或非經腸處方。
29. 根據申請專利範圍第25項之醫藥組合物，包括該SARM化合物或其異構物或醫藥上可接受的鹽，以及一種醫藥可接受載體。

30. 根據申請專利範圍第29項之醫藥組合物，其係以液體型式供病人靜脈內、動脈內或肌內注射；包含於藥片並植入病人皮下；以液體或固體型式供病人口服施用；或局部施用於該病人之皮膚表面。
31. 根據申請專利範圍第29項之醫藥組合物，其係藥片、錠劑、膠囊、溶液、懸浮液、乳液、酏劑、膠、乳霜、栓劑或非經腸處方。
32. 根據申請專利範圍第1至11項中任一項之醫藥組合物，其中該治療係預防、抑制、減少或壓制肌肉耗損症的病人肌肉耗損。
33. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其中該治療係預防、抑制、減少或壓制肌肉耗損症的病人肌肉耗損。
34. 根據申請專利範圍第32項之醫藥組合物，包括該SARM化合物或其異構物或醫藥上可接受的鹽，以及一種醫藥可接受載體。
35. 根據申請專利範圍第34項之醫藥組合物，其係以液體型式供病人靜脈內、動脈內或肌內注射；包含於藥片並植入病人皮下；以液體或固體型式供病人口服施用；或局部施用於該病人之皮膚表面。
36. 根據申請專利範圍第34項之醫藥組合物，其係藥片、錠劑、膠囊、溶液、懸浮液、乳液、酏劑、膠、乳霜、栓劑或非經腸處方。
37. 根據申請專利範圍第33項之醫藥組合物，包括該SARM化合物或其異構物或醫藥上可接受的鹽，以及一種醫藥可

接受載體。

38. 根據申請專利範圍第37項之醫藥組合物，其係以液體型式供病人靜脈內、動脈內或肌內注射；包含於藥片並植入病人皮下；以液體或固體型式供病人口服施用；或局部施用於該病人之皮膚表面。
39. 根據申請專利範圍第37項之醫藥組合物，其係藥片、錠劑、膠囊、溶液、懸浮液、乳液、酏劑、膠、乳霜、栓劑或非經腸處方。
40. 根據申請專利範圍第1至11項中任一項之醫藥組合物，其中該治療係預防、抑制、減少或壓制肌肉耗損症的病人肌肉蛋白質異化作用。
41. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其中該治療係預防、抑制、減少或壓制肌肉耗損症的病人肌肉蛋白質異化作用。
42. 根據申請專利範圍第40項之醫藥組合物，包括該SARM化合物或其異構物或醫藥上可接受的鹽，以及一種醫藥可接受載體。
43. 根據申請專利範圍第42項之醫藥組合物，其係以液體型式供病人靜脈內、動脈內或肌內注射；包含於藥片並植入病人皮下；以液體或固體型式供病人口服施用；或局部施用於該病人之皮膚表面。
44. 根據申請專利範圍第42項之醫藥組合物，其係藥片、錠劑、膠囊、溶液、懸浮液、乳液、酏劑、膠、乳霜、栓劑或非經腸處方。

45. 根據申請專利範圍第41項之醫藥組合物，包括該SARM化合物或其異構物或醫藥上可接受的鹽，以及一種醫藥可接受載體。
46. 根據申請專利範圍第45項之醫藥組合物，其係以液體型式供病人靜脈內、動脈內或肌內注射；包含於藥片並植入病人皮下；以液體或固體型式供病人口服施用；或局部施用於該病人之皮膚表面。
47. 根據申請專利範圍第45項之醫藥組合物，其係藥片、錠劑、膠囊、溶液、懸浮液、乳液、酏劑、膠、乳霜、栓劑或非經腸處方。

拾壹、圖式

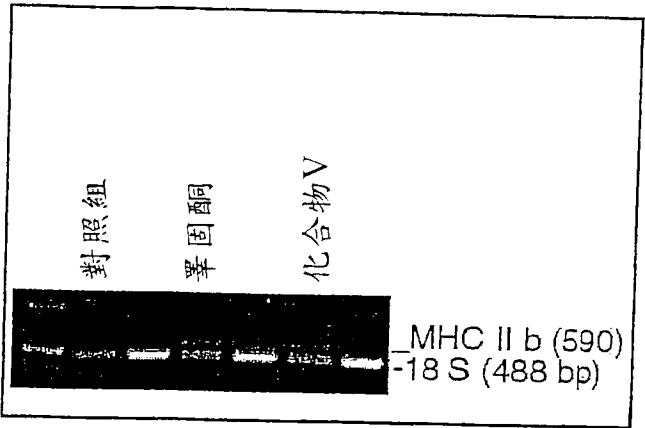


圖 1A

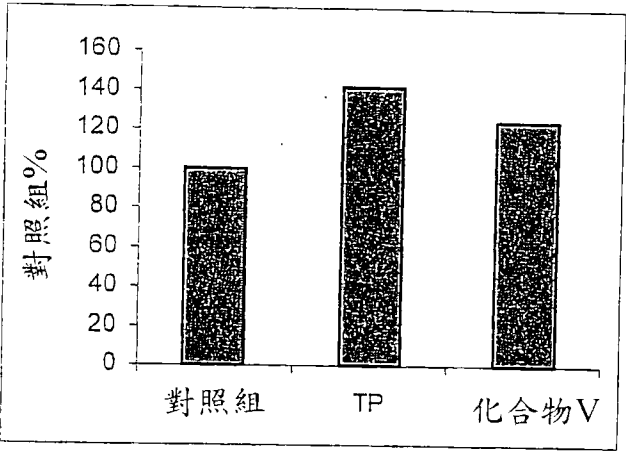


圖 1B

化合物V對大鼠骨骼肌之效果

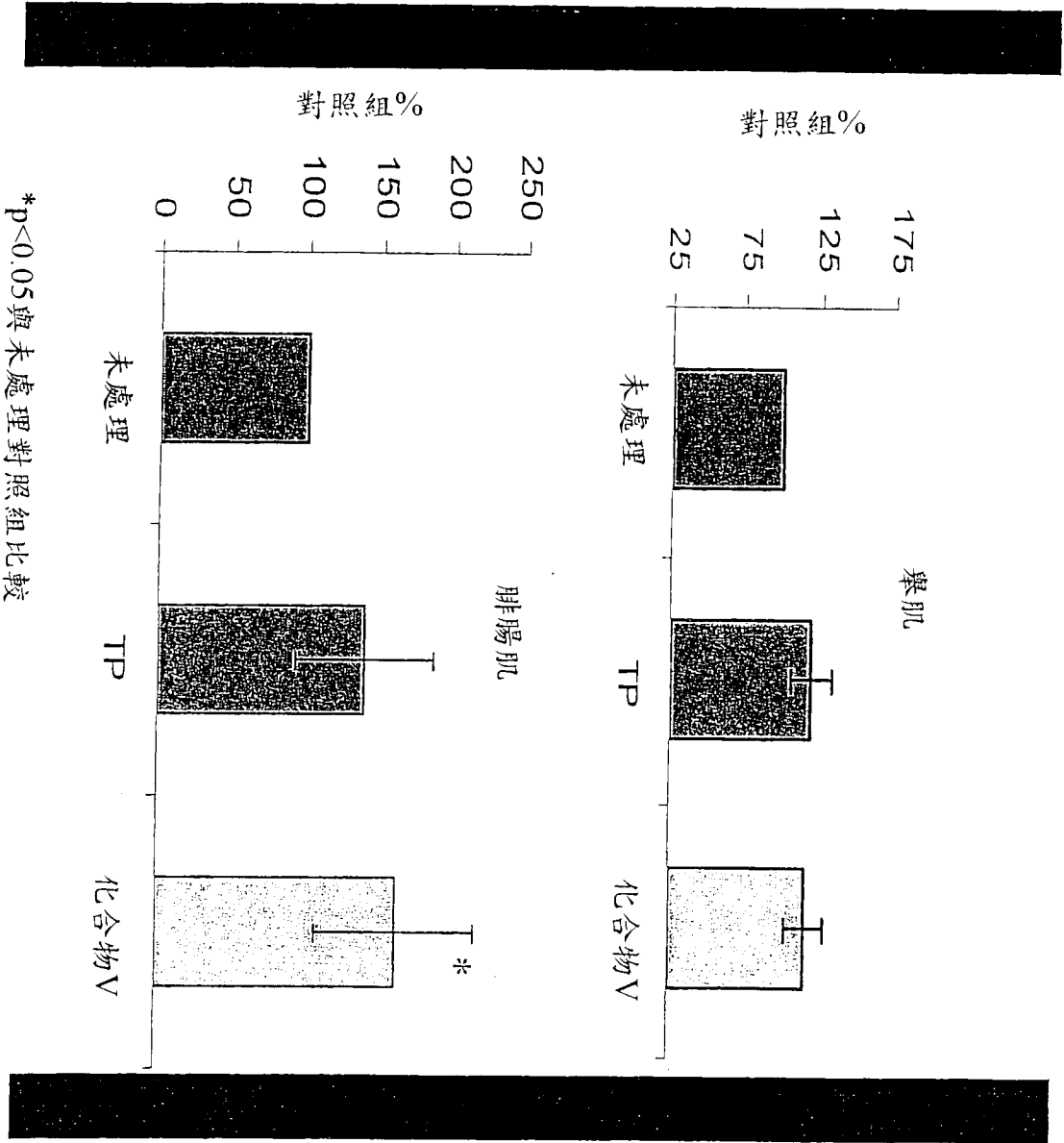
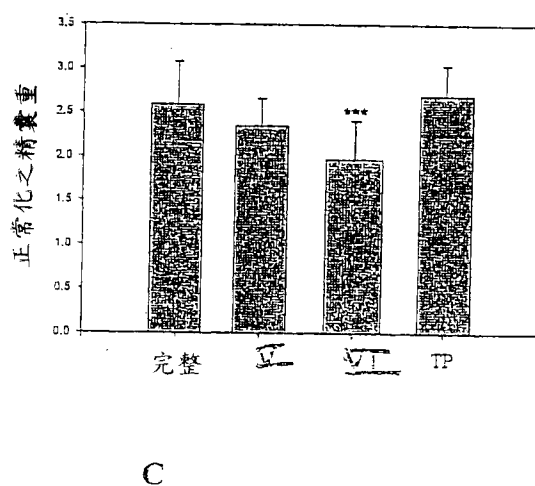
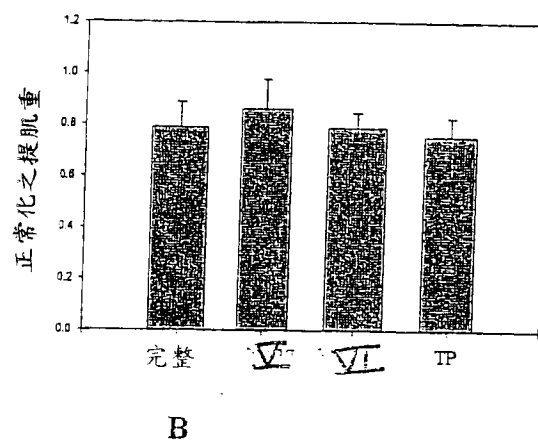
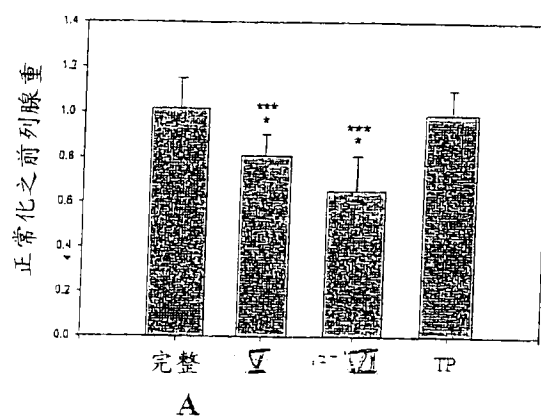


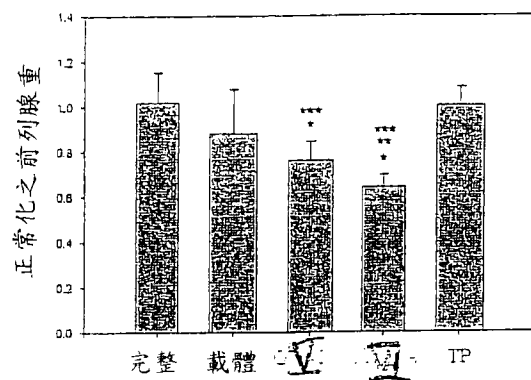
圖 2



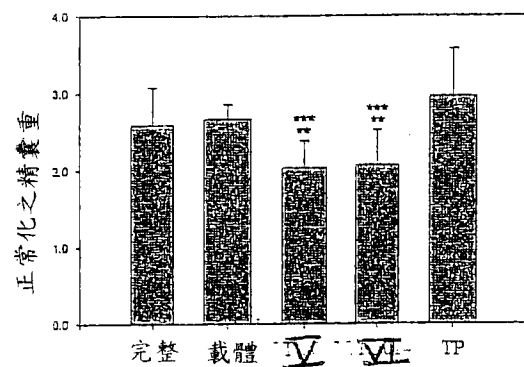
*與完整對照組比較， $p < 0.05$

***與TP組比較， $p < 0.05$

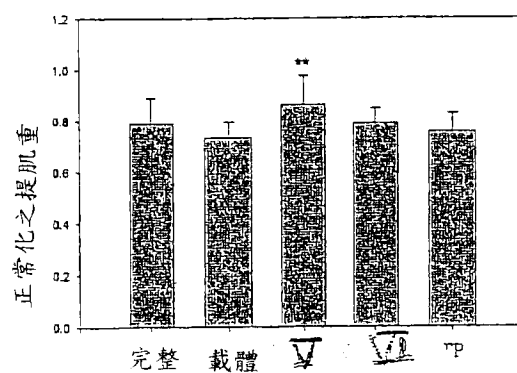
圖 3-完整



A



B



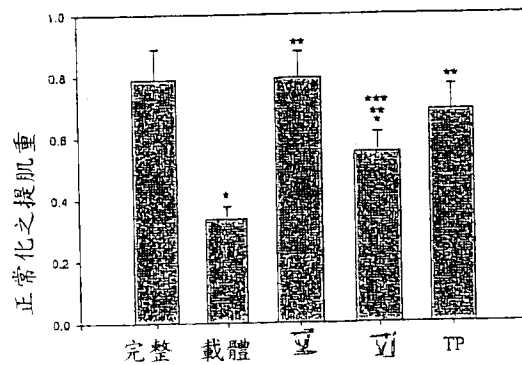
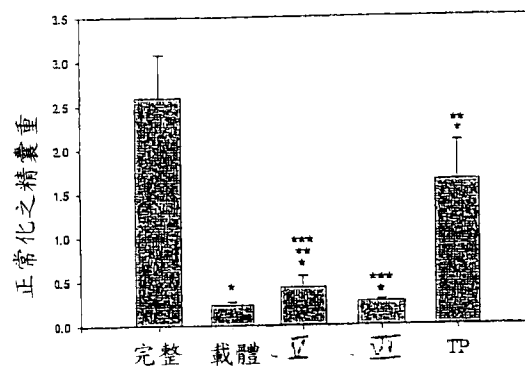
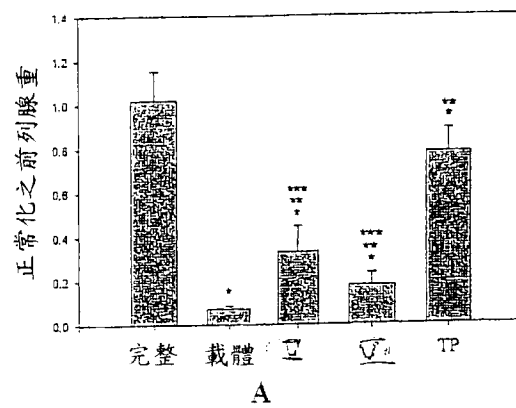
C

*與完整對照組比較， $p < 0.05$

**與載體對照組比較， $p < 0.05$

***與TP組比較， $p < 0.05$

圖 4-半睪丸切除



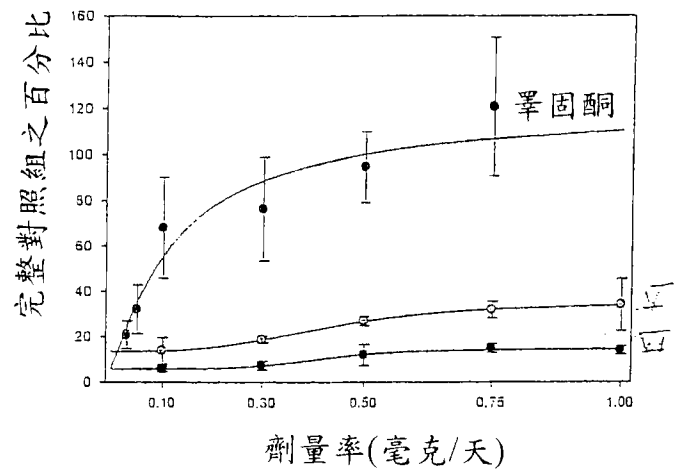
*與完整對照組比較， $p < 0.05$

**與載體對照組比較， $p < 0.05$

***與TP組比較， $p < 0.05$

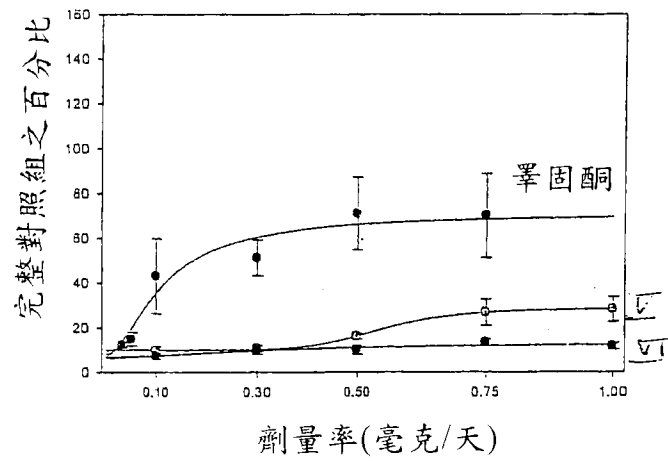
圖 5-閹割者

前列腺劑量反應曲線



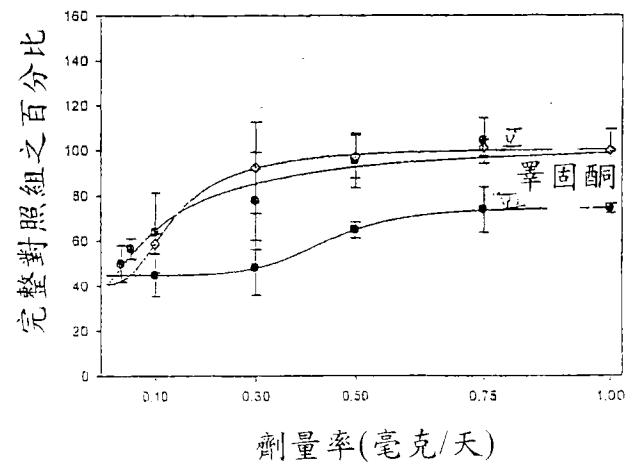
A

精囊劑量反應曲線



B

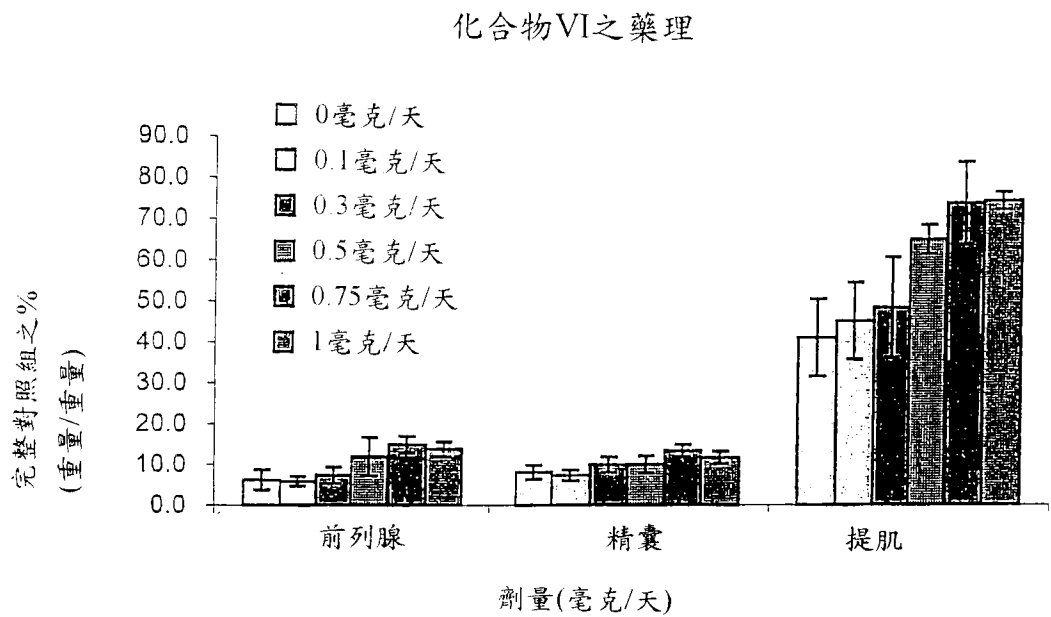
提肌劑量反應曲線



C

圖 6

(A)



(B)

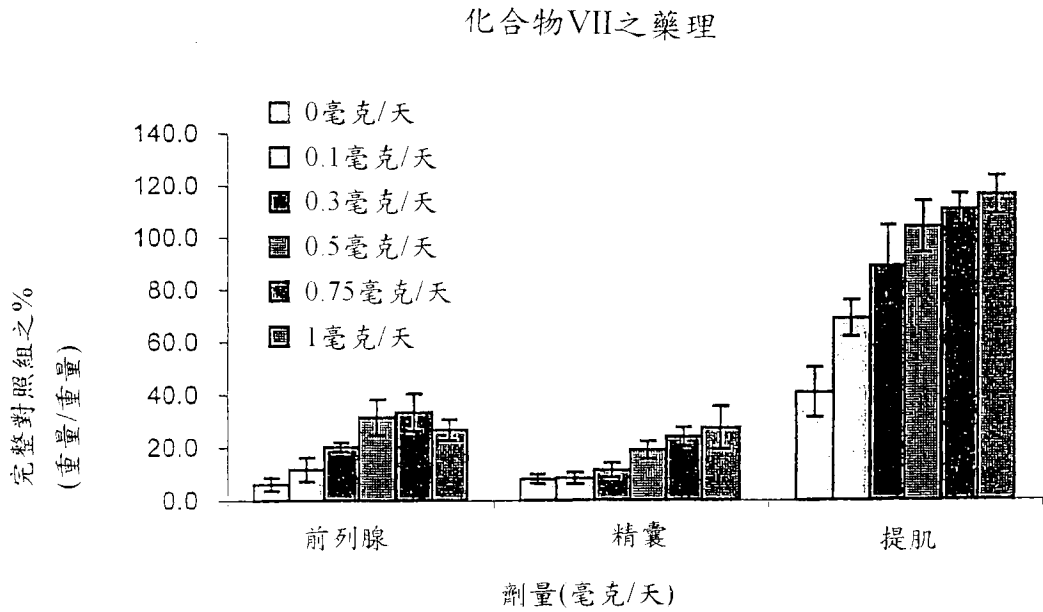
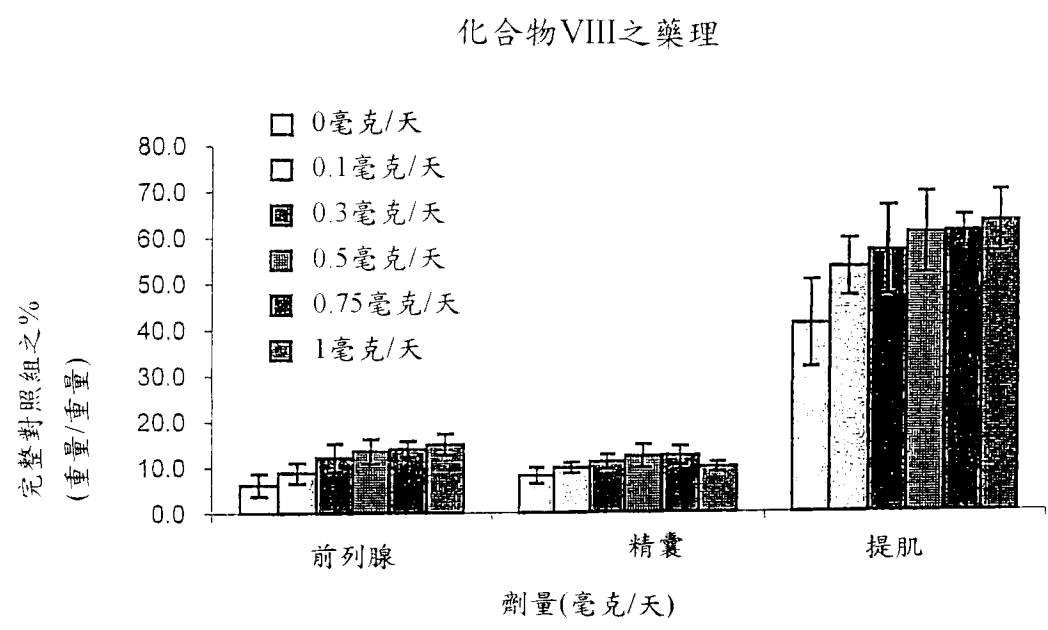


圖 7(i)

(C)



(D)

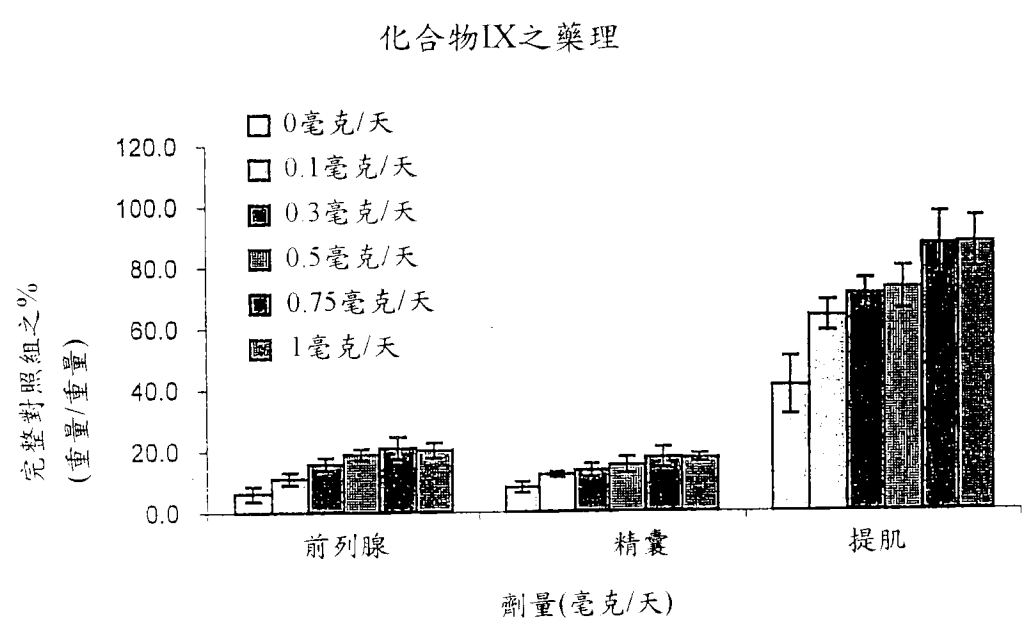


圖 7(ii)

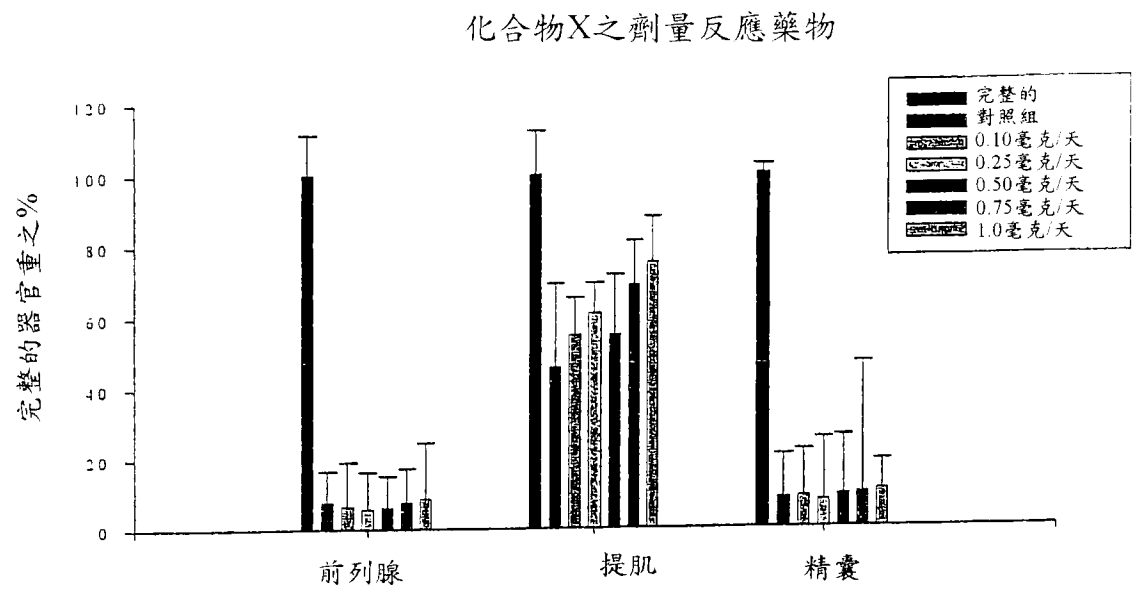


圖 8

器官重-處理2週

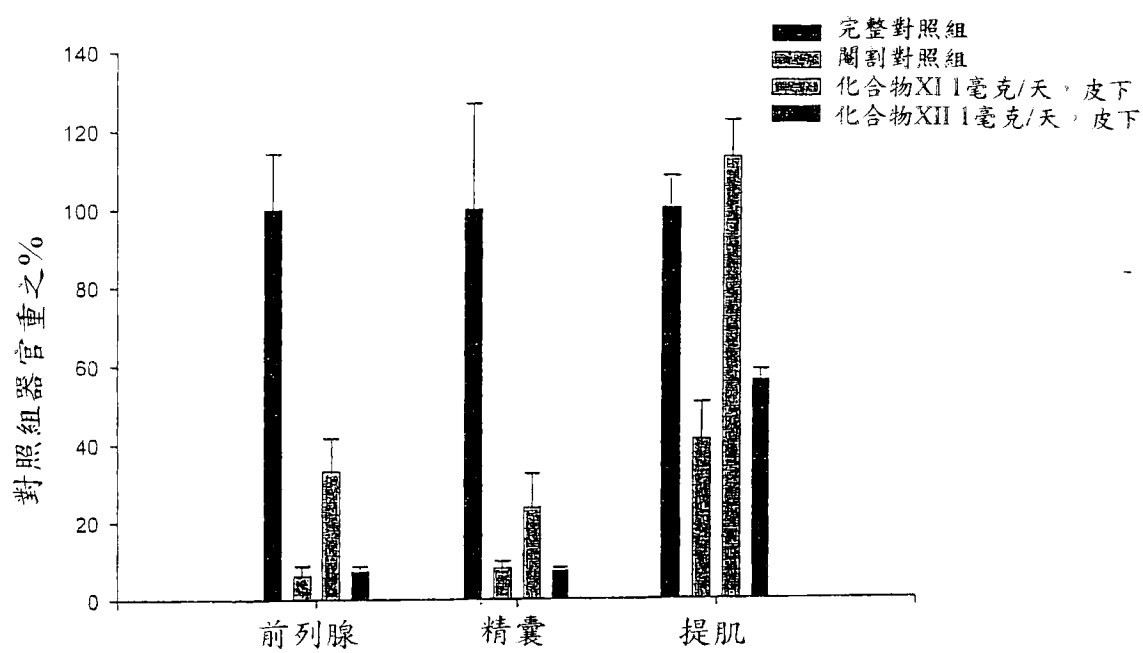


圖 9

陸、(一)、本案指定代表圖為：第 8 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

