



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년04월25일
(11) 등록번호 10-1388087
(24) 등록일자 2014년04월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 233/07 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7007513
(22) 출원일자(국제) 2006년08월28일
심사청구일자 2011년06월20일
(85) 번역문제출일자 2008년03월28일
(65) 공개번호 10-2008-0045726
(43) 공개일자 2008년05월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/033490
(87) 국제공개번호 WO 2007/027582
국제공개일자 2007년03월08일
(30) 우선권주장
60/712,390 2005년08월31일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20040224979 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
유니버시티 오브 테네시 리서치 파운데이션
미국 테네시주 37996 녹스빌 스위트 211 헨리 스트리트 600
(72) 발명자
달튼 제임스 티.
미국 43220 오하이오주 우퍼 알링턴 그린스뷰 드라이브 4180
밀러 듀안 디.
미국 38139-6437 테네시주 저먼타운 메이플 크릭 코브 8706
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 김은희

(54) 발명의 명칭 선택적 안드로겐 수용체 조절제를 이용한 신장 질환, 화상, 부상 및 척수 손상의 치료 방법

(57) 요약

본 발명은, 개체에게 선택적 안드로겐 수용체 조절제(SARM) 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 불순물 또는 결정, 또는 이들의 조합을 투여함으로써, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는 방법; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는 방법, 상처 발생을 감소시키는 방법, 상처의 중증도를 경감시키는 방법; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는 방법, 화상 발생을 감소시키는 방법, 또는 화상 중증도를 경감하는 방법; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는 방법을 제공한다.

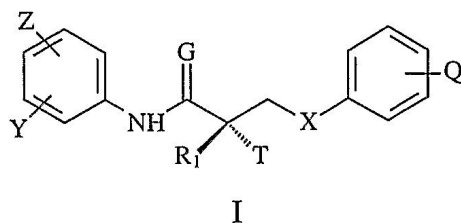
특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

신장 질환과 관계된 성선부전증의 발생을 치료, 예방, 저해, 억제 또는 감소하는데 유용한 약학적 조성물로서, 상기 조성물은 구조식 I로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 조절제 (SARM) 화합물을 포함하는 것인, 약학적 조성물:



상기 식 I에서,

G는 O 또는 S이고;

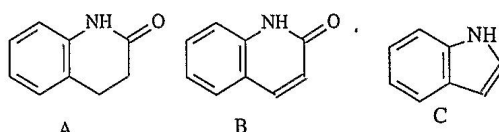
X는 O이고;

T는 OH, OR, NHCOR₁ 또는 NHCOR₂이고;

Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이고;

Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN, C(R)₃ 또는 Sn(R)₃이고;

Q는 C₁-C₆ 알킬, 할로젠, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOR₁, NHCOR₂, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCH₂, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 또는 SR이거나, 또는, Q는 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A, B 또는 C로 표시되는 융합 고리 시스템을 형성하고:

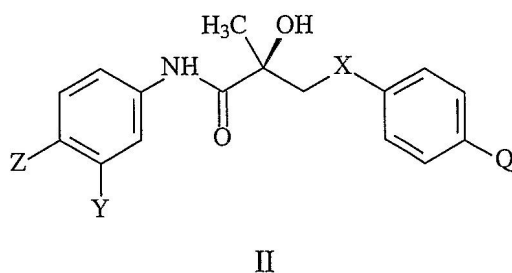


R은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 디할로알킬, C₁-C₆ 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, C₅-C₁₀ 아릴, 페닐, 할로젠, C₂-C₆알케닐 또는 OH이고;

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

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 SARM 화합물은 구조식 II로 표시되는 것인, 약학적 조성물:



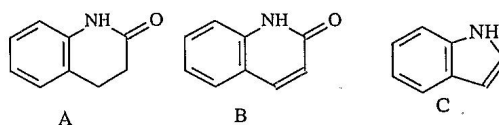
상기 식 II에서,

X는 O이고;

Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이고;

Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN, C(R)₃ 또는 Sn(R)₃이고;

Q는 C₁-C₆ 알킬, 할로젠, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 또는 SR이거나, 또는, Q는 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A, B 또는 C로 표시되는 융합 고리 시스템을 형성하고:



R은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 디할로알킬, C₁-C₆ 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, C₅-C₁₀ 아릴, 페닐, 할로젠, C₂-C₆ 알케닐 또는 OH이다.

청구항 4

삭제

청구항 5

제 3항에 있어서, Y가 CF₃인, 약학적 조성물.

청구항 6

제 3항에 있어서, Z가 NO₂인, 약학적 조성물.

청구항 7

제 3항에 있어서, Z가 CN인, 약학적 조성물.

청구항 8

제 3항에 있어서, Q가 할로젠인, 약학적 조성물.

청구항 9

제 3항에 있어서, X가 O이고, Z가 CN이고, Y가 CF₃이고, Q가 F 또는 Cl인, 약학적 조성물.

청구항 10

제 3항에 있어서, X가 O이고, Z가 CN이고, Y가 CF₃이고 및 Q가 CN인, 약학적 조성물.

청구항 11

제 3항에 있어서, X가 O이고, Z가 CN이고, Y가 Cl이고 및 Q가 CN인, 약학적 조성물.

청구항 12

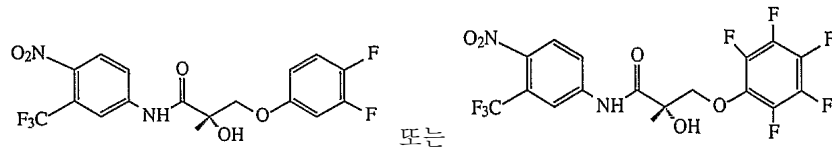
삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

심장 질환과 관계된 성선부전증의 발생을 치료, 예방, 저해, 억제 또는 감소하는데 유용한 약학적 조성물로서, 상기 조성물은 하기 구조식으로 표시되는 선택적 안드로겐 수용체 조절제 (SARM) 화합물을 포함하는 것인, 약학적 조성물:



청구항 15

삭제

청구항 16

제 2항 또는 제 14항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 SARM 또는 이의 입체이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물 또는 이들의 조합; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 17

제 16항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 액체 형태로 정맥내, 동맥내 또는 근육내로 투여하거나; 펠렛 형태로 피하에 이식하거나; 액체 또는 고체 형태로 경구 투여하거나; 피부 표면에 국소 적용하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 18

제 16항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 펠렛, 정제, 캡슐, 용액, 현탁제, 유제, 엘릭실제, 젤, 크림, 좌제 또는 비경구 제형인, 약학적 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

제 2항 또는 제 14항에 있어서, 상기 신장 질환은 만성 신장 질환(chronic kidney disease, CKD)인, 약학적 조성물.

청구항 74

제 2항 또는 제 14항에 있어서, 상기 신장 질환은 말기 신부전증(ESRD)인, 약학적 조성물.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 말기 신부전증은 만성 신장 질환으로부터 기인한 것인, 약학적 조성물.

청구항 76

제74항에 있어서, 상기 성선부전증은 피로를 포함하는 것인, 약학적 조성물.

명세서

기술 분야

- [0001] 본 발명은 비자발적 체중 감소 및/또는 성선부전증을 수반하는 신장 질환, 화상, 부상 및 척수 손상의 예방 및 치료에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 개체에게 선택적 안드로겐 수용체 조절제(SARM) 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체(polymorph), 불순물 또는 결정, 또는 이들의 조합을 투여함으로써, 개체에서 말기 신장 질환, 화상, 부상 및 척수 손상 발생을, 치료, 예방, 억제, 저해 또는 감소시키는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

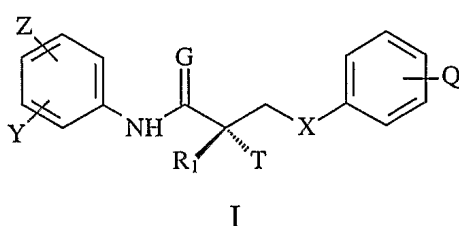
- [0002] 매우 다양한 질병 및/또는 상태는, 성선부전증과, 신장 질환, 중추신경계 손상, 화상 및 만성적인 상처를 포함하여, 이화 작용에 영향을 받는다.
- [0003] 미국(US)에서, 신장 부전 발생률 및 유병률이 증가하고 있다. 말기 신장 질환(ESRD) 건강 보험 기금 프로그램에 등재된 환자의 수는 1973년에 약 10,000명에서 1983년에 86,354명으로, 그리고 2002년 12월 31일까지 431,284명으로 수령인이 증가하고 있다. 2002년만 해도, 100,359명의 환자가 US ESRD 프로그램에 등록되었다. 만성 신장 질환(CKD)은 ESRD에 전조로, 신장이 신체로부터 폐기물을 충분하게 제거할 수 없을 때 발생한다. CKD는 당뇨병, 고혈압 및 빈혈이 동반될 수 있는, 서서히 진행되는 질환이다.
- [0004] CKD는 이용가능한 신장 기능의 정도를 나타낸 단계 체계를 이용하여 진단하며(1단계 = 정상적인 신장 기능), 흔히 초기 단계에서는 환자에게서 증상이 나타나지 않는다. CKD의 단계 5는 ESRD인데, 이는 신장의 완전한 또는 거의 완전한 기능 부전이며, 신장 기능이 기준 대비 10% 미만일 때 일반적으로 발생한다.
- [0005] ESRD와 관련된 수반되는 증상으로는, 성선부전증, 비자발적 체중 감소, 피로 및 기타가 있다.
- [0006] 화상은 테스토스테론, 질소 농도 및 골 미네랄 밀도(BMD)를 감소시키며, 상해 이후 길게는 일년간 지속될 수 있으며, 상처 치유 손상, 감염 위험성 증가, 제지방량의 감소(erosion of lean body mass), 회복 방해, 및 화상 생존자의 사회로의 복귀 지연과 관련있다. 화상의 결과로서 시작된 이화작용은 현저한 비자발적인 체중 감소와 나아가 복합적인 문제를 일으킨다.
- [0007] 척수 손상은 중추 신경전달물질의 분비 또는 생산에 변이를 발생시킬 수 있으며, 이는 이후에 시상하부-뇌하수체-부신 축 기능 부전을 야기하여, 테스토스테론 및 그외 호르몬 농도 감소를 유도할 수 있다. SCI 또는 기타 급성 질병 또는 외상은 제지방 조직을 소실시키는 경향이 있는 상태를 형성하는, 동화 활성 감소와 함께, 이화 작용 강화를 특징으로 한다. 이화 과정이 중단되지 않고 진행되는 한, 영양 이용성은 계속 동요될 것이다. 제지방량의 감소 효과는 상처 발생과 손상된 치료 메카니즘을 포함한다. 영양 및 단백질 불량과 고정된 상태(immobilization)로 인해, 척수가 손상된 환자에서 욕창이 발생할 위험성이 높다.
- [0008] 만성적인 상처는 당뇨병, 순환성 문제, 부동 및 기타를 포함하여 수많은 상태에 의해 야기될 수 있다. 합병증, 예컨대 당뇨병에서의 합병증으로는 신경 장애가 있으며, 이는 족부 궤양 위험성을 증가시킨다.
- [0009] 이러한 상태에 대한 수많은 치료제 및 치료법들이 있지만, 이상적인 것은 아니다. 안드로겐 수용체(AR) 시그널링 경로로 체근육량, 근력 및 근육 단백질 합성을 증가시키는 것으로 입증되었고, 성선부전증이 이러한 상태를 수반하므로, AR 시그널링 경로를 타겟으로하는 분자가 이러한 질병 및/또는 상태 치료에 유용할 수 있다.

발명의 상세한 설명

- [0010] 발명의 개요

[0011] 본 발명은, 개체에게 선택적 안드로젠 수용체 조절제(SARM) 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 불순물 또는 결정, 또는 이들의 조합을 투여함으로써, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는 방법; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는 방법, 상처 발생을 감소시키는 방법, 상처의 중증도를 경감하는 방법, 상처 치료를 강화하는 방법, 또는 상처 치료를 촉진시키는 방법; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는 방법, 화상 발생을 감소시키는 방법, 또는 화상 중증도를 경감하는 방법; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0012] 일 예로, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는데; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는데, 상처 발생을 감소시키는데, 상처의 중증도를 경감시키는데; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는데, 화상 발생을 감소시키는데, 또는 화상 중증도를 경감시키는데; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는데 효과적인 SARM 화합물은, 구조식 I로 표시되는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 불순물, 프로드럭, 다형체 또는 결정, 또는 이들의 조합이다:



[0013]

[0014] 상기 식 I에서,

[0015] G는 O 또는 S이고;

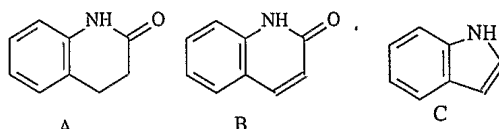
[0016] X는 결합, O, CH₂, NH, Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0017] T는 OH, OR, NHCCH₃ 또는 NHCOR이고;

[0018] Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이고;

[0019] Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN, C(R)₃ 또는 Sn(R)₃이고;

[0020] Q는 알킬, 할로젠, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCH₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 또는 SR이거나, 또는, Q는 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A, B 또는 C로 표시되는 융합 고리 시스템을 형성하고:

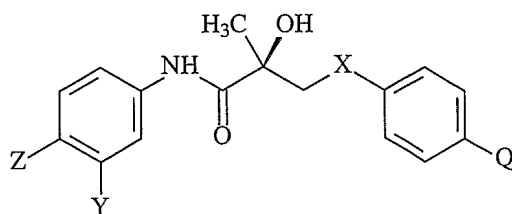


[0021]

[0022] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐 또는 OH이고; 및

[0023] R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이다.

[0024] 다른 예로, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는데; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는데, 상처 발생을 감소시키는데, 상처의 중증도를 경감시키는데; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는데, 화상 발생을 감소시키는데, 또는 화상 중증도를 경감시키는데; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는데 효과적인 SARM 화합물은, 구조식 II로 표시되는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 불순물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합이다:



II

[0025]

상기 식 II에서,

[0026]

X는 결합, O, CH₂, NH, Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0027]

Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이고;

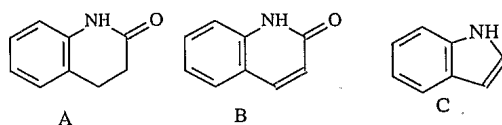
[0028]

Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN, C(R)₃ 또는 Sn(R)₃이고;

[0029]

Q는 알킬, 할로젠, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHC(=O)CH₃, NHC(=O)CF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHC(=S)CH₃, NHC(=S)CF₃, NHC(=S)R, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 또는 SR이거나, 또는, Q는 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A, B 또는 C로 표시되는 융합 고리 시스템을 형성하고:

[0030]



[0031]

R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐 또는 OH이다.

[0032]

일 예로, SARM 화합물은 X가 O인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Y가 CF₃인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Z가 NO₂인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Z가 CN인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Q가 할로젠, 즉 F, Cl, Br 또는 I인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Q가 NHC(=O)CH₃인 식 II의 화합물이다.

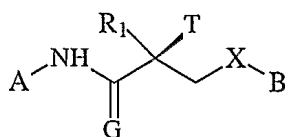
[0033]

다른 예로, SARM 화합물은 X가 O이고, Z가 NO₂이고, Y가 CF₃이고 및 Q가 할로젠인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 X가 O이고, Z가 CN이고, Y가 CF₃이고 및 Q가 할로젠인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 X가 O이고, Z가 CN이고, Y가 CF₃이고 및 Q가 CN인 식 II의 화합물이다.

[0034]

다른 예에서, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는데; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는데, 상처 발생을 감소시키는데, 상처의 중증도를 경감시키는데; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는데, 화상 발생을 감소시키는데, 또는 화상 중증도를 경감시키는데; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는데 효과적인 SARM 화합물은, 구조식 III으로 표시되는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 불순물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합이다:

[0035]



III

[0036]

상기 식 III에서,

[0037]

X는 결합, O, CH₂, NH, Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0038]

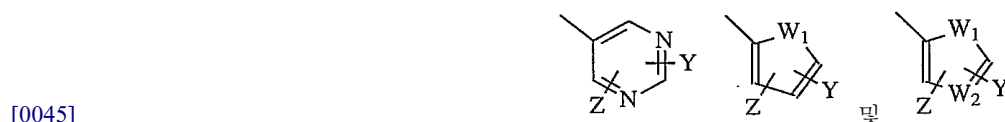
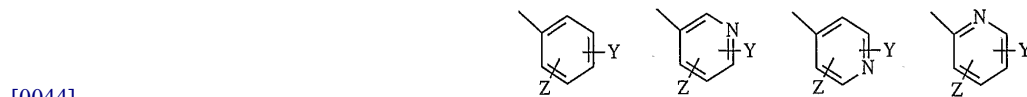
[0039] G는 O 또는 S이고;

[0040] R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이고;

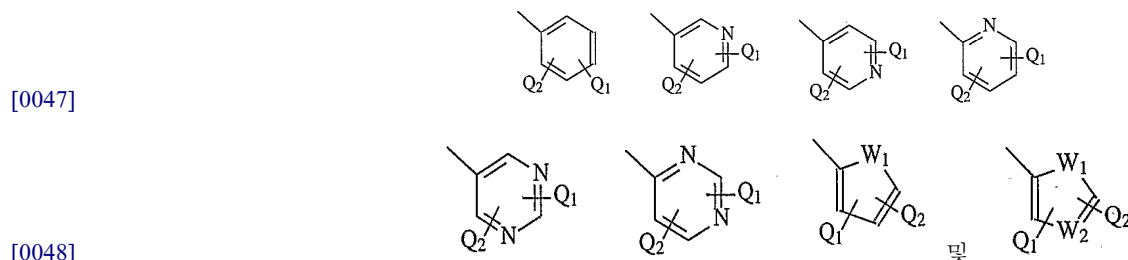
[0041] T는 OH, OR, NHCCH₃ 또는 NHCOR이고;

[0042] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐 또는 OH 이고;

[0043] A는 하기로부터 선택된 고리이고:



[0046] B는 하기로부터 선택된 고리이고;

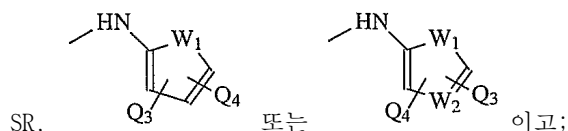


[0049] 단, A 및 B는 동시에 벤젠 고리는 될 수 없으며;

[0050] Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이고;

[0051] Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN, C(R)₃ 또는 Sn(R)₃이고;

[0052] Q₁ 및 Q₂는 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 할로젠, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R,



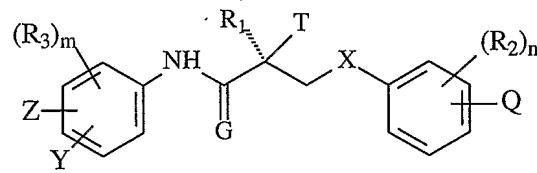
Q₃ 및 Q₄는 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 할로젠, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 또는 SR이고;

[0054] W₁은 O, NH, NR, NO 또는 S이고; 및

[0055] W₂는 N 또는 NO이다.

[0056] 다른 예에서, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는데; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는데, 상처 발생을 감소시키는데, 상처의 중증도를 경감시키는데; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는데, 화상 발생을 감소시키는데, 또는 화상 중증도를 경감시키는데; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는데 효과적인 SARM 화합물은, 구조식 IV로 표시되는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 불순물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 이들의

조합이다:



IV

[0057]

[0058]

상기 식 IV에서,

[0059]

X는 결합, O, CH₂, NH, Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0060]

G는 O 또는 S이고;

[0061]

T는 OH, OR, -NHCOCH₃, 또는 NHCOR이고;

[0062]

R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐 또는 OH 이고;

[0063]

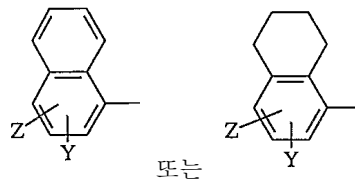
R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이고;

[0064]

R₂는 F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OH, CN, NO₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, 알킬, 아릴알킬, OR, NH₂, NHR, NR₂, 또는 SR이고;

[0065]

R₃은 F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, CF₃ 또는 Sn(R)₃이거나, 또는 여기에 부착된 벤젠 고리와 함께 (R)₃은 하기 구조식으로 표시되는 융합된 고리 시스템을 형성하고:



[0066]

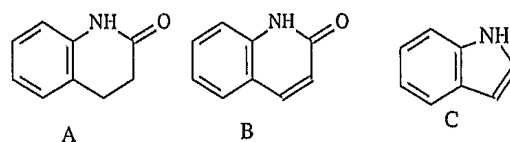
Z는 NO₂, CN, COR, COOH, 또는 CONHR이고;

[0068]

Y는 CF₃, F, Br, Cl, I, CN, 또는 Sn(R)₃이고;

[0069]

Q는 H, 알킬, 할로젠, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OH, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 또는 SR이거나; 또는 Q는 여기에 부착된 벤젠 고리와 함께 하기 구조식 A, B, C로 표시되는 융합된 고리 시스템을 형성하고;



[0070]

n은 1-4의 정수이고;

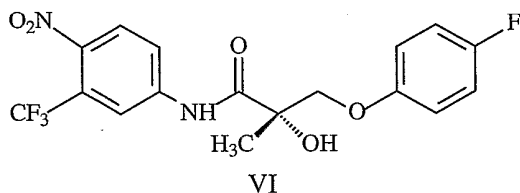
[0072]

m은 1-3의 정수이다.

[0073]

일 예에서, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는데; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는데, 상처 발생을 감소시키는데, 상처의 중증도를 경감시키는데; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는데, 화상 발생을 감소시키는데, 또는 화상 중증도를 경감시키는데; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는데 효과적인 SARM 화합물은, 식 VI의 구조식으로 표시되는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 불순물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 이

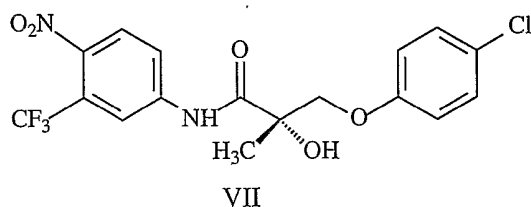
들의 조합이다:



[0074]

[0075]

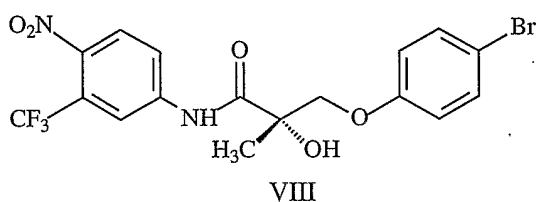
다른 예에서, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는데; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는데, 상처 발생을 감소시키는데, 상처의 중증도를 경감시키는데; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는데, 화상 발생을 감소시키는데, 또는 화상 중증도를 경감시키는데; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는데 효과적인 SARM 화합물은, 식 VII의 구조식으로 표시되는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 불순물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합이다:



[0076]

[0077]

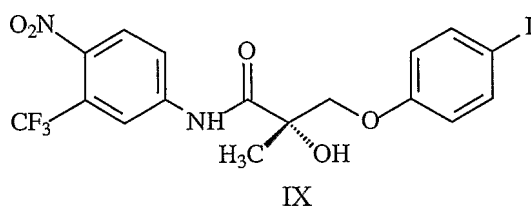
다른 예에서, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는데; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는데, 상처 발생을 감소시키는데, 상처의 중증도를 경감시키는데; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는데, 화상 발생을 감소시키는데, 또는 화상 중증도를 경감시키는데; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는데 효과적인 SARM 화합물은, 식 VIII의 구조식으로 표시되는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 불순물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합이다:



[0078]

[0079]

다른 예에서, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는데; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는데, 상처 발생을 감소시키는데, 상처의 중증도를 경감시키는데; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는데, 화상 발생을 감소시키는데, 또는 화상 중증도를 경감시키는데; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는데 효과적인 SARM 화합물은, 식 IX의 구조식으로 표시되는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 불순물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합이다:

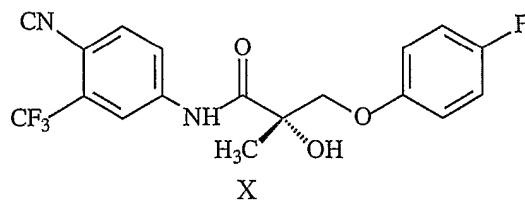


[0080]

[0081]

다른 예에서, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는데; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는데, 상처 발생을 감소시키는데, 상처의 중증도를 경감시키는데; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는데, 화상 발생을 감소시키는데, 또는 화상 중증도를 경감시키는데; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는데 효과적인 SARM 화합물은, 식 X의 구조식으로 표시되는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 불순물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는

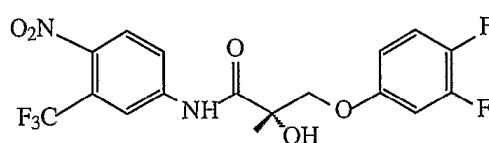
이들의 조합이다:



[0082]

[0083]

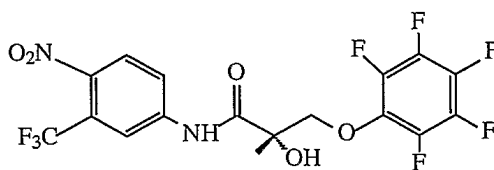
다른 예에서, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는데; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는데, 상처 발생을 감소시키는데, 상처의 중증도를 경감시키는데; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는데, 화상 발생을 감소시키는데, 또는 화상 중증도를 경감시키는데; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는데 효과적인 SARM 화합물은, 식 XI의 구조식으로 표시되는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 불순물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합이다:



[0084]

[0085]

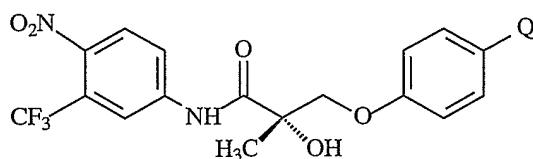
다른 예에서, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는데; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는데, 상처 발생을 감소시키는데, 상처의 중증도를 경감시키는데; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는데, 화상 발생을 감소시키는데, 또는 화상 중증도를 경감시키는데; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는데 효과적인 SARM 화합물은, 식 XII의 구조식으로 표시되는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 불순물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합이다:



[0086]

[0087]

다른 예에서, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는데; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는데, 상처 발생을 감소시키는데, 상처의 중증도를 경감시키는데; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는데, 화상 발생을 감소시키는데, 또는 화상 중증도를 경감시키는데; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는데 효과적인 SARM 화합물은, 식 XIII의 구조식으로 표시되는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 불순물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합이다:



[0088]

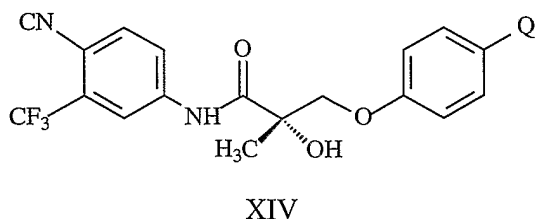
[0089]

상기 식 XIII에서, Q는 식 I에서 정의된 바와 동일하다.

[0090]

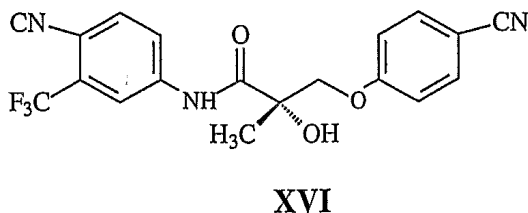
다른 예에서, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는데; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는데, 상처 발생을 감소시키는데, 상처의 중증도를 경감시키는데; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치

료하는데, 화상 발생을 감소시키는데, 또는 화상 중증도를 경감시키는데; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는데 효과적인 SARM 화합물은, 식 XIV의 구조식으로 표시되는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 불순물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합이다:

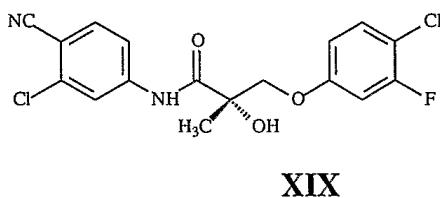
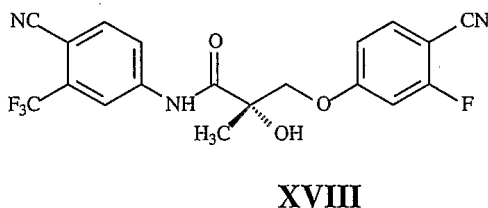
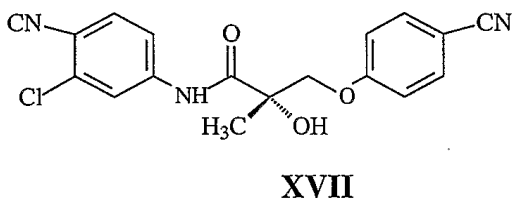


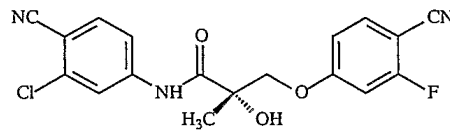
상기 식 XIV에서, Q는 식 I에서 정의된 바와 동일하다.

다른 예에서, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는데; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는데, 상처 발생을 감소시키는데, 상처의 중증도를 경감시키는데; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는데, 화상 발생을 감소시키는데, 또는 화상 중증도를 경감시키는데; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는데 효과적인 SARM 화합물은, 식 XVI의 구조식으로 표시되는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 불순물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합이다:



다른 예에서, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는데; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는데, 상처 발생을 감소시키는데, 상처의 중증도를 경감시키는데; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는데, 화상 발생을 감소시키는데, 또는 화상 중증도를 경감시키는데; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는데 효과적인 SARM 화합물은, 식 XVII, XVIII, XIX, XX의 구조식으로 표시되는 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 불순물, 프로드럭, 다형체, 결정, 또는 이들의 조합이다:





XX

[0099]

[0100]

일 예에서, 투여는 SARM 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0101]

본 발명의 상세한 설명

[0102]

본 발명은, 개체에게 선택적 안드로겐 수용체 조절제(SARM) 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 불순물 또는 결정, 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 1) 신장 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 소인이 있는 개체를 치료하는 방법; 2) 상처가 있는 개체를 치료하는 방법, 상처 발생을 감소시키는 방법, 또는 상처의 중증도를 경감하는 방법; 3) 화상으로 고통받는 개체를 치료하는 방법, 화상 발생을 감소시키는 방법, 또는 화상 중증도를 경감하는 방법; 4) 척수 손상이 있는 개체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0103]

선택적인 안드로겐 수용체 조절제(SARMS)

[0104]

선택적인 안드로겐 수용체 조절제(SARM)는, 일 예로, 안드로겐 활성, 또는 다른 예로 동화 활성, 또는 다른 예로 이들의 조합을 나타내는 새로운 부류의 안드로겐 수용체 표적 물질(ARTA: androgen receptor targeting agent)이다. 일 예로, 여러가지 SARM은 동화 및 이화 활성을 모두 가지고 있지만, 이 2가지 활성간의 상대적인 활성은 다를 수 있으며, 예컨대 일부 SARM은 동화 활성이 높고 안드로겐 활성이 낮고, 또는 다른 예로 안드로겐 활성은 높고 동화 활성은 낮거나, 또는 다른 예로 동화 활성 및 안드로겐 활성 모두 매우 높거나, 또는 다른 예로 이들 사이의 임의 활성 수준을 가질 수 있다. SARM의 선택은 이러한 활성의 임의 수준에 대한 요구를 반영할 수 있으며, 이러한 선택은 본 발명의 일 예이다.

[0105]

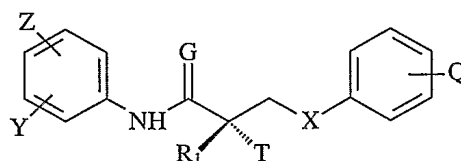
다른 예로, SARM 활성은 또한 SARM이 투여되는 개체의 유전적 배경을 반영할 수 있다. SARM은 개체에서 안드로겐 수용체에 결합하며, 일 예로 수용체, 또는 다른 예로 내인성 호르몬의 생산 수준 측면에 있어서, 이러한 결합에 대한 유전적 작용은 개체에서의 SARM 활성에 영향을 줄 수 있다. 이러한 고려사항과, 일 예로 사용되는 치료제의 특이적 선택 측면에서 개인별 약제를 의미하는, 특정 개체에 SARM 선택을 맞추는 것도 본 발명의 다른 예이다.

[0106]

SARM은 안드로겐 수용체에 대한 비스테로이드계 리간드이다. 일 예로, 이들 물질은 성기능 장애, 성욕 감소, 발기 부전, 성선부전증, 근육감약증, 골감약증, 골다공증, 인지 및 감정 변이, 우울증, 빈혈, 체모 손실, 비만, 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선암과 같은, 다양한 호르몬 관련 상태의 치료제로 유용하다. 또한, SARM은 경구 테스토스테론 대체 요법 및 전립선암 영상화에 이용가능하다. SARM은 안드로겐의 그 수용체에 대한 결합에 의해 영향을 받는 수많은 질환, 장애 및/또는 상태의 치료에 유용하며, 따라서 남성 및/여성에서 이를 치료하는데 유용하다. 예컨대, SARM은 성기능 장애, 성욕 감소, 성선부전증, 근육감약증, 골감약증, 골다공증, 인지 및 감정의 변이, 우울증, 빈혈, 체모 손실, 비만, 자궁내막증, 유방암, 자궁암 및 난소암 등의 다양한 호르몬 관련 상태를 치료하기 위해, 여성에게 유용하다.

[0107]

일 예로, 본 발명에 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 I의 구조식을 특징으로 할 것이다:



I

[0108]

상기 식 I에서,

[0109]

G는 O 또는 S이고;

[0110]

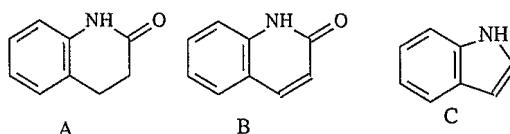
[0111] X는 결합, O, CH₂, NH, Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0112] T는 OH, OR, NHCOCH₃ 또는 NHCOR이고;

[0113] Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이고;

[0114] Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN, C(R)₃ 또는 Sn(R)₃이고;

[0115] Q는 알킬, 할로젠, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 또는 SR이거나, 또는, Q는 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A, B 또는 C로 표시되는 융합 고리 시스템을 형성하고:



[0116]

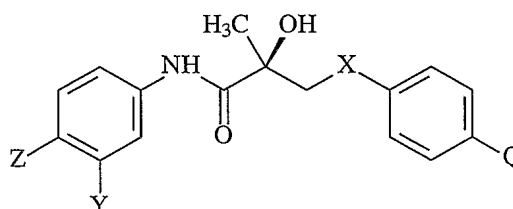
[0117] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐 또는 OH 이고; 및

[0118] R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이다.

[0119] 일 예에서, SARM은 식 I의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 I의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 I의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 I의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 I의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 I의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 I의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 I의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 I의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 I의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 I의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 I의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 불순물, 다형체 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

[0120] 일 예에서, SARM 화합물은 X가 O인 식 I의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 G가 O인 식 I의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Z가 NO₂인 식 I의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Z가 CN인 식 I의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Y가 CF₃인 식 I의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Q가 NHCOCH₃인 식 I의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Q가 F인 식 I의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 T가 OH인 식 I의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 R₁이 CH₃인 식 I의 화합물이다.

[0121] 다른 예로, 본 발명의 방법에 이용가능한 SARM 화합물은 구조식 II로 특징으로 한다:



II

[0122]

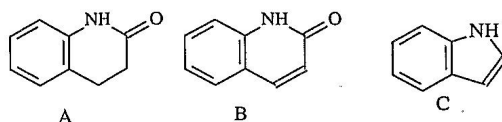
[0123] 상기 식 II에서,

[0124] X는 결합, O, CH₂, NH, Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0125] Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이고;

[0126] Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN, C(R)₃ 또는 Sn(R)₃이고;

[0127] Q는 알킬, 할로젠, CF_3 , CN , C(R)_3 , Sn(R)_3 , N(R)_2 , NHCOCCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOOR , OCONHR , CONHR , NHCSCH_3 , NHSCF_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OR , COR , OCOR , OSO_2R , SO_2R 또는 SR 이거나, 또는, Q는 그것이 부착된 벤젠 고리와 함께 구조 A, B 또는 C로 표시되는 융합 고리 시스템을 형성하고:



[0128]

[0129] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐 또는 OH이다.

[0130]

일 예에서, SARM은 식 II의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 II의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 II의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 II의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 II의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 II의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 II의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 II의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 II의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 II의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 II의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 II의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 II의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

[0131]

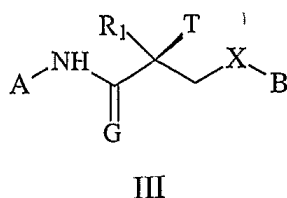
일 예에서, SARM 화합물은 X가 O인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Z가 NO_2 인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Z가 CN 인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Y가 CF_3 인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Q가 NHCOCCH_3 인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Q가 F인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Q가 할로젠, 즉, F, Cl, Br 또는 I인 식 II의 화합물이다.

[0132]

다른 예로, SARM 화합물은 X가 O이고, Z가 NO_2 이고, Y가 CF_3 이고 및 Q가 할로젠인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 X가 O이고, Z가 NO_2 이고, Y가 CF_3 이고 및 Q가 NHCOCCH_3 인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 X가 O이고, Z가 CN 이고, Y가 CF_3 이고 및 Q가 할로젠인 식 II의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 X가 O이고, Z가 CN 이고, Y가 CF_3 이고 및 Q가 NHCOCCH_3 인 식 II의 화합물이다.

[0133]

다른 예로, 본 발명의 방법에 이용가능한 SARM 화합물은 식 III의 구조를 특징으로 한다:



[0134]

[0135] 상기 식 III에서,

[0136]

X는 결합, O, CH_2 , NH, Se, PR, NO 또는 NR이고;

[0137]

G는 O 또는 S이고;

[0138]

R_1 은 CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , 또는 CF_2CF_3 이고;

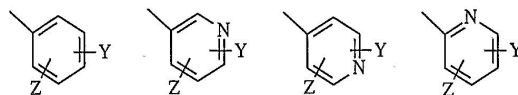
[0139]

T는 OH, OR, $-\text{NHCOCCH}_3$ 또는 NHCOR 이고;

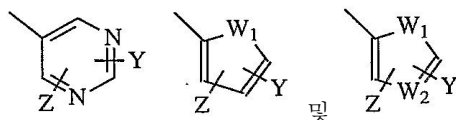
[0140]

R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐 또는 OH이고;

[0141] A는 하기로부터 선택된 고리이고;

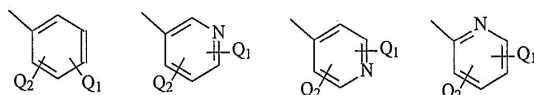


[0142]

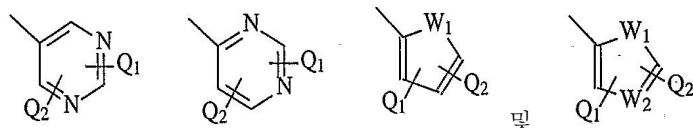


[0143]

[0144] B는 하기로부터 선택된 고리이고;



[0145]



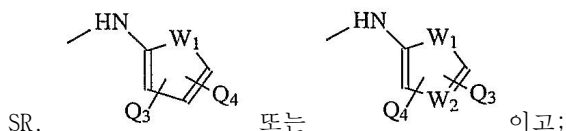
[0146]

[0147] 단, A 및 B는 동시에 벤젠 고리는 될 수 없으며;

[0148] Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이고;

[0149] Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN, C(R)₃ 또는 Sn(R)₃이고;

[0150] Q₁ 및 Q₂는 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 할로젠, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R,



[0151] Q₃ 및 Q₄는 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 할로젠, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 또는 SR이고;

[0152] W₁은 O, NH, NR, NO 또는 S이고; 및

[0153] W₂는 N 또는 NO이다.

[0154] 일 예에서, SARM은 식 III의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 III의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 III의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 III의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 III의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 III의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 III의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 III의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 III의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 III의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 III의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 III의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 III의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

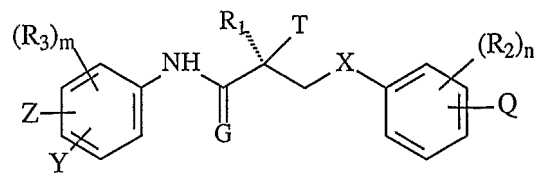
[0155] 일 예에서, SARM 화합물은 X가 O인 식 III의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 G가 O인 식 III의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 T가 OH인 식 III의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 R₁이 CH₃인 식 III의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Z가 NO₂인 식 III의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Z가

CN인 식 III의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Y가 CF₃인 식 III의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Q₁이 NHCCH₃인 식 III의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Q₁이 F인 식 III의 화합물이다.

[0156] 치환기 Z 및 Y는 이들 치환기를 함유하는 고리(이하 "A 고리")의 어느 위치에나 존재할 수 있다. 일 예에서, 치환기 Z는 A 고리의 파라 위치에 존재한다. 다른 예에서, 치환기 Y는 A 고리의 메타 위치에 존재한다. 다른 예에서, 치환기 Z는 A 고리의 파라 위치에 존재하고, 치환기 Y는 A 고리의 메타 위치에 존재한다.

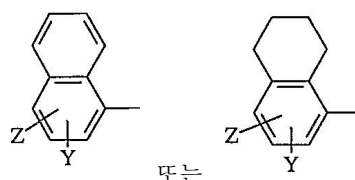
[0157] 일 예로, 치환기 Q₁ 및 Q₂는 이들 치환기를 함유하는 고리(이하 "B 고리")의 어느 위치에나 존재할 수 있다. 일 예에서, 치환기 Q₁는 B 고리의 파라 위치에 존재한다. 일 예에서, 치환기 Q₂는 H이다. 다른 예에서, 치환기 Q₁은 B 고리의 파라 위치에 있고, 치환기 Q₂는 H이다. 다른 예에서, 치환기 Q₁는 NHCCH₃이고 B 고리의 파라 위치에 존재하며, 치환기 Q₂는 H이다.

[0158] 다른 예로, 본 발명의 방법에 이용가능한 SARM 화합물은 식 IV의 구조를 특징으로 한다:

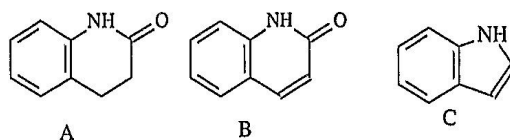


IV

[0159] 상기 식 IV에서,
 [0160] X는 결합, O, CH₂, NH, Se, PR, NO 또는 NR이고;
 [0161] G는 O 또는 S이고;
 [0162] T는 OH, OR, -NHCCH₃, 또는 NHCOR이고;
 [0163] R은 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐 또는 OH 이고;
 [0164] R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, 또는 CF₂CF₃이고;
 [0165] R₂는 F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OH, CN, NO₂, NHCCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, 알킬, 아릴알킬, OR, NH₂, NHR, NR₂, 또는 SR이고;
 [0166] R₃은 F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, CF₃ 또는 Sn(R)₃이거나, 또는 여기에 부착된 벤젠 고리와 함께 R₃은 하기 구조식으로 표시되는 융합된 고리 시스템을 형성하고:



[0168] Z는 NO₂, CN, COR, COOH, 또는 CONHR이고;
 [0169] Y는 CF₃, F, Br, Cl, I, CN, 또는 Sn(R)₃이고;
 [0170] Q는 H, 알킬, 할로젠, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHCSO₂CH₃, NHCSO₂R, OH, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R 또는 SR이거나; 또는 Q는 여기에 부착된 벤젠 고리와 함께 하기 구조식 A, B, C로 표시되는 융합된 고리 시스템을 형성하고;



[0172]

[0173] n은 1-4의 정수이고;

[0174] m은 1-3의 정수이다.

[0175] 일 예에서, SARM은 식 IV의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IV의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IV의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IV의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IV의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IV의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IV의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IV의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IV의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IV의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IV의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IV의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IV의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

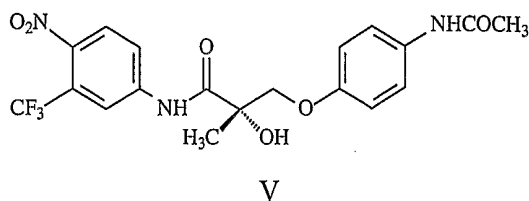
[0176] 일 예에서, SARM 화합물은 X가 O인 식 IV의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 G가 O인 식 IV의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Z가 NO₂인 식 IV의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Z가 CN인 식 IV의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Y가 CF₃인 식 IV의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Q가 NHCOCH₃인 식 IV의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Q가 F인 식 IV의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 T가 OH인 식 IV의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 R₁이 CH₃인 식 IV의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Q가 F이고 R₂가 CH₃인 식 IV의 화합물이다. 다른 예로, SARM 화합물은 Q가 F이고 R₂가 Cl인 식 IV의 화합물이다.

[0177] 치환기 Z, Y 및 R₃은 이들 치환기를 가지는 고리(이하 "A 고리"라 함)의 임의의 위치에 있을 수 있다. 일 예에서, 치환기 Z는 A 고리의 파라 위치이다. 다른 예로, 치환기 Y는 A 고리의 메타 위치이다. 다른 예로, 치환기 Z는 A 고리의 파라 위치이고, 치환기 Y는 A 고리의 메타 위치이다.

[0178] 치환기 Q 및 R₂는 이들 치환기를 가지는 고리(이하 "B 고리"라 함)의 임의의 위치에 있을 수 있다. 일 예에서, 치환기 Q는 B 고리의 파라 위치이다. 다른 예로, 치환기 Q는 B 고리의 파라 위치이다. 다른 예로, 치환기 Q는 NHCOCH₃이고 B 고리의 파라 위치이다.

[0179] 본원에서 고려한 바와 같이, 정수 m 및 n이 1보다 크면, 치환기 R₂ 및 R₃은 하나의 특정 치환기로 한정되지 않으며, 전술한 치환기의 임의의 조합일 수 있다.

[0180] 다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 V의 구조로 특정화된다:

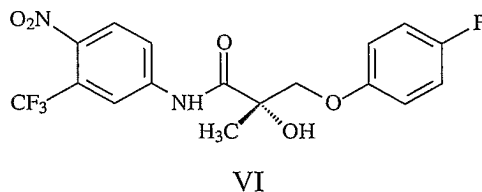


[0181]

[0182] 일 예에서, SARM은 식 V의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 V의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 V의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 V의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 V의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 V의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 V의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 V의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 V의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 V의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 V의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 V의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 V의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체,

약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

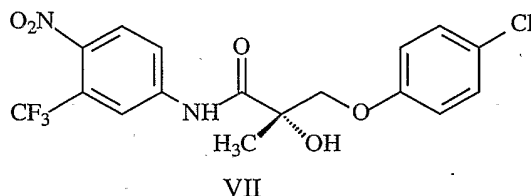
[0183] 다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 VI의 구조로 특정화된다:



[0184]

[0185] 일 예에서, SARM은 식 VI의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VI의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VI의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VI의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VI의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VI의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VI의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VI의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VI의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VI의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VI의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VI의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VI의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

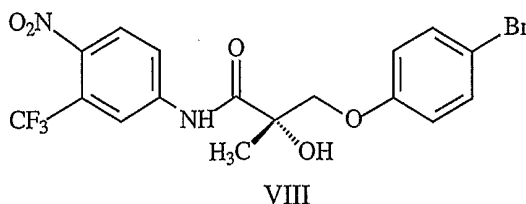
[0186] 다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 VII의 구조로 특정화된다:



[0187]

[0188] 일 예에서, SARM은 식 VII의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VII의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VII의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VII의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VII의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VII의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VII의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VII의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VII의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VII의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VII의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VII의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VII의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

[0189] 다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 VIII의 구조로 특정화된다:

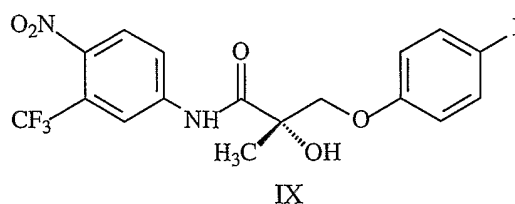


[0190]

[0191] 일 예에서, SARM은 식 VIII의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VIII의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VIII의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VIII의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VIII의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VIII의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VIII의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VIII의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VIII의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VIII의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VIII의 화합물의 불

순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VIII의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 VIII의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

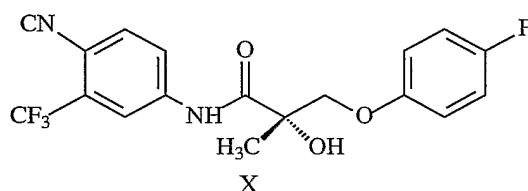
[0192] 다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 IX의 구조로 특정화된다:



[0193]

[0194] 일 예에서, SARM은 식 IX의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IX의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IX의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IX의 화합물의 대사산물이 다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IX의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IX의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IX의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IX의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IX의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IX의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IX의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IX의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 IX의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

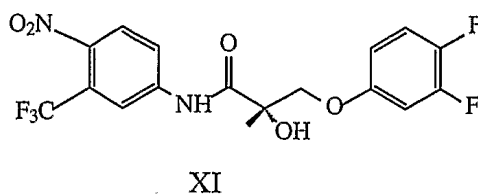
[0195] 다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 X의 구조로 특정화된다:



[0196]

[0197] 일 예에서, SARM은 식 X의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 X의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 X의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 X의 화합물의 대사산물이 다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 X의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 X의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 X의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 X의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 X의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 X의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 X의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 X의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 X의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

[0198] 다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 XI의 구조로 특정화된다:

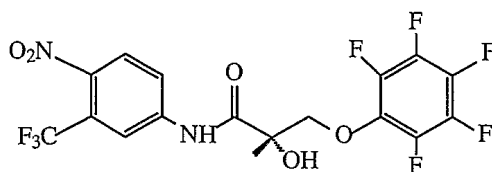


[0199]

[0200] 일 예에서, SARM은 식 XI의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XI의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XI의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XI의 화합물의 대사산물이 다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XI의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XI의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XI의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XI의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XI의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XI의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XI의 화합물의 불순물이다. 다른 예로,

상기 SARM은 식 XI의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XI의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

[0201] 다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 XII의 구조로 특정화된다:



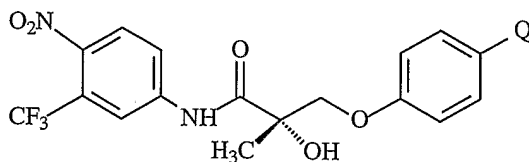
XII

[0202]

[0203]

일 예에서, SARM은 식 XII의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XII의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XII의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XII의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XII의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XII의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XII의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XII의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XII의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XII의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XII의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XII의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XII의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

[0204] 다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 XIII의 구조로 특정화된다:



XIII

[0205]

[0206] 상기 식 XIII에서, Q는 식 I에서 정의된 바와 동일하다.

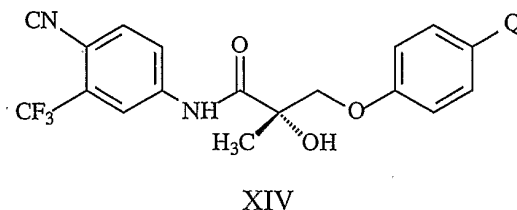
[0207]

일 예에서, SARM은 식 XIII의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIII의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIII의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIII의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIII의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIII의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIII의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIII의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIII의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIII의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIII의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIII의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIII의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

[0208]

다른 예로, SARM은 Q가 F인 식 XIII의 화합물이다. 다른 예로, SARM은 Q가 Cl인 식 XIII의 화합물이다. 다른 예로, SARM은 Q가 Br인 식 XIII의 화합물이다. 다른 예로, SARM은 Q가 I인 식 XIII의 화합물이다. 다른 예로, SARM은 Q는 NHCOCH_3 인 식 XIII의 화합물이다.

[0209] 다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 XIV의 구조로 특정화된다:



[0210]

[0211] 상기 식 XIV에서, Q는 식 I에서 정의된 바와 동일하다.

[0212]

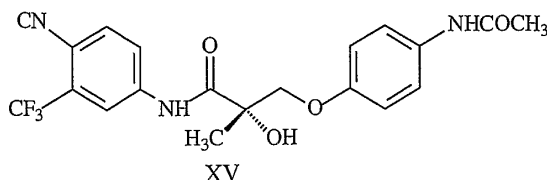
일 예에서, SARM은 식 XIV의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIV의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIV의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIV의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIV의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIV의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIV의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIV의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIV의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIV의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIV의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIV의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIV의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

[0213]

다른 예로, SARM은 Q가 F인 식 XIV의 화합물이다. 다른 예로, SARM은 Q가 Cl인 식 XIV의 화합물이다. 다른 예로, SARM은 Q가 Br인 식 XIV의 화합물이다. 다른 예로, SARM은 Q가 I인 식 XIV의 화합물이다. 다른 예로, SARM은 Q는 NHCOCH_3 인 식 XIV의 화합물이다.

[0214]

다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 XV의 구조로 특정화된다:



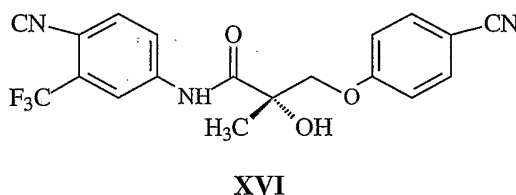
[0215]

[0216]

일 예에서, SARM은 식 XV의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XV의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XV의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XV의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XV의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XV의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XV의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XV의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XV의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XV의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XV의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XV의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XV의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

[0217]

다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 XVI의 구조로 특정화된다:



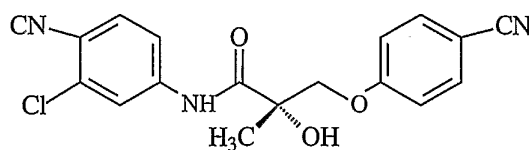
[0218]

[0219]

일 예에서, SARM은 식 XVI의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVI의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVI의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVI의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVI의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVI의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVI의 화합물의 수화물이다. 다른

예로, 상기 SARM은 식 XVI의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVI의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVI의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVI의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVI의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVI의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

[0220] 다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 XVII의 구조로 특정화된다:

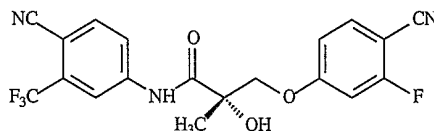


XVII

[0221]

[0222] 일 예에서, SARM은 식 XVII의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVII의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVII의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVII의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVII의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVII의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVII의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVII의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVII의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVII의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVII의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVII의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVII의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

[0223] 다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 XVIII의 구조로 특정화된다:

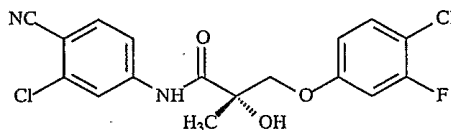


XVIII

[0224]

[0225] 일 예에서, SARM은 식 XVIII의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVIII의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVIII의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVIII의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVIII의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVIII의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVIII의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVIII의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVIII의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVIII의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVIII의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVIII의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XVIII의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

[0226] 다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 XIX의 구조로 특정화된다:



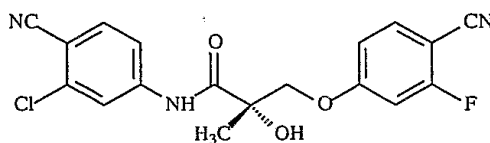
XIX

[0227]

[0228] 일 예에서, SARM은 식 XIX의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIX의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIX의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIX의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIX의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIX의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIX의 화합물의 수화물이다. 다른

예로, 상기 SARM은 식 XIX의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIX의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIX의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIX의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIX의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XIX의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

[0229] 다른 예로, 본 발명의 방법에 유효한 SARM 화합물은 식 XX의 구조로 특정화된다:



XX

[0230]

[0231]

일 예에서, SARM은 식 XX의 화합물의 유사체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XX의 화합물의 유도체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XX의 화합물의 이성질체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XX의 화합물의 대사산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XX의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XX의 화합물의 약제학적 산물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XX의 화합물의 수화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XX의 화합물의 N-산화물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XX의 화합물의 결정이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XX의 화합물의 다형체이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XX의 화합물의 불순물이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XX의 화합물의 프로드럭이다. 다른 예로, 상기 SARM은 식 XX의 화합물의 유사체, 유도체, 대사산물, 이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 결정, 다형체, 불순물 또는 프로드럭 중 임의의 조합이다.

[0232]

본 발명의 SARM 화합물에서, 치환기 R은 본원에서 알킬, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, 할로젠, 알케닐 또는 OH로 정의된다.

[0233]

"알킬" 기란 직쇄, 분지쇄 및 환형 알킬기를 포함하는 포화 지방족 탄화수소를 의미한다. 일 예에 있어서, 알킬기는 1-12개의 탄소를 함유한다. 다른 일 예에 있어서, 알킬기는 1-7개의 탄소를 함유한다. 다른 일 예에 있어서, 알킬기는 1-6개의 탄소를 함유한다. 다른 일 예에 있어서, 알킬기는 1-4개의 탄소를 함유한다. 알킬기는, 치환되지 않을 수도 있고, 혹은 할로젠, 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.

[0234]

"알케닐" 기란 하나 이상의 이중 결합을 가진, 직쇄, 분지쇄 및 사이클기를 포함하여, 불포화된 탄화수소를 의미한다. 알케닐기는 이중 결합을 1, 2 또는 3 개 가질 수 있다. 알케닐기의 예로는, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 사이클로헥세닐 등이 있다. 알케닐기는 할로젠, 하이드록시, 알콕시 카르보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복실, 티오 및 티오알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0235]

"할로알킬" 기란 하나 이상의 할로젠 원자, 예를 들어 F, Cl, Br 또는 I에 의해 치환된, 상술한 알킬기를 의미한다.

[0236]

"아릴" 기란 적어도 하나의 카보사이클 방향족 기 또는 헤테로사이클 방향족 기를 가지는 방향족 기를 의미하는 것으로서, 이는 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 카르보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복시 또는 티오 또는 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, 티오펜, 티아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴 등이 있다.

[0237]

"하이드록실" 기란 OH기를 의미한다. 이는 본 발명의 화합물에서 T가 OR일때, R은 OH가 아닌 것으로, 당업자들에게 이해된다. 할로기는 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

[0238]

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

- [0239] 본 명세서에서 고려되는 바와 같이, 본 발명은 SARM 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 불순물 또는 결정, 또는 이들의 임의의 조합물의 용도에 관한 것이다. 일 예에 있어서, 본 발명은 SARM 화합물의 유사체의 용도에 관한 것이다. 다른 예에 있어서, 본 발명은 SARM의 유도체의 용도에 관한 것이다. 다른 예에 있어서, 본 발명은 SARM의 이성질체의 용도에 관한 것이다. 다른 예에 있어서, 본 발명은 SARM의 대사산물의 용도에 관한 것이다. 다른 예에 있어서, 본 발명은 SARM의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 SARM의 약제학적 산물의 용도에 관한 것이다. 다른 예에 있어서, 본 발명은 SARM의 수화물의 용도에 관한 것이다. 다른 예에 있어서, 본 발명은 SARM의 N-산화물의 용도에 관한 것이다. 다른 예에 있어서, 본 발명은 SARM의 프로드럭의 용도에 관한 것이다. 다른 예에 있어서, 본 발명은 SARM의 다형체의 용도에 관한 것이다. 다른 예에 있어서, 본 발명은 SARM의 결정의 용도에 관한 것이다. 다른 예에 있어서, 본 발명은 SARM의 불순물의 용도에 관한 것이다. 다른 예에 있어서, 본 발명은, 본 발명의 SARM 화합물 및/또는 그의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 불순물 또는 결정의 조합의 용도에 관한 것이다.
- [0240] 일 예에서, "이성질체"란 용어는, 이에 한정되지는 않으나, 광학(optical) 이성질체 및 유사체, 구조(structural) 이성질체 및 유사체, 배위(conformational) 이성질체 및 유사체 등을 포함한다.
- [0241] 일 예에서, 본 발명은 SARM 화합물의 다양한 광학 이성질체의 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 동질이상(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. 일 예에 있어서, 상기 SARM은 순수한 (R)-이성질체이다. 다른 예에서, 상기 SARM은 순수한 (S)-이성질체이다. 다른 예에서, 상기 SARM은 (R)-이성질체와 (S)-이성질체의 혼합물이다. 다른 예에서, 상기 SARM은 (R)-이성질체 및 (S)-이성질체를 동량으로 포함하는 라세믹 혼합물이다. 광학 활성형을 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 재결정화 기법에 의한 라세믹형의 분리, 광학 활성 출발물질로부터의 합성, 키랄 합성, 또는 키랄 정지상을 이용한 크로마토그래피 분리).
- [0242] 본 발명은 유기산 및 무기산, 예를 들어 시트르산 및 염산을 가진 아미노-치환된 화합물의 "약제학적으로 허용가능한 염"을 포함한다. 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 아미노 치환기의 N-산화물을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 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.
- [0243] 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.
- [0244] 본 발명은 또한 SARM 화합물의 대사산물을 포함한다. 일 예로, "대사산물"이란 용어는 대사 또는 대사과정에 의해 다른 물질로부터 생성된 임의의 물질을 의미한다.
- [0245] 본 발명은 또한 SARM 화합물의 약제학적 산물을 포함한다. "약제학적 산물"이란 용어는 본원에 정의된 바와 같은 약제학적 용도에 적합한 조성물(약제학적 조성물)을 의미한다.
- [0246] **본 발명의 방법에 이용하기 위한 조성물**
- [0247] 일 예로, 본 발명의 방법에 따라 투여하기 위한 SARM 및 그의 임의의 화합물은 조성물일 수 있다. 조성물은, 일부 예들에서 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0248] 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 그의 성분으로 제공할 수 있는 물질의 일부 예로는, 락토스, 글루코스 및 슈크로스 및 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 메틸 셀룰로스와 같은 셀룰로스 및 그 유도체; 분말 트라가칸트; 말트; 젤라틴; 탈크; 스테아르산 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 고정 윤활제; 땅콩 오일, 면실유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 테오브로마 오일과 같은 식물성 오일; 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 만티놀 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 알긴산; 트윈™ 유화제와 같은 유화제; 소듐 라우릴 설페이트와 같은 습윤제; 착색제; 향료; 정제화제(tableting agent);

안정화제; 항산화제; 보존제; 발열성 물질이 제거된 물(pyrogen-free water); 등장성 염수 및 포스페이트 완충액이 있다. 화합물과 함께 사용되는 약제학적으로 허용가능한 담체의 선택은 기본적으로 화합물의 투여 방식에 의해 결정된다. 대상 화합물이 주사된다면, 약제학적으로 허용가능한 바람직한 담체는, 혈액과 혼화가능한 현탁성 물질이 있는 멸균, 생리 염수이며, 이의 pH는 약 7.4로 조정된 것이다.

[0249] 대상 화합물의 바람직한 투여 방식이 경구인 경우, 일 예로, 사용되는 단위 투약 형태는 정제, 캡슐, 로젠제, 츄잉 정제 등을 포함할 수 있다. 이러한 단위 투약 형태는 원하는 화합물 또는 화합물들의 안전하고 유효한 양을 포함하며, 그 각각은 일 예로 약 0.7 또는 3.5 mg 내지 약 280 mg/70 kg이거나, 또는 다른 예로 약 0.5 또는 10 mg 내지 약 210 mg/70 kg이다. 경구 투여하기 위한 단위 투약 형태의 제조에 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체가 당업계에 잘 알려져 있다. 정제는 전형적으로, 칼슘 카보네이트, 소듐 카보네이트, 만니톨, 락토스 및 셀룰로스와 같은 불활성 희석제; 전분, 젤라틴 및 슈크로스와 같은 결합제; 전분, 알긴산 및 크로스카멜로스 및 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 탈크와 같은 윤활제로서, 통상적인 약제학적으로 혼용가능한 보강제를 포함한다. 실리콘 다이옥사이드와 같은 유동화제(glidant)를 사용하여, 분말-혼합물의 유동특징을 개선시킬 수 있다. FD&C 염료와 같은 착색제를 외양을 위해 첨가할 수 있다. 아스파르트, 사카린, 멘톨, 페퍼민트 및 과일 향료와 같은 감미료 및 향료는 츄잉 정제에 대한 사용가능한 보강제이다. 캡슐은, 전형적으로 전술한 하나 이상의 고형 희석제를 포함한다. 담체 성분의 선택은 맛, 가격 및 저장 안정성과 같은 이차적인 사항에 따라 결정되며, 이는 본 발명의 목적에서 중요하지 않으며, 당업자라면 쉽게 할 수 있을 것이다.

[0250] 경구 조성물은 액체 용액, 유제, 현탁제 등을 포함할 수 있다. 이러한 조성물의 제조에 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는 당업계에 잘 알려져 있다. 이러한 액체 경구 조성물은, 일부 예로, 원하는 화합물 또는 화합물들을 약 0.012% 내지 약 0.933%로, 또는 다른 예로 약 0.033% 내지 약 0.7%로 포함한다. 시럽, 엘릭실제, 에멀전 및 현탁제에 대한 전형적인 담체 성분으로는, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 슈크로스, 소르비톨 및 물을 포함한다. 현탁제의 경우, 전형적인 현탁화제로는, 메틸 셀룰로스, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 셀룰로스(예, Avicel™, RC-591), 트라가칸트 및 소듐 알기네이트가 있으며; 전형적인 습윤제로는 렉시틴 및 폴리에틸렌 옥사이드 소르비탄(예, 폴리소르베이트 80)이 있다. 전형적인 보존제로는 메틸 파라벤 및 소듐 벤조에이트가 있다. 경구 액체 조성물은 또한 전술한 감미료, 향료 및 착색제와 같은 성분을 하나 이상 포함할 수 있다.

[0251] 전신 전달을 수행에 유용한 다른 조성물은 설하 및 볼 투약 형태가 있다. 이러한 조성물은 슈크로스, 소르비톨 및 만니톨과 같은 1종 이상의 가용성 충전제 물질; 및 아카시아, 미세결정 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스와 같은 결합제를 포함할 수 있다. 전술한 유동화제, 윤활제, 감미료, 착색제, 항산화제 및 향료도 포함될 수 있다.

[0252] 또한, 눈 질환용 점안제, 겔 및 크림과 같은 조성물을 이용하여, 화합물을 활성이 바람직한 부위에 전달할 수 있다.

[0253] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 조성물은, 일부 예들에서 SARM을 안전하고 유효한 양으로 포함하고, 선택적으로 다른 화합물을 포함하는, 국소 비강내 투여로 의도된 수성 용액 또는 에멀전이다. 이러한 조성물은 대상 화합물을 약 0.01% 내지 약 10.0% w/v으로, 더 바람직하기로는 약 0.1 % 내지 약 2.0%로 포함할 수 있으며, 이는 비강내 경로에 의해 화합물을 전신 전달하기 위해 사용될 수 있다.

[0254] 또한, 조성물은 벤즈알코늄 클로라이드 및 티메로살 등의 보존제; 식용 소듐 및 기타 등의 킬레이트제; 포스페이트, 시트레이트 및 아세테이트와 같은 완충액; 소듐 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 글리세린, 만니톨 및 기타와 같은 등장제; 아스코르브산, 아세틸시스테인, 소듐 메타바이설포트 및 기타 등의 항산화제; 방향제; 셀룰로스 및 이의 유도체를 포함한 폴리머 등의 점성 조정제; 및 폴리비닐 알코올 및 필요에 따라, 이들 수성 조성물의 pH를 조절하기 위한 산 및 염기를 포함할 수도 있다. 또한, 조성물은 국소 마취제 또는 다른 활성제를 포함할 수 있다. 조성물은 스프레이, 미스트, 점적제 등으로 사용할 수 있다.

[0255] 그외 조성물로 건조 분말제(dry powder)를 포함한다. 조성물은 미립화(atomization) 및 흡입 투여용으로 제형화될 수 있다. 이러한 조성물은 부착된 미립화 수단이 있는 용기에 함유될 수 있다. 이러한 조성물은 클로로글루오로카본 12/11 및 12/114, 또는 다른 예로 다른 플루오로카본, 무독성 휘발물질과 같은 추진제; 물, 글리세롤 및 에탄올과 같은 용매로, 이들은 활성 성분을 용매화하거나 현탁할 필요에 따라 공용매를 포함하며; 아스코르브산, 소듐 메타바이설포트와 같은 안정화제; 세틸피리디늄 클로라이드 및 벤즈알코늄 클로라이드와 같은 보존제; 소듐 클로라이드와 같은 긴장성 조정제(tonicity adjustor); 완충제; 및 소듐 사카린과 같은 향료를 포함할 수 있다.

- [0256] 본 발명의 그외 경구 투여용 조성물은 정제, 캡슐제와 같은 고형, 및 (예컨대, 연질 젤라틴 캡슐내) 용액제, 현탁제 및 에멀전제와 같은 액체이다. 이러한 조성물은 일부 예로, 대상 화합물이 다양한 시간대에 위장관에 방출되어 원하는 작용을 연장시킬 수 있도록, 통상적인 방법으로 pH 또는 시간-의존적인 코팅제로 코팅할 수 있다. 이러한 투약 형태는, 비제한적으로, 하나 이상의 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 에틸 셀룰로스, Eudragit™ 코팅제, 왁스 및 셀락을 포함한다.
- [0257] 본 발명의 방법에 따라 이용하기 위한 화합물은 점안제로서 적합한 제형을 이용하여, 눈, 경구, 비경구에 의해 투여될 수 있다. 눈 투여를 위해, 연고 또는 점적가능한 액체를 어플리케이터 또는 점안기와 같은 당업계에 공지된 눈 전달 시스템에 의해 전달할 수 있다. 이러한 조성물은 히알루론산, 콘드로이틴 설페이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 폴리비닐 알코올과 같은 점막모방체(mucomimetics), 소르브산, EDTA 또는 벤질크로뮴 클로라이드와 같은 보존제, 및 통상적인 함량의 희석제 및/또는 담체를 포함할 수 있다. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Mack Publishing, Easton, Pa., 1980와 이후의 증쇄판을 약제학적 혼합에 정보로 참조한다.
- [0258] 당업자에게, 수많은 추가적인 투여 비히클이 자명할 것이며, 그 예로는 서방형 제형, 리포솜 제형 및 폴리머 매트릭스가 있으나 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0259] 다른 예로, 조성물은 투여용으로 제형화된 SARM을 약 0.1 또는 0.5 내지 4 mg/kg 체중의 1일 투여량으로 포함할 것이다.
- [0260] 본 발명에서 다양한 투여량 범위의 예를 고려한다. 투여량은 0.1 - 80 mg/day 범위일 수 있다. 다른 예로, 투여량은 0.1 - 50 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 0.1 - 20 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 0.1-10 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 0.1-5 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 0.5-5 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 0.5-50 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 5-80 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 35-65 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 35-65 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 20-60 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 40-60 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 45-60 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 40-60 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 60-120 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 120-240 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 40-60 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 240-400 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 45-60 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 15-25 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 5-10 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 55-65 mg/day의 범위이다. 다른 예로, 투여량은 20 mg/day이다. 다른 예로, 투여량은 40 mg/day이다. 다른 예로, 투여량은 60 mg/day이다.
- [0261] SARM을 포함하는 약제학적 조성물은 당업계에 공지된 임의 방법에 의해, 예컨대 비경구, 암근처에, 경점막, 경피, 근육내, 정맥내, 진피내, 피하, 복막내, 심실내, 두개골내, 질내 및 종양내로 투여될 수 있다.
- [0262] 일 예에서, 약제학적 조성물은 경구로 투여되며, 따라서 경구 투여에 적합한 형태, 예컨대 고체 또는 액체 조제물로 제형화된다. 적합한 경구용 고체 제형은, 정제, 캡슐제, 환제, 과립제, 펠렛 등을 포함한다. 액체의 적합한 경구 제형으로는 액제, 현탁제, 분산제, 에멀전제, 오일제 등을 포함한다. 본 발명의 일 예에서, SARM 화합물은 캡슐제로 제형화된다. 이러한 예에 따라, 본 발명의 조성물은 SARM 활성 화합물 및 불활성 담체 또는 희석제와 더불어, 경질 젤라틴 캡슐을 포함한다.
- [0263] 또한, 다른 예로, 약제학적 조성물은 액체 조제물을 정맥내, 동맥내 또는 근육내 주사하여 투여된다. 적합한 액체 제형은 액제, 현탁제, 분산제, 에멀전제, 오일제 등을 포함한다. 일 예로, 약제학적 조성물은 정맥내로 투여되며, 따라서 정맥내 투여에 적합한 형태로 제형화된다. 다른 예로, 약제학적 조성물은 동맥내로 투여되며, 따라서 동맥내 투여에 적합한 형태로 제형화된다. 다른 예로, 약제학적 조성물은 근육내로 투여되며, 따라서, 근육내 투여에 적합한 형태로 제형화된다.
- [0264] 또한, 다른 예에 있어서, 약제학적 조성물은 신체 표면에 국소 투여되며, 따라서 국소 투여에 적합한 형태로 제형화된다. 적합한 국소 투여용 제형은 젤제, 연고제, 크림제, 로션제, 점적제 등을 포함한다. 국소 투여시, SARM 제제 또는 이의 생리적으로 허용되는 유도체들, 예컨대 염, 에스테르, N-산화물 등은, 생리학적으로 허용되는 희석제와 함께, 약제학적 담체의 함유 유무에 따라, 액제, 현탁제 또는 에멀전제로 제조된다.
- [0265] 또한, 다른 예에 있어서, 약제학적 조성물은 좌제로, 예컨대 직장 좌제 또는 요도 좌제로 투여된다. 또한, 다른 예에 있어서, 약제학적 조성물은 펠렛의 피하 이식으로 투여된다. 또 다른 예에서, 상기 펠렛은 SARM 제제

의 조절된 방출이 장기간 이루어지도록 한다.

- [0266] 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) 형태로 전달될 수 있다.
- [0267] 또한, 조성물은 결합제(예, 아카시아, 옥수수 전분, 젤라틴, 카르보머, 에틸 셀룰로스, 구아르 검, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 포비돈), 분해제(예, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산, 실리콘 다이옥사이드, 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, 가용화제(예, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리세롤), 항산화제(예, 아스코르빈산, 소듐 메타비설피트, 부틸화된 하이드록시아니솔), 안정화제(예, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 점증제(예, 카르보머, 콜로이드 실리콘 다이옥사이드, 에틸 셀룰로스, 구아르 검), 감미료(예, 아스파르탐, 시트르산), 보존제(예, 티메로살, 벤질 알코올, 파라벤), 윤활제(예, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트), 유동-보조제(예, 콜로이드 실리콘 다이옥사이드), 가소제(예, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트), 유화제(예, 카르보머, 하이드록시프로필 셀룰로스, 소듐 라우릴 설페이트), 폴리머 코팅제(예, 폴록사머, 폴록사민), 코팅제 및 필름 형성제(예, 에틸 셀룰로스, 아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트) 및/또는 보강제를 더욱 포함할 수 있다.
- [0268] 일 예에서, 본원에서 제공되는 약제학적 조성물은 조절된 방출 조성물, 즉 SARM 조성물이 투여 후 장기간에 걸쳐 방출되는 형태이다. 조절된 또는 서방형 방출 조성물은 친유성 디포트(예, 지방산, 왁스, 오일)내 제형을 포함한다. 다른 예로서, 상기 조성물은 즉각적 방출 조성물, 예컨대 투여 후 바로 SARM 화합물이 방출되는 형태의 조성물이다.
- [0269] 또 다른 예로, 조절된 방출 시스템 형태로 전달되는 약제학적 조성물은 정맥내 주입, 이식가능한 삼투 펌프, 경피 패치, 리포솜 또는 기타 투여 모드용으로 제형화될 수 있다. 일 예에서, 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)). 다른 예로, 폴리머 물질을 사용할 수 있다. 또다른 예로, 조절된 방출 시스템은 치료 표적, 즉 뇌에 근접하여 배치할 수 있으며, 따라서 단지 소량의 전신 투여량이 필요할 수 있다(예, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984) 참조). 그외 조절된 방출 시스템은 Langer에 의한 논문에서 논의되어 있다(Science 249:1527-1533(1990)).
- [0270] 또한, 조성물은 폴리아세트산, 폴리글리콜산, 하이드로겔 등 또는 리포솜, 마이크로유체, 마이셀, 단층(unilamellar) 비히클, 다층 비히클, 적혈구 코스트(ghost) 또는 스페로플라스트(spheroplast)와 같은 폴리성 화합물로 구성된 미립자 조제물내에 또는 상에 활성 성분의 병합을 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 물리적 상태, 용해성, 안정성, 생체내 방출율 및 생체내 소거율에 영향을 미칠 것이다.
- [0271] 또한, 본 발명은 폴리머(예, 폴록사머 또는 폴록사민)로 코팅된 미립자 조성물, 및 조직 특이적 수용체, 리간드 또는 항원에 대한 항체에 커플링되거나, 또는 조직 특이적인 수용체의 리간드에 커플링된, 화합물을 포함한다.
- [0272] 또한, 본 발명은 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 공중합체, 카복시메틸 셀룰로스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리프롤린 등의 수용성 폴리머의 공유결합에 의해 변형된 화합물을 포함한다. 상기 변형된 화합물은 상응하는 비변형된 화합물 보다 정맥내 주사 후 혈액 중 반감기가 상당히 긴 것으로 알려져 있다(Abuchowski et al., 1981; Newmark et al., 1982; and Katre et al., 1987). 이러한 변형은, 또한 화합물의 수용액 내 용해도를 증가시키고, 응집을 제거하고, 화합물의 물리적 화학적 안정성을 증진시키며, 화합물의 면역원성 및 반응성을 크게 감소시킬 것이다. 그 결과, 바람직한 생체내 생물학적 활성은, 비변형된 화합물에 비해, 그러한 폴리머-화합물 어브덕트(abduct)를 보다 덜 빈번하게 또는 보다 낮은 투여량으로 투여함으로써, 달성할 수 있다.
- [0273] 예컨대 혼합, 과립화 또는 정제 형성 공정에 의한 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물의 제조는 당업계에 잘 공지되어 있다. 활성 치료 성분은 흔히 약제학적으로 허용되고 활성 성분과 혼화가능한 부형제와 혼합된다. 경구 투여를 위해, SARM 제제, 또는 염, 에스테르, N-산화물 등과 같은 이의 생리학적으로 허용되는 유도체를,

비히클, 안정화제 또는 불활성 희석제와 같이, 이러한 목적에 통상 사용되는 첨가제와 혼합하며, 통상적인 방법에 의하여 정제, 코팅된 정제, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 수성, 알코올성 또는 유성 용액과 같은 적합한 투여 형태로 전환시킨다. 비경구 투여용으로, SARM 제제나, 또는 염, 에스테르, N-산화물 등과 같이, 생리학적으로 허용되는 유도체는, 필요에 따라 상기 목적에 적합한 통상적인 물질, 예컨대, 가용화제 또는 기타 물질과 함께 용액, 현탁액 또는 에멀전으로 유액으로 전환시킨다.

[0274] 활성 성분은 중화된 약제학적으로 허용가능한 염 형태로 조성물로 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. 또한, 자유 카르복실기로부터 형성된 염도, 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.

[0275] 약제로 사용하기 위해, SARM의 염은 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 그러나, 그외 염도 본 발명에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 제조에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용가능한 염은, 예컨대 본 발명의 화합물의 용액을 염산, 황산, 메탄술포산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 옥살산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산과 같은 약제학적으로 허용가능한 산 용액과 혼합하여 제조할 수 있는, 산 부가 염을 포함한다.

[0276] SARM의 특징

[0277] SARM은 본원에 언급된 질병 및/또는 장애 및/또는 상채를 예방 및 치료하는데 유용하며, 일부 예로, 안드로겐 수용체 작용제(AR 작용제), 부분 작용제, 또는 안드로겐 수용체 길항제(AR 길항제)로 분류할 수 있다.

[0278] 수용체 작용제는 수용체에 결합하여 수용체를 활성화시키는 물질이다. 수용체 부분 작용제는 수용체에 결합하여 수용체를 일부 활성화시키는 물질이다. 수용체 길항제는 수용체에 결합하여 수용체를 불활성화시키는 물질이다. 본 발명의 방법에 사용하기 위한 SARM 조직 선택적 작용을 하며, 하나의 물질은 SARM이 발견되는 조직에 따라 작용제, 부분 작용제 및/또는 길항제일 수 있다. 예컨대, SARM 화합물은 근육 조직을 자극하여 동화 활성을 보일 수 있으며, 또는 전립선에서 안드로겐 수용체를 통한 시그널링을 방지하여, 항-안드로겐 활성을 저해할 수도 있다. 일 예로, 본 발명의 방법에 사용가능한 SARM은 작용제이다. 다른 예로, SARM은 AR 길항제이며, 따라서 AR에 결합하여 불활성화시키는데 이용가능하다. 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 유지하거나/유지하고 자극하는 SARM 화합물의 능력을 모니터링함으로써 측정할 수 있다. AR 길항제 활성은 SARM 화합물의 AR 함유 조직의 성장을 억제하는 능력을 모니터링함으로써 측정할 수 있다.

[0279] 다른 예에서, 본 발명의 SARM 화합물은 부분 AR 작용제/길항제로 구분할 수 있다. 일 예로, SARM은 어떤 조직에서는 AR 작용제로, AR-반응성 유전자의 전사(예를 들어, 근육 동화 효과)를 촉진시키지만, 동시에 다른 조직에서는 이들 화합물은 테스토스테론/DHT의 AR 결합에 대한 경쟁적인 저해제로서 제공되어, 선택적인 안드로겐 결합성을 방지함으로써 항-안드로겐 활성을 보인다.

[0280] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 SARM 화합물은 안드로겐 수용체에 가역적으로 또는 비가역적으로 결합한다. 일 예에서, SARM 화합물은 안드로겐 수용체에 가역적으로 결합한다. 다른 예로, SARM 화합물은 안드로겐 수용체에 비가역적으로 결합한다. 본 발명의 화합물은 안드로겐 수용체의 알킬화(즉, 공유결합 형성)를 허용하는 작용기(친화성 라벨)를 함유할 수도 있다. 따라서, 이 경우, 화합물은 수용체에 비가역적으로 결합하고, 따라서 내인성 리간드인 DHT 및 테스토스테론과 같은 스테로이드에 의해 대체될 수 없다.

[0281] 일 예에서, 본 발명의 방법은 단독 활성 성분으로서 SARM 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 그러나, 본 발명은 또한 SARM 화합물은 본원에 언급된 바와 같이 1종 이상의 치료제와 함께 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법도 포함한다. 이러한 치료제로는, 일부 예로, LHRH 유사체, 가역적 항-안드로겐, 항-에스트로겐, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 항암제, 5-알파 리덕테이즈 저해제, 아로마테이즈 저해제, 프로게스틴, 그외 선택적인 안드로겐 수용체 조절제(SARM), 테스토스테론, 동화 스테로이드(anabolic steroid), 성장 호르몬 또는 그외 핵 호르몬 수용체를 통하여 작용하는 제제, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0282] 따라서, 일 예로, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절제 화합물을 LHRH 유사체와 조합하여 포함하는 조성물의 용도를 제공한다. 다른 예로, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절제 화합물을 가역적 항-안드로겐과 조합하여 포함하는 조성물의 용도를 제공한다. 다른 예로, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절제 화합물을

항-에스트로겐과 조합하여 포함하는 조성물의 용도를 제공한다. 다른 예로, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절제 화합물을 SERM과 조합하여 포함하는 조성물의 용도를 제공한다. 다른 예로, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절제 화합물을 항암제와 조합하여 포함하는 조성물의 용도를 제공한다. 다른 예로, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절제 화합물을 5-알파 리덕테이즈 저해제와 조합하여 포함하는 조성물의 용도를 제공한다. 다른 예로, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절제 화합물을 아로마타이즈 저해제와 조합하여 포함하는 조성물의 용도를 제공한다. 다른 예로, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절제 화합물을 프로게스틴과 조합하여 포함하는 조성물의 용도를 제공한다. 다른 예로, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절제 화합물을 다른 SARM과 조합하여 포함하는 조성물의 용도를 제공한다. 다른 예로, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절제 화합물을 테스토스테론과 조합하여 포함하는 조성물의 용도를 제공한다. 다른 예로, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절제 화합물을 동화 스테로이드와 조합하여 포함하는 조성물의 용도를 제공한다. 다른 예로, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절제 화합물을 성장 호르몬과 조합하여 포함하는 조성물의 용도를 제공한다. 다른 예로, 본 발명은 선택적 안드로겐 수용체 조절제 화합물을 그외 핵 호르몬 수용체를 통해 작용하는 제제와 조합하여 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[0283] **선택적 안드로겐 모듈레이트 화합물의 활성**

[0284] **신장 질환 및 관련 상태**

[0285] 일 예에서, 본 발명은 개체에게 선택적 안드로겐 수용체 조절제(SARM) 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 불순물, 결정 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 신장 질환 또는 장애를 앓고 있는 개체 또는 소인이 있는 개체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0286] 다른 예로, 본 발명은 개체에게 선택적 안드로겐 수용체 조절제(SARM) 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 불순물 또는 결정, 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 신장 질환 또는 장애를 예방하는 방법을 제공한다.

[0287] 다른 예로, 본 발명은 개체에게 선택적 안드로겐 수용체 조절제(SARM) 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 불순물 또는 결정, 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 신장 질환 또는 장애와 관련된 증상의 발생을 치료, 예방, 억제, 저해 또는 감소시키는 방법을 제공한다.

[0288] 일 예로, 신장 질환 또는 장애는, 급성이거나 또는 다른 예로 만성이다. 일 예에서, 치료가 유용할 수 있는 신장 질환 또는 장애의 임상적인 징후는, 뇨 원주(urinary cast), GFR 측정 또는 그외 신장 기능 마커를 포함한다.

[0289] 일 예에서, 본 발명의 방법은 신장 질환 또는 장애에 대한 소인이 있는 개체에 유용하다. 일 예로, 개체에 대한 표현 "신장 질환 또는 장애에 대한 소인이 있는"은, 표현 "위험성이 있는 개체"와 동의어이며, 급성 또는 만성 신부전 위험성이 있는 개체, 또는 개체가 기능성 네프론 단위의 점차적인 감소와 관련된 신장 기능의 점진적인 감소를 겪을 것으로 예상된다면 신장 이식 요법이 필요할 위험성이 있는 개체를 포함한다. 특정 개체가 위험성이 있는지는, 해당 의학 또는 수의학 분야이 당업자가 통상적으로 행할 수 있는 결정이다.

[0290] 만성 신부전 위험성이 있는 개체, 예컨대 신장 이식술이 필요한 위험성이 있는 개체는, 만성 신부전, 말기 신장 질환, 만성 당뇨병성 신장병, 고혈압 신경화증, 만성 사구체 신염, 유전성 신염, 및/또는 신장 이형성증을 의미하는 생검을 가진 개체; 사구체 이상 비대증, 세뇨관 비대증, 만성 사구체경화증, 및/또는 만성 세뇨관 간질성 경화증을 앓고 있는 개체; 초음파, MRI, CAT 스캔 또는 그외 비침습적인 검사로 신장 섬유증이 보이는 개체; 요 침사(urinary sediment)에 이례적인 수치의 다양한 물질 종이 있는 개체; 개체에 대한 예상 GFR에 비해 GFR가 만성적으로 약 50% 미만, 더 구체적으로는 약 40%, 30% 또는 20% 미만인, 개체; 체중이 적어도 약 50 kg이고, GFR이 만성적으로 약 50 ml/min 미만, 또는 약 40 ml/min, 30 ml/min 약 20 ml/min 미만인, 남성; 체중이 약 40 kg 이상이고 GFR이 만성적으로 약 40 ml/min 미만, 또는 약 30 ml/min, 20 ml/min 약 10 ml/min 미만인, 여성; 기능성 네프론 단위가 건강한 유사 개체의 기능적 네프론 단위의 수에 약 50% 미만, 또는 약 40%, 30% 또는 20% 미만인 개체; 신장이 하나인 개체; 또는 신장 이식술을 받은 개체가 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0291] 본 발명의 방법은 지시된 치료가 필요한 모든 포유류 개체에게서 이용할 수 있다. 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 포유류 개체로는, 인간 또는 환자가 있으나, 이로 한정되는 것은 아니다.

- [0292] 또한, 본 발명은 인간 반려자로서 유지되는 가금(예, 개, 고양이, 말), 상업적 가치가 상당한 가금(예, 젓소, 육우, 스포츠용 동물), 과학적 가치가 상당한 가금(예, 멸종 위기 종의 포획 표본 또는 감금되어 있지 않은 표본), 또는 다른 가치가 있는 가금의 치료에, 사용할 수 있다.
- [0293] 의학 또는 수의학 분야의 당업자는 본 발명의 치료/예방 방법에 필요한 개체를 인지하도록 훈련되어 있다. 특히, 본원에 개시된 내용과 그외 치료 방법에 대한 임상 및 비임상 실험 뿐만 아니라 축적된 경험으로, 해당 개체가 본 발명의 방법에 의해 치료하기 위한 상태, 질환 또는 장애의 위험성, 예컨대 말기 신장 질환과 같은 만성 신장 질환, 또는 신장 이식술 등이 필요한 수준의 위험성이 있는지, 그리고 본 발명에 따른 치료를 포함하여 임의 특정 치료가 개체에게 필요한 사항에 가장 잘 부합하는지에 대한 결정을 숙련된 실무자가 내릴 수 있을 것으로 예상된다.
- [0294] 일 예에서, 포유류 개체가 만일 점차적인 기능성 네프론 단위 감소와 관련된 신장 기능의 점차적인 감소를 유도하는 증상을 앓고 있는 것으로 이미 진단되었거나, 또는 상기 증상을 앓고 있는 것으로 보인다면, 상기 개체는 만성 신부전 위험성, 또는 신장 이식이 필요한 수준의 위험성이 있는 것으로 볼 수 있다. 이러한 증상으로는, 만성 신부전, 말기 신장 질환, 만성 당뇨병성 신장 질환, 고혈압 신경화증, 만성 사구체 신염, 유전성 신염, 신장 이형성증 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 이들과, 당업계에 공지된 그외 질환 및 상태는, 전형적으로 기능성 네프론의 점진적인 감소 및 만성 신부전의 개시로 이어진다.
- [0295] 흔히, 의학 또는 수의학 분야의 당업자는 신장 생검 샘플을 검경하여, 예측, 진단 또는 치료 결정에 기초로 할 수 있다. 이러한 생검은 신장 장애를 진단하는데 유용한 많은 정보를 제공해 주지만, 시술의 침습성과 아마 건강하지 않은 신장에 대한 추가적인 외상으로 인해, 모든 개체에게 적합한 것은 아닐 수 있다. 그럼에도 불구하고, 만성 신부전 또는 신장 이식술이 필요한 수준의 위험성이 있는 개체는, 사구체 이상 비대증, 세뇨관 이상 비대증, 사구체경화증, 세뇨관 간질성 경화증 등의 신장 생검으로부터의 조직 징후에 의해 인지할 수 있다.
- [0296] 신장 형태를 조사하기 위한 덜 침습적인 기법으로는 MRI, CAT 및 초음파 스캔이 있다. 또한, 조영제 또는 영상 화제(예, 방사성 염료)를 사용하는 스캐닝 기법을 사용할 수 있지만, 일부는 특히 신장 조직 및 구조에 유독하므로, 만성 신부전 위험이 있는 개체에서의 이의 사용은 경솔할 수 있다. 이러한 비침습적인 스캐닝 기법을 이용하여, 만성 신부전 또는 신장 이식이 필요한 수준의 위험성을 가진 개체를 확인하는, 신장 섬유증 또는 경화증, 국소 신장 괴사, 신장 낭종 및 신장 전체 비대증(renal gross hypertrophy)과 같은 상태를 검출할 수 있다.
- [0297] 예측, 진단 및/또는 치료는 일 예로 신장 기능의 임상적인 표시를 토대로 할 수 있다. 이러한 표시가 요침사에서 이례적인 수치의 "다양한" 또는 "신부전" 종류로 존재하며, 이는 세뇨관 비대증을 나타내며, 만성 신부전의 전형이 되는 대상성 신장 비대증(compensatory renal hypertrophy)으로 제시된다. 다른 신장 기능의 표시는, 사구체 유속(GFR: glomerular flow rate)으로, 이는 특정 마커의 소거율을 정량함으로써 직접 측정하거나 또는 비간접 측정으로 추론할 수 있다.
- [0298] 중요한 점은 본 발명의 치료 방법을 GFR의 임의 특정 측정값을 보이는 개체, 또는 신장 기능의 다른 특정 마커를 보이는 개체로 제한할 필요가 없다는 것이다.
- [0299] 일 예에서, 신장병 환자, 특히 말기 신장 질환(ESRD) 남성 환자는, 성선부전증을 앓고 있으며, 일부는 중간 내지 심각한 정도의 단백질 에너지 실조(PEM)를 보이며, 필수 EPO 투여량은 증가되며, QOL 수치는 감소하고, 사망율은 증가되게 된다. 많은 경우에는 피로, 식욕부진, 근무력증 등의 성선부전증과 관련된 다른 증상을 보인다. 일부 예들에서, 본 발명의 치료 방법은 개체를 신장 질환 또는 장애가 되게 하는, 성선부전증과 관련된 증상의 치료에 유용하다.
- [0300] 일 예에서, 본 발명의 방법을 통한 치료를 필요로 하는 개체는, 당뇨병성 신장병을 가진 개체이다. 당뇨병성 신장병은 초기에, 전형적으로는 당뇨병의 임상적인 진단이 이루어지기 전에 발생하는 당뇨병 합병증이다. 신장병의 가장 초기의 임상적인 증거는 노내 비정상적인 수준으로 낮은(>30 mg/day 또는 20 µg/min) 알부민의 출현(미세단백뇨)와, 10-15년에 걸쳐 진행되는 이후의 단백뇨(>300 mg/24 h 또는 200 µg/min)이다. 1형 당뇨병 환자의 경우, 당뇨병성 고혈압은 전형적으로 환자에서 미세단백뇨가 발생하는 시기쯤에 초기에 나타나기 시작한다. 일단 명백한 신장병이 발생되면, 사구체 여과율(GFR)이 수년일 수도 있는 시간 경과에 따라 낮아져, 당뇨병 개체에서 말기 신장 질환(ESRD)이 된다.
- [0301] 일 예에서, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 예방 뿐만 아니라 장애 경감 치료를 의미한다. 일 예에서, 용어 "감소시키는", "억제하는" 또는 "저해하는"은 완화, 지연 또는 감소를 의미하며, 질환 또는 장애와 관련된 증상, 마커 뿐만 아니라 상기 질환 또는 장애의 근본 원인을 의미할 수 있다.

- [0302] 일 예에서, 용어 "투여하는"은 개체를 본 발명의 SARM 화합물과 접촉시키는 것을 의미하며, 이는 시험관내, 즉 테스트 튜브 또는 생체내, 즉 생물, 예컨대 인간의 세포 또는 조직에서, 또는 이식하기 전에 처리된 세포의 세포의 이식 측면에서 생체외로 달성될 수 있다. 일 예에서, 본 발명은 당업자들에게 자명한 바와 같이, 본 발명의 화합물을 모든 경로를 통해 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0303] 본 발명의 일 예로, 신장 질환 또는 장애의 예방, 완화, 저해, 처리 또는 지연하기 위한 치료 방법은, SARM 뿐만 아니라 다른 화합물의 투여를 포함할 수 있다. 일 예에서, 상기 추가적인 화합물은 개발중이 다른 원인 인자와 관련될 수 있으며, 다른 예로 신장 질환 또는 장애에 대한 소인과 관련될 수 있다. 예컨대, 일 예에서, 신장 질환 또는 장애 또는 전조를 앓을 위험성이 있는 당뇨병의 치료로, SARM과 더불어, 티아졸리딘디온(thiazolidinedione), 또는 트로글리타존(Troglitazone), 로시글리타존(Rosiglitazone) 및 피오글리타존(Pioglitazone)과 같은 "글리타존" 당뇨병 약제를 유효량으로 처리할 수 있다.
- [0304] 다른 예로, 그외 항-당뇨병 제제를 SARM과 조합하여 투여할 수 있다. 그러한 항-당뇨병 제제로는, 구아나이드(예, 메트포민), 글루시테이즈 저해제(예, 아카르보스), 인슐린(인슐린 분비제 또는 인슐린 감수제를 포함함), 메글리타나이드(예, 레파글리나이드), 설프닐유레아(예, 글리메피라이드, 글리부라이드 및 글리피자이드), 비구아나이드/글리부라이드 조합(예, Glucovance[®]), 티아졸리딘디온(예, 트로글리타존, 로지글리타존 및 피오글리타존), PPAR-알파 작용제, PPAR-감마 작용제, PPAR 알파/감마 이중 작용제, SGLT2 저해제, 글리코젠 인산화효소 저해제, 2000년 3월 6일에 출원된 미국 출원번호 09/519,079에 개시된 것과 같은 지방산 결합 단백질의 저해제(aP2), 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-1) 및 WO 0168603에 개시된 것과 같은 다이펩티딜 펩티데이즈IV(DPP4) 저해제를 포함할 수 있다.
- [0305] 병용 요법은 일 예로 개체에 단일 조성물로 공동-투여할 수 있으며, 또한 다른 예로, 화합물은 시간, 경로, 조성물 등으로 개별적으로 투여하여, 본 발명의 임의 치료 방법에 있어 각 해당 화합물의 투여를 다양화할 수 있다.
- [0306] 그러한 다른 치료제로는, 예컨대 회장 담즙 트랜스포터 활성화에 대한 하나 이상의 저해제("IBAT 저해제") 또는 콜레스테롤 에스테르 수송 단백질 활성화의 저해제("CETP 저해제"), 피브레이트(fibrate), 디작신(digoxin), 칼슘 채널 차단제, 엔도텔린 길항제, 마이크로솜의 트리글리세라이드 수송 단백질의 저해제, 콜레스테롤 흡수 길항제, 식물 스테롤, 담즙산 격리제, 혈관 확장제, 아드레날린성 차단제, 아드레날린성 자극제, 및/또는 HMG-CoA 리덕테이즈 활성화의 저해제를 포함할 수 있다. 또한, 다른 치료제로, 예컨대 스테로이드, 사이클로옥시게네이즈-2 저해제, 질병-변형성 항-류마티스 제제("DMARDs"), 면역억제제, 비스테로이드성 항-염증제("NSAIDs"), 5-리포옥시게네이즈 저해제, LTB₄ 길항제 및 LTA₄ 하이드롤레이즈 저해제와 같은 하나 이상의 통상적인 항-염증제를 포함할 수 있다.
- [0307] 일 예로, 신장 질환 또는 장애를 앓고 있는 개체 또는 소인이 있는 개체를 치료하는 유용한 본 발명의 방법이 있어, 에리트로포이에틴이 SARM과 함께 투여된다.
- [0308] 일 예로, 본 발명의 방법에 따라 사용되는 에리트로포이에틴은 천연 재료(예, 뇨 에리트로포이에틴, 미국 특허 3,865,801 참조)로부터 수득하거나, 또는 예컨대 미국 특허 5,441,868, 5,547,933, 5,618,698 및 5,621,080에 개시된 바와 같이 재조합으로 생산된 단백질 및 이의 유사체, 뿐만 아니라 유럽 특허 공개공보 EP 668351에 개시된 것과 같은 당화가 증가되었거나/증가되고 아미노산 서열에 변화가 있는 인간 에리트로포이에틴 유사체 및 국제 특허 공개공보 WO 91/05867에 개시된 1-14 시알산 기 및 아미노산 서열에 변화가 있는 과당화된 유사체이다.
- [0309] 또한, 예컨대 다르베포이에틴(암젠사, 또한 아라네스(Aranesp) 및 신규한 조혈 자극 단백질(NESP)이라고도 함) 등의 에리트로포이에틴 유사 폴리펩티드도 본 발명에 고려된다. 본 발명의 방법에 이용함에 있어서 다르베포이에틴의 투여는 1주일에 1회 약 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 의 피하 또는 정맥 투여이다.
- [0310] 에리트로포이에틴 혈청 농도는 정상적으로는 약 5-50 mU/ml이지만, 만성 신부전이나 빈혈을 수반한 다른 증상을 앓고 있는 환자에서의 에리트로포이에틴은 훨씬 낮으며, 치료는 혈중 농도를 일 예로 약 1-100 mU/ml로 상승 및 유지하기 위한 시도를 포함한다. 이러한 혈장 농도는 1일 1회 내지 수차례의 투여량 투여를 통해 이를 수 있다.
- [0311] 고혈압은 신장 질환의 다른 동반 인자이다. 일부 예들에서, 신장 질환의 치료는 SARM와 고혈압을 치료하는 제제의 병행 치료를 포함할 수 있다.

- [0312] SARM과 조합하여 사용하기 위한 적합한 항-고혈압제의 예로는, 베타 아드레날린성 차단제, 칼슘 채널 차단제(L-형 및 T-형; 예, 딜티아젠펜(diltiazem), 베라파밀(verapamil), 니페디핀(nifedipine), 암로디핀(amlodipine) 및 마이베프라딜(mybefradil)), 이뇨제(예, 클로로티아자이드(chlorothiazide), 하이드로클로로티아자이드(hydrochlorothiazide), 플루메티아자이드(flumethiazide), 하이드로플루메티아자이드(hydroflumethiazide), 벤드로플루메티아자이드(bendroflumethiazide), 메틸클로로티아자이드(methylchlorothiazide), 트리클로로메티아자이드(trichloromethiazide), 폴리티아자이드(polythiazide), 벤즈티아자이드(benzthiazide), 에타크린산(ethacrynic acid), 트리크리나펜(tricrynafen), 클로르탈리돈(chlorthalidone), 플루로세마이드(furosemide), 무솔리민(musolimine), 부메타나이드(bumetanide), 트리아트레넨(triamtrenene), 아밀로라이드(amiloride), 스피로노락톤(spironolactone)), 레닌 저해제, ACE 저해제(예, 캡토프릴(captopril), 조페노프릴(zofenopril), 포시노프릴(fosinopril), 에날라프릴(enalapril), 세라노프릴(ceranopril), 실라조프릴(cilazopril), 델라프릴(delapril), 펜토프릴(pentopril), 퀴나프릴(quinapril), 라미프릴(ramipril), 리시노프릴(lisinopril)), AT-1 수용체 길항제(예, 로사르탄(losartan), 이르베사탄(irbesartan), 발사르탄(valsartan)), ET 수용체 길항제(예, 시탁센탄(sitaxsentan), 아트르센탄(atrsentan) 및 미국 특허 5,612,359 및 6,043,265에 기재된 화합물), 듀얼 ET/AII 길항제(예, WO 00/01389에 개시된 화합물), 중성 엔도펩티데이즈(NEP) 저해제, 바소펜시데이즈 저해제(이중 NEP-ACE 저해제)(예, 오마파트릴라트(omapatrilat) 및 게모파트릴라트(gemopatrilat)), 및 나트레이트를 포함한다.
- [0313] 그외 혼합 인자로는, 당업자들에게 자명한 바와 같이 고콜레스테롤혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 혈전증 등이 있다. 일 예에서, 본 발명의 방법은 이들 인자를 해결하기 위한 제제와 조합하여, 뿐만 아니라 단독으로 또는 본원에 언급된 바와 같이 다른 제제와 조합하여, 하나 이상의 SARM의 투여를 포함한다.
- [0314] SARM과 조합하여 사용하기에 적합한 항-혈소판제의 예로는, GPIIb/IIIa 차단제(예, 아브식시맵(abciximab), 에프티피바티드(eptifibatide), 티로피반(tirofiban)), P2Y₁₂ 길항제(예, 클로피도그렐(clopidogrel), 티클로피딘(ticlopidine), CS-747), 트롬복산 수용체 길항제(예, 이페트로반(ifetroban)), 아스피린 및 아스피린 첨가 또는 무첨가 PDE-III 저해제(예, 다이피리다몰(dipyridamole))이 있다. SARM과 조합하여 사용하기에 적합한 심배당체(cardiac glycoside)의 예로는, 디지탈리스(digitalis) 및 와베인(ouabain)이 있다. SARM과 조합하여 사용하기에 적합한 콜레스테롤/지질 강하제의 예로는, HMG-CoA 리덕테이즈 저해제(예, 프라바스타틴(pravastatin), 로바스타틴(lovastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 심바스타틴(simvastatin), NK-104(별칭, 이타바스타틴(itavastatin) 또는 니스바스타틴(nisvastatin) 또는 니스바스타틴(nisbastatin)) 및 ZD-4522(별칭, 로수바스타틴(rosuvastatin) 또는 아타바스타틴(atavastatin) 또는 비사스타틴(visastatin))), 스쿠알렌 신테타제 저해제, 피브레이트, 담즙산 격리제, ACAT 저해제, MTP 저해제, 리포옥시게네이즈 저해제, 콜레스테롤 흡수 저해제 및 콜레스테롤 에스테르 수송 단백질 저해제(예, CP-529414)가 있다.
- [0315] 동물 모델을 사용하여 본 발명에서 제시된 치료 방법에 대한 요법을 평가할 수 있다. 예로, 신장 적출에 의해 신장 무게 감소(RMR: renal mass reduction)가 진행 중인 랫으로부터, 사구체 경화증, 혈관사이질 팽창(mesangial expansion) 및 증식, 및 세뇨관-간질성 변화(tubulo-interstitial change)의 정도를, 사용한 화합물, 투여량 또는 이들의 조합의 측면에서, 치료 요법의 함수로서 평가할 수 있다.
- [0316] **쇠약 또는 약액질 및 SARM 처리**
- [0317] 다른 예로, 본 발명은 개체에게 선택적 안드로젠 수용체 조절제(SARM) 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 불순물, 결정 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 약액질 또는 비자발적 체중 감소와 관련된 증상을 치료, 예방, 저해, 감소, 억제 또는 완화하는 방법을 제공한다.
- [0318] 다른 예로, 본 발명은 개체에게 선택적 안드로젠 수용체 조절제(SARM) 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 불순물, 결정 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 신장 질환 또는 장애를 앓고 있는 개체에서 근쇠약(muscle wasting)을 치료, 예방, 저해, 감소, 또는 억제하는 방법을 제공한다.
- [0319] 다른 예로, 본 발명은 개체에게 선택적 안드로젠 수용체 조절제(SARM) 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 불순물, 결정 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 신장 질환 또는 장애를 앓고 있는 개체에서 단백질 이화작용을 치료, 예방, 저해, 감소, 또는 억제하는 방법을 제공한다.

- [0320] 본원에서 고려된 바와 같이, 본 발명의 SARM 화합물은 본원에 언급된 바와 같이 치료 증상과 관련된, 근쇠약의 발병을 치료, 예방, 억제, 저해 또는 감소시키는 방법에 유용하다.
- [0321] 본래의 안드로겐 수용체(AR) 시그널링 경로는 무엇보다도 골격근의 적절한 발생에 결정적이다. 또한, 무손상 AR-시그널링 경로는 제지방량, 근력 및 근육 단백질 합성을 증가시키며, 이의 증가는 본 발명의 방법에 따라 본원에 언급된 상태, 질병 또는 장애와 관련된 증상 치료에 유용하다.
- [0322] 쇠약 상태 또는 장애는 적어도 부분적으로 비정상적인 점진적 체중, 장기 또는 조직 무게 감소가 특징인 상태 또는 장애로서 본원에서 정의된다. 쇠약 상태는 예컨대 암과 같은 병리 결과로 발생할 수 있으며, 또는 예컨대 장기간의 침상 요양으로 인해 일어날 수 있는 무사용으로 인한 건강 악화, 또는 사지가 깁스와 같이 고정되었을 때, 또는 당뇨병에서 발생할 수 있는 예컨대 절단 및 당업자들에게 자명한 그외 상태 등의 다발성 상해 발생으로 인한 것일 수 있다. 또한, 쇠약 상태는 노화 관련될 것일 수 있다. 쇠약 상태에서 발생하는 체중 감소는 총 체중 감소, 또는 조직 단백질 감소로 인한 골 또는 근육량 감소와 같은 장기 무게 감소를 특징으로 할 수 있다.
- [0323] 일 예에서, 용어 "근육 쇠약(muscle wasting)" 또는 "근쇠약(muscular wasting)"은 골격근, 운동을 통제하는 심장을 통제하는 수의근, 심장근 및 평활근을 포함하여 근육량의 점진적인 감소 및/또는 근육의 점진적인 약화 및 퇴행을 의미한다. 일 예에서, 근육 쇠약 상태 또는 장애는 만성 근육 쇠약 상태 또는 장애이다. "만성 근육 쇠약"은 본원에서 만성(즉, 장기간 지속되는) 점진적인 근육량 감소 및/또는 근육의 만성적인 점진적 약화 및 퇴행으로 설명된다.
- [0324] 근육 쇠약 기간동안 발생하는 근육량 감소는 근육 단백질 이화 작용에 의한 근육 단백질의 파괴 또는 분해를 특징으로 할 수 있다. 단백질 이화 작용은, 현저한 높은 단백질 분해율, 현저하게 낮은 단백질 합성율, 또는 이들의 조합으로 인해, 이루어진다. 단백질 이화작용 또는 결핍은, 높은 수준의 단백질 분해 또는 낮은 수준의 단백질 합성에 의해 초래되었던지 간에, 근육량 감소 및 근육 쇠약이 된다. 용어 "이화작용"은 당업계에 일반적으론 공지된 수단, 특히 에너지 연소 형태의 대사를 포함한다.
- [0325] 근육 쇠약은 예컨대 말기 신부전과 같은 본 발명의 방법을 통해 치료하기 위한 장애를 포함하여, 병적 상태, 질환, 상태 또는 장애의 결과로서 발생할 수 있다.
- [0326] 약액질은 질병으로 인한 또는 질병의 부작용으로서의 쇠약 및 체중 감소이다. 질환이나 상해, 또는 예컨대 사지 고정되었을 때 발생하는 무사용으로 인한 건강 악화로 인한 장기간의 입원도, 또한 근육 쇠약을 유도할 수 있다. 상해, 만성 질병, 화상, 외상 또는 암을 앓고 있는 장기간 입원 환자들에서, 장기간 지속되는 편측성 근육 쇠약이 있으며, 그 결과로 체중이 감소되는 것으로, 연구들을 통해 확인되었다. 신경계 손상, 예컨대 척수 손상도 전술한 바와 같이, 물론 기여하는 요인일 수 있다. 이러한 모든 상태는, 일차 또는 이차 상태를 치료하고자 하던 간에, 1종 이상의 SARM 화합물의 투여를 통해, 또는 다른 예로 SARM들의 조합 투여를 통해, 또는 다른 예로 SARM 또는 SARM들과 다른 제제와의 조합 투여를 통해 치료하여, 본원에 언급된 바와 같이 상기 상태 및/또는 그 증상을 완화, 예방, 감소 또는 치료할 수 있으며, 이는 본 발명의 방법에서 고려되는 예이다.
- [0327] 조성물은, 비제한적으로 TRH, 다이에틸stil베스테롤(diethylstilbesterol), 테오피릴린(theophylline), 엔케팔린(enkephalin), E 시리즈의 프로스타글란딘, 미국 특허 3,239,345에 개시된 화합물, 예컨대 제라놀(zeranol), 및 미국 특허 4,036,979에 개시된 화합물, 예컨대 설베녹스(sulbenox) 또는 미국 특허 4,411,890에 개시된 펩티드 등의, 성장 촉진제와 조합할 수도 있다.
- [0328] 다른 예로, 방법은 GHRP-6, GHRP-1(미국 특허 4,411,890, 국제 특허 공개공보 WO 89/07110 및 WO 89/07111), GHRP-2(WO 93/04081), NN703(Novo Nordisk), LY444711(Lilly), MK-677 (Merck), CP424391 (Pfizer) 및 B-HT920 등의 성장 호르몬 분비 촉진제(secretagogue)의 공동-투여에 의해, 또는 클로니딘(clonidine)과 같은 알파-아드레날린성 작용제나 슈마트립탄(sumatriptan)과 같은 세로티닌 5-HTD 길항제, 또는 피소포스마토스트틴을 저해 또는 그 분비를 저해하는, 시그민(physostigmine) 및 피리도스티그민(pyridostigmine)과 같은 제제와 공동-투여를 통해 실시할 수 있다. 다른 예로, 방법은, 부갑상선 호르몬, PTH(1-34) 또는 바이포스포네이트(bisphosphonate) 예컨대 MK-217(알렌드로네이트(alendronate))의 공동-투여를 통해 실시할 수 있다.
- [0329] 다른 예로, 방법은, 에스트로겐, 테스토스테론, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, 예컨대 타목시펜 또는 랄록시펜, 또는 그외 안드로겐 수용체 조절제, 예컨대 Edwards, J. P. et. al., Bio. Med. Chem. Let., 9, 1003-1008 (1999) 및 Hamann, L. G. et. al., J. Med. Chem., 42, 210-212 (1999)에 개시된 물질의, 공동-투여를 통해 실시할 수 있다.

- [0330] 다른 예로, 방법은 레보노르게스트렐(levonorgestrel), 메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate, MPA)와 같은, 프로게스테론 수용체 작용제("PRA")의 공동-투여를 통해 실시할 수 있다.
- [0331] 다른 예로, 방법은, 항-당뇨병제; 항-골다공증 제제; 항-비만 제제; 항-염증제; 항-불안제; 항-우울제; 항-고혈압제; 항-혈소판제; 항-혈전제 및 항-혈전용해제; 심배당제; 콜레스테롤/지질 강하제; 미네랄코르티코이드 수용체 길항제; 포스포다이에스테라아제 억제제; 단백질 타이로신 키나제 억제제; 타이로이드 모방제(타이로이드 수용체 작용제 포함); 동화 제제(anabolic agent); HIV 또는 AIDS 치료제; 알츠하이머병 및 그외 인지 장애 치료에 유용한 치료제; 수면 장애 치료에 유용한 치료제; 항-증식제 또는 항암제, 또는 이의 임의 조합 등의, 전술한 장애 치료에 유용한 핵 호르몬 수용체 또는 그외 적합한 치료제의 공동-투여를 통해 실시할 수 있다.
- [0332] 본 발명의 방법에 따라, SARM과 조합하여 사용하기 위한 적합한 미네랄코르티코이드 수용체 길항제의 예로는, 스피로노락톤(spironolactone) 및 에플레리논(eplerinone)이 있다.
- [0333] 본 발명의 방법에 따라, SARM과 조합하여 사용하기 위한 적합한 포스포다이에스테라아제(PDE) 억제제의 예로는, 실로스타졸(cilostazol)과 같은 PDE-3 억제제, 및 실테나필(sildenafil)과 같은 포스포다이에스테라아제-5 억제제(PDE-5 억제제)가 있다.
- [0334] 본 발명의 방법에 따라, SARM과 조합하여 사용하기 위한 적합한 타이로이드 모방제의 예로는, 타이로트로핀(thyrotropin), 폴리타이로이드(polythyroid), KB-130015, 및 드로네다론(dronedarone)이 있다.
- [0335] 본 발명의 방법에 따라, SARM과 조합하여 사용하기 위한 적합한 동화 제제의 예로는, 테스토스테론, TRH 다이에틸stil베스테롤(diethylstilbesterol), 에스트로겐, β -작용제, 테오피릴린(theophylline), 동화 스테로이드(anabolic steroid), 데하이드로에피안드로스테론(dehydroepiandrosterone), 엔케팔린(enkephalin), E-시리즈의 프로스타글라딘, 레티노산 및 미국 특허 3,239,345에 개시된 화합물, 예컨대 Zeranol[®]; 미국 특허 4,036,979에 개시된 화합물, 예컨대 Sulbenox[®] 또는 미국 특허 4,411,890에 개시된 펩티드가 있다.
- [0336] 일부 예로, 본 발명의 방법은 미국 특허 5,179,080에 개시된 것과 같은, 개체에 영양 보충제의 투여를 더 포함할 수 있으며, 다른 예로 유장 단백질 또는 카세인, 아미노산(예, 루신, 분지형 아미노산 및 하이드록시메틸부티레이트), 트리글리세라이드, 비타민류(예, A, B6, B12, 폴레이트, C, D 및 E), 미네랄류(예, 셀레늄, 마그네슘, 아연, 크롬, 칼슘 및 포타슘), 카르니틴, 리포산, 크레아티닌, B-하이드록시-B-메틸부티리에이트(Juven) 및 코엔자임 Q와 조합할 수 있다.
- [0337] 일부 예에서, 본 발명의 방법은 항-재흡수 제제, 호르몬 대체 요법, 비타민 D 유사체, 순수 칼슘(elemental calcium) 및 칼슘 보충제, 카텝신 K 억제제, MMP 억제제, 비트로넥틴 수용체 길항제, Src SH2 길항제, 혈관-H⁺-ATPase 억제제, 이프리플라존(ipriflavone), 플루오라이드(fluoride), 티볼론(Tibolone), 프로스타노이드(prostanoid), 17-베타 하이드록시스테로이드 탈수소효소 억제제 및 Src 키나제 억제제의 투여를 더 포함할 수 있다.
- [0338] **신경계 상해**
- [0339] 중추 신경계(CNS)에 상해 또는 손상은, 일부 예로, 근육 쇠약 장애와 관련되어 있다. 예컨대, CNS 상해 또는 손상은 질병, 외상 또는 화합물에 의해 초래될 수 있다. 이의 예는 중추 신경 상해 또는 손상, 말초 신경 상해 또는 손상 및 척추 상해 또는 손상이다.
- [0340] 척추 상해(SCI)가 있는 환자에 대한 연구로, 중추 신경전달물질이 SCI로 인한 시상하부-뇌하수체-부신 축 기능 이상 이후에 변형될 수 있으며, 이의 파괴는 테스토스테론과 다른 호르몬 수준의 현저한 감소를 유도하는 것으로 입증되었다. SCI 또는 그외 급성 질환 또는 외상은, 체지방 체조직을 감소시키는 경향이 있으며 종종 영양 이용성 교란을 수반하는 상태를 만드는, 고조된 이화 작용과 강화된 동화 활성의 조합이 특징적이다. 체지방 체중 감소 효과는, 나아가 문제가 되는 상처 진행 및 손상된 치유 메커니즘을 포함한다. 고정된 상태와 더불어 영양 및 단백질 불량으로 인해, 척추 손상 환자는 욕창이 생길 위험성이 높다.
- [0341] 일 예에서, 본 발명은 개체에게 선택적 안드로겐 수용체 조절제(SARM) 화합물 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성질체, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 산물, 수화물, N-산화물, 프로드럭, 다형체, 불순물, 결정 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 척추 손상 개체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0342] 일 예에서, 척추 손상 개체를 치료하는 방법은, 개체가 가진 척추 손상으로 인해 발생하는 모든 이차적인 상태, 본원에 개시된 일부에 따르면, 예컨대 짓무른 상처(sore), 성선부전증, 악액질 등을 개체에서 치료하는 것을 포

함한다.

- [0343] 일 예에서, 매우 다양한 CNS 손상을 본 발명의 방법에 의해 치료할 수 있다. 일 예에서, CNS 손상은 신경 세포의 막 파괴를 의미할 수 있으며, 또는 다른 예로 신경 충격(nerve impulse)의 생성 및 전파 불능을 의미할 수 있으며, 또는 다른 예로 세포의 사멸을 의미할 수 있다. 손상은 CNS의 정상적인 기능성에 간접 또는 직접적으로 작용하는 손상이다. 손상은 구조적, 물리적 또는 기계적 손상일 수 있으며, 신경 섬유의 압박, 압박 또는 신장과 같이, 물리적 충격에 의해 야기될 수 있다. 대안적으로, 세포막은 질병, 화학적 불균형 또는 무산소증(예, 발작), 동맥류 또는 재관류와 같은 생리적 기능 부전에 의해, 파괴 또는 분해될 수 있다. CNS 손상은 예컨대, 비제한적으로, 망막 신경절 세포에 대한 손상, 외상적 뇌 손상, 발작 관련 손상, 뇌의 무산소증 관련 손상, 부분 마비, 양측 마비, 대마비, 반신불수 및 사지 마비를 포함한 척수 손상, 신경증식성 장애 또는 신경병증 통증 증후군을 포함한다.
- [0344] 포유류의 척수 손상과 관련하여, 척수에서 신경 사이의 연결이 파괴된다. 이러한 손상은 손상으로 인해 영향을 받는 신경로에 대한 신경 충격의 흐름을 차단하여, 감각 기능과 운동 기능 모두의 손상이 발생된다. 척수 손상은 척수의 압박 또는 그외 타박상으로부터 생길 수 있으며, 또는 척수의 압박 또는 절단으로 생길 수 있다. 척수의 절단은 또한, "트랜스섹션(transection)"이라고도 하며, 척수의 완전한 절단 또는 불완전한 절단일 수 있다.
- [0345] 본 발명의 방법은 급성 및 만성 척수 손상을 비제한적으로 포함한, CNS의 급성 및 만성 손상 모두를 치료하기 위해 사용할 수 있다.
- [0346] 일부 예에서, CNS 손상 개체, 또는 다른 예로 척수 손상 개체를 치료하는 방법은, 개체의 손상된 부위에 전기 자극 처리 및 플린계 뉴클레오사이드나 그 유사체, 예컨대 미국 특허 공개공보 20040214790A1에 개시된 바와 같은, 투여에 의해 달성할 수 있다.
- [0347] 일부 예에서, 알츠하이머병이나 그외 인지 장애 치료에 SARM 병용이 바람직할 수 있으며, 도네페질(donepezil), 타크린(tacrine), 레바스티그민(revastigmine), 5HT₆, 감마 시크리테이즈 저해제, 베타 시크리테이즈 저해제, SK 채널 차단제, Maxi-K 차단제 및 KCNQs 차단제, 멜라토닌 유사체, 멜라토닌 수용체 길항제, ML1B 작용제 또는 GABA/NMDA 수용체 길항제를 포함할 수 있다.
- [0348] **화상 및 상처 치료**
- [0349] 일 예에서, 본 발명은 개체에게 SARM을 투여하는 단계를 포함하는, 상처가 있는 개체를 치료하는 방법, 상처 발생을 줄이는 방법, 상처의 중증도를 경감시키는 방법, 상처 치유를 강화하는 방법, 또는 상처 치유를 촉진시키는 방법을 제공한다.
- [0350] 일 예에서, 본 발명은 개체에게 SARM을 투여하는 단계를 포함하는, 화상이 있는 개체를 치료하는 방법, 화상 발생을 줄이는 방법, 화상의 중증도를 경감시키는 방법, 화상 치유를 강화하는 방법, 또는 화상 치유를 촉진시키는 방법을 제공한다.
- [0351] 상처 및/또는 궤양은 정상적으로 피부 또는 점막 표면에서의 돌출부로 발견되며, 또는 장기에서의 경색 형성의 결과로서 나타난다. 상처는 연조직 결함 또는 병변의 결과이거나, 또는 기저 질환(underlying condition)의 결과일 수 있다. 일 예로, 용어 "상처"는 조직 구조의 정상적인 완전성이 파괴된 신체 손상을 의미한다. 또한, 이 용어는 용어 "긁힌 상처", "병변", "괴사" 및 "궤양"을 포함하는 것으로 의도된다. 일 예에서, 용어 "긁힌 상처"는 피부 또는 점막의 모든 병변을 의미하며, 용어 "궤양"은 국소 결함 또는 괴사 조직의 탈락으로 형성된 장기나 조직의 표면의 공동(excavation)을 의미한다. 병변은 일반적으로, 임의 조직 결함과 관련있다. 괴사는 감염, 상해, 염증 또는 경색으로 인한 조직 사멸과 관련있다. 이들 모두 용어 "상처"에 포함되며, 이는 어떠한 치유가 개시되기 전 단계나 또는 심지어 구체적인 상처 형태의 외과적 절개가 이루어지기 전 단계(예방적 처리)를 포함하여, 치유 과정에서 모든 특정 단계에 있는 모든 상처를 나타낸다.
- [0352] 본 발명의 방법에 따라 예방 및/또는 치료할 수 있는 상처의 예로는, 예컨대 무균성 상처, 타박상 상처, 절상, 찢어진 상처, 비-침투성 상처(즉, 피부는 파괴되지 않았지만 기저 구조에는 손상이 있는 상처), 개방형 상처, 침투성 상처, 관통 상처, 자상, 감염 상처(septic wound), 피하 상처(subcutaneous wound) 등이 있다. 긁힌 상처의 예로는, 욕창(bed sore), 구강 궤양(canker sore), 크롬 염증(chrome sore), 입가 발진(cold sore), 욕창(pressure sore) 등이 있다. 궤양의 예로는, 소화성 궤양, 십이지장 궤양, 위 궤양, 통풍 궤양(gouty ulcer), 당뇨병성 궤양, 고혈압 허혈성 궤양, 울혈성 궤양(stasis ulcer), 하퇴 궤양(ulcus cruris)(정맥성 궤양), 설하 궤양, 점막하 궤양, 증후성 궤양(symptomatic ulcer), 영양성 궤양(trophic ulcer), 열대성 궤양

(tropical ulcer), 예컨대 임질(요도염, 자궁경내막염 및 직장항문염)에 의해 발생하는 성병성 궤양(veneral ulcer)이 있다. 본 발명에 따라 성공적으로 치료할 수 있는 상처 또는 짓무른 상처와 관련된 질병으로는, 화상, 탄저병, 파상풍, 가스 괴저, 성홍열, 단독, 모창, 모낭염, 전염성 농가진 또는 수포성 농가진 등이 있다. 용어 "상처"와 "궤양", 그리고 "상처"와 "짓무른 상처"의 사용은 종종 어느 정도 겹치며, 또한, 이들 용어는 흔히 무작위로 사용된다. 따라서, 전술한 바와 같이, 본 발명에서, 용어 "상처"는 용어 "궤양", "병변", "짓무른 상처" 및 "경색"을 포함하여, 이들 용어는 별도로 언급되어 있지 않은 한 구별 없이 사용된다.

- [0353] 본 발명에 따라 치료되는 상처의 종류는, 또한 i) 수술 상처, 외상, 감염 상처, 허혈성 상처, 화상, 화학적 상처 및 수포성 상처와 같은 일반적인 상처; ii) 발치후 상처, 특히 낭종 및 종기 치료와 관련된 치내요법의 상처, 박테리아, 바이러스 또는 자가면역학적 기원의 궤양 및 병변, 기계적 상처, 화학적 상처, 화상, 감염성 상처 및 태선형 상처(lichenoid wound)와 같은 구강 상처, 예컨대 헤르페스 궤양, 아프타성 구내염, 급성 괴사 궤양성 치은염 및 구강작열감 증후군; iii) 예컨대 종양, 화상(예, 화학적, 열), 병변(박테리아, 바이러스, 자가면역), 교상 및 수술 절개와 같은, 피부의 상처를 포함한다. 상처를 분류하는 다른 방법은, i) 수술 절개, 작은 찰과상 및 작은 교상으로 인한 조직의 소형 손실 또는 ii) 현저한 조직 손실이 있다. 후자의 경우, 허혈성 궤양, 욕창(pressure sore), 누관(fistulae), 화상, 중증 교상, 열에 의한 화상 및 공여 부위의 상처(연조직 및 경조직) 및 경색을 포함한다.
- [0354] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 예방 및/또는 치료되는 상처는 무균성 상처, 경색, 타박상, 절상, 열상, 비-침투성 상처, 개방형 상처, 침투성 상처, 관통상, 상처, 자상, 감염 상처(septic wound) 및 피하 상처로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0355] 본 발명과 관련하여 중요한 그외 상처로는, 허혈성 궤양, 욕창(pressure sore), 누관, 중증 교상, 열에 의한 화상 및 공여 부위의 상처가 있다.
- [0356] 허혈성 궤양 및 욕창(pressure sore)은 정상적으로 매우 느리게 치유는 상처로, 특히 이러한 경우에는 개선되고 보다 신속한 치료가 환자에게 물론 매우 중요하다. 또한, 치유가 개선되고 신속하게 이루어진다면, 이러한 상처를 가지고 있는 환자 치료에 드는 비용을 현저하게 줄일 수 있다.
- [0357] 공여 부위 상처는 예컨대 이식에서 신체의 한 부위에서 다른 부위로 경조직 이동과 관련하여 발생하는 상처이다. 이러한 수술로 인한 상처는 매우 고통스럽기 때문에 치유 개선이 매우 유익하다.
- [0358] 용어 "피부"는 피부의 상피 층 및 피부 표면이 더욱 또는 - 조금 다친 경우에는 - 피부의 진피층을 포함하여 매우 광의한 의미로 사용된다. 각질층과 별도로, 피부의 표피층은 외(상피) 층이며, 피부의 심부 연결 조직은 진피라고 한다.
- [0359] 피부는 신체에서 가장 많이 노출되는 부위이기 때문에, 예컨대 파열, 절단, 찰과상, 화상 및 동상과 같은 다양한 종류의 손상이나 또는 다양한 질병으로 인한 손상이 특히 생기기 쉽다. 게다가, 대부분의 피부는 사고시에 흔히 파괴된다. 그러나, 피부의 중요한 경계 및 생리적 기능으로 인해, 개인의 웰빙에 있어 피부 완전성은 매우 중요하며, 어떠한 파손이나 파열은 계속적인 존재로부터 보호하기 위해 신체가 당면하게될 위협이다.
- [0360] 피부 손상 이외에도, 손상은 또는 모든 종류의 조직(즉, 연조직 및 경조직)에서 나타날 수 있다. 점막 및/또는 피부를 포함한 연조직의 손상은 특히 본 발명과 관련된다.
- [0361] 피부나 점막 손상의 치유는 피부 또는 점막이 회복 또는 재생되게 하는 일련의 과정으로 진행된다. 최근, 재생 및 회복은 이루어질 수 있는 2가지 치유 타입으로 구분되고 있다. 재생은 소실된 조직의 구조 및 기능이 완전하게 다시 생기는 생물학적 과정으로서 정의될 수 있다. 반면, 회복은 파괴된 조직의 연속성이 소실된 조직의 구조 및 기능을 대체하지는 않는 새로운 조직에 의해 복구되는, 생물학적 과정이다.
- [0362] 회복을 통한 상처 치유 대부분은, 형성된 새로운 조직이 최초 조직과 구조적으로 및 화학적으로 다름을 의미한다(흉터 조직). 조직 회복의 초기 단계에서, 거의 항상 조직 손상 부위에 일시적인 연결 조직의 형성이 이루어진다. 이 과정은 섬유아세포에 의한 새로운 세포외 콜라겐 기질의 형성에 의해 시작된다. 이러한 새로운 세포외 콜라겐 기질은 이후 최종 치유 과정 동안에 연결 조직을 지지해준다. 대부분의 조직에서, 최종 치유 단계는 연결 조직이 함유된 흉터 형성이다. 예컨대 피부 및 골과 같이 재생 특징을 지닌 조직에서, 최종 치유는 최초 조직의 재생이다. 이렇게 재생된 조직은 예컨대 치유된 골절 부위가 굽어지는 것과 같이, 어떠한 흉터 특징을 보인다.
- [0363] 정상적인 조건하에서, 신체는 피부 경계 또는 점막의 완전성을 복원하기 위해 손상된 피부나 점막을 치유하기

위한 메카니즘을 준비한다. 매우 작은 파열 또는 상처에 대한 회복 과정은 수 시간 및 수 일에서 수 주간의 시간이 소요될 수 있다. 그러나, 궤양화의 경우, 치유는 매우 느리게 진행될 수 있으며, 상처는 장기간, 즉 수 개월 또는 수 년 지속될 수 있다.

[0364] 화상은 테스토스테론 농도 감소와 관련 있으며, 성선부전증은 상처 치유 지연과 관련 있다. 일 예로, 본 발명은 SARM의 투여를 통한 상처 또는 화상을 가진 개체를 치료하는 방법을 제공한다. 일 예에서, SARM은 화상 또는 상처의 해결을 촉진시키거나, 다른 예로 화상 또는 상처의 치유 과정에 참여하거나, 또는 다른 예로 화상 또는 상처의 이차적인 합병증을, 예컨대 동화 활성을 통해 치료한다.

[0365] 일 예에서, 화상 또는 상처의 치료에는 또한, 상처 치유의 촉매제인, 상피 성장 인자(EGF), 형질전환 성장 인자- α (TGF- α), 혈소판 유래 성장 인자(PDGF), 산성 섬유아세포 성장 인자(α -FGF) 및 염기성 섬유아세포 성장 인자(β -FGF)를 포함한 섬유아세포 성장 인자(FGF), 형질전환 성장 인자- β (TGF- β) 및 인슐린계 성장 인자(IGF-1 및 IGF-2)와 같은 추가적인 성장 인자, 또는 이들의 조합을 이용한다.

[0366] 상처 치유는 상처 인장 강도, 하이드록시프롤린 또는 콜라겐의 함량, 프로콜라겐 발현 및 재-상피화를 포함하여, 당업계에서 공지된 수많은 방법에 의해 측정할 수 있다. 예로, 본원에 개시된 바와 같이 SARM은 하루에 약 0.1 - 1 mg의 투여량으로 경구 또는 국소 투여한다. 치료 효과는 상처 치유를 강화하는 효능으로 측정한다. 강화된 상처 치유는 치유 시간 감소, 콜라겐 밀도 증가, 하이드록시프롤린 증가, 합병증 감소, 인장 강도 증가 및 흉터 조직의 세포 충실도(cellularity) 증가를 포함하여, 공지된 기법에 의해 측정할 수 있다.

[0367] 일 예로, 본 발명은 비자발적 체중 감소 및/또는 성선부전증에 수반되는 질환, 장애 및/또는 상태의 예방 및 치료에 관한 것이며, 이후 선택적 안드로겐 수용체 조절제의 투여에 의해 치료된다. SARM은 동화 및 안드로겐 활성을 지닌 것으로 입증되었으며, 조직 특이적 활성을 가진다. 성선부전증으로 인해 또는 그 결과로 인해 악화된 질병/장애/상태에서, 치료를 위해 선택된 SARM은, 일 예로, 강화된 안드로겐 활성을 가질 것이며, 다른 예로, 비자발적인 체중 감소/이화작용/악액질로 인해 또는 그 결과로 악화된 질환/장애/상태에서는, 치료를 위해 선택된 SARM은 현저한 동화 활성을 가질 것이다. 일부 예들에서, 치료 중인 질환/장애/상태는 정상적인 호르몬 균형 및 동화 작용의 동요로 인해 또는 그 결과로 악화되며, 동화 및 안드로겐 활성의 균형이 바람직하며, 일 예로, 이는 사용하기 위해 선택된 SERM 또는 그 조합에 의해 반영된다.

[0368] 전술한 바와 같이, 임의 방법에서, 본원에 언급된 그외 제제들 중 일부, 또는 당업계에 공지된 바와 같이 이러한 상태 치료에 유용한 제제도 포함할 수 있는 것으로 이해된다.

[0369] 하기 실시예는 본 발명의 특정 구현예를 보다 충분히 설명하기 위해 나타낸다. 그러나, 하기 실시예는 어떠한 방식으로든 본 발명의 광의의 범위를 제한하는 것으로 해석되진 않는다.

실시예

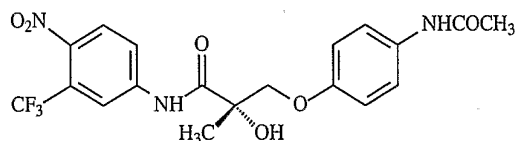
[0370] **실시예 1**

[0371] **말기 신장 질환을 가진 개체에 대한 선택적인 안드로겐 수용체 조절제(SARM)의 효과**

[0372] **테스트 화합물:**

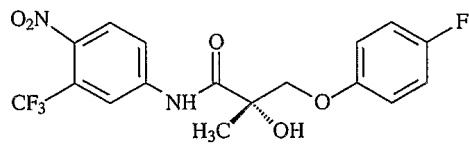
[0373] 잠재적인 결합 친화성을 가지며, 조직 선택적인 안드로겐 및 동화 작용을 나타내며, 생체이용가능한, Ar에 대한 리간드인 하기 화합물을, 말기 신장 질환(ESRD)에 대한 효과에 대해 분석한다.

[0374] 화합물 V:



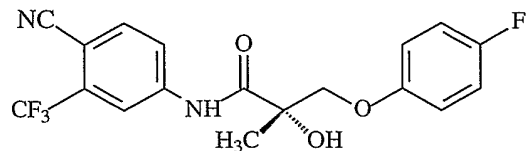
[0375]

[0376] 화합물 VI:



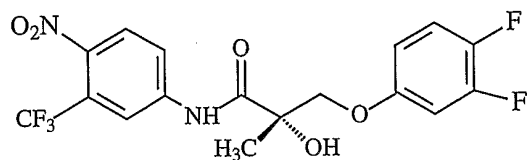
[0377]

[0378] 화합물 X:



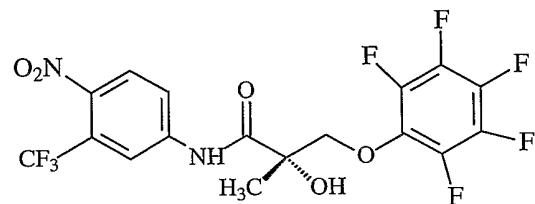
[0379]

[0380] 화합물 XI:



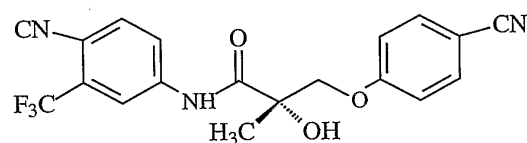
[0381]

[0382] 화합물 XII:



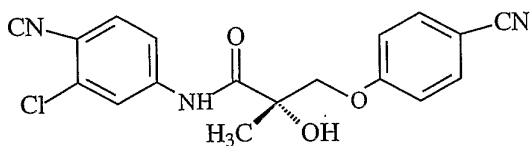
[0383]

[0384] 화합물 XVI:



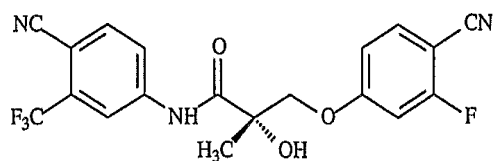
[0385]

[0386] 화합물 XVII:



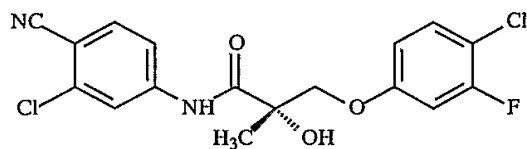
[0387]

[0388] 화합물 XVIII:

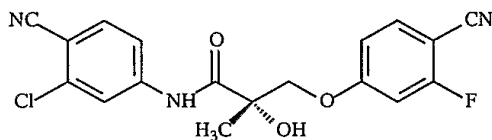


[0389]

화합물 XIX:

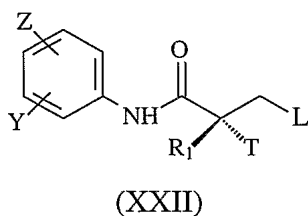
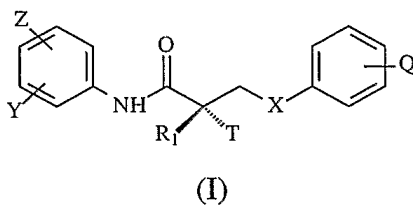


화합물 XX:

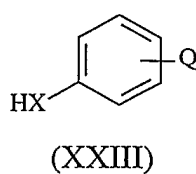


화합물들은 예컨대 미국 특허 출원번호 10/277,108, 10/270,732 및 10/371,155에 언급된 바와 같이, 합성 및 특정화하며, 상기 문헌은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

예로, 본원에 개시된 바와 같이 치환기를 가지는 구조식 I로 표시되는 SARM 화합물의 제조 과정은, 식 XXII의 아미드를 식 XXIII의 화합물과 커플링시키는 단계를 포함한다:



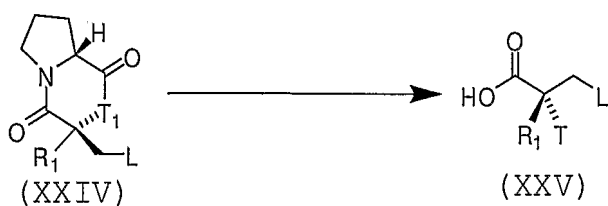
상기 식 I 및 XXII에서, Z, Y, R₁ 및 T는 전술한 바와 동일하게 정의되며, L은 이탈기이다.



상기 식 XXIII에서, Q 및 X는 전술한 바와 동일하다.

일 예에서, 식 XXII의 아미드는 하기 단계로 제조한다:

a) 식 XXIV의 사이클 화합물의 개환에 의해 식 XXV의 카르복시산을 만드는 단계:

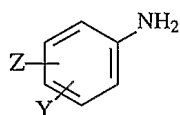


상기에서,

L, R₁ 및 T는 전술한 바와 동일하고;

[0406] T_1 은 0 또는 NH이며

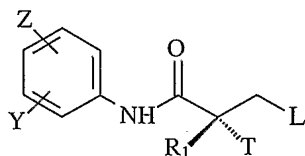
[0407] b) 커플링제의 존재하에 식 XXVI의 아민을 식 XXV의 카르복시산과 반응시켜, 식 XXII의 아마이드를 만드는 단계:



XXVI

[0408]

[0409] 상기 식 XXVI에서, Z 및 Y는 전술한 바와 동일하다.



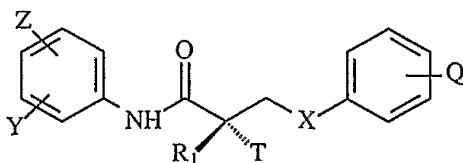
XXII

[0410]

[0411] 일 예에서, 단계 (a)는 HBr의 존재하에서 수행된다.

[0412] 일 예에서, 단계 (a)의 화합물 XXV는 단계 (b) 이전에 커플링제와 반응시킨다.

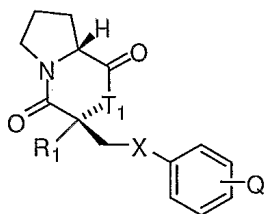
[0413] 다른 예로, SARM 화합물의 제조 과정은 하기 단계를 포함할 수 있다:



[0414]

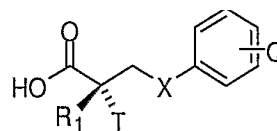


[0415] a) L 및 R_1 이 전술한 바와 동일하고 T_1 이 0 또는 NH인, 식: 의 고리를 식:



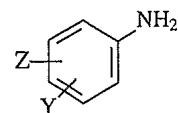
의 화합물과 반응시켜, 식: 의 화합물을 제조하는 단계;

[0416] b) 제조된 화합물을 개환하여, R_1 , T 및 Q가 전술한 바와 동일한 식:



의 화합물을 제

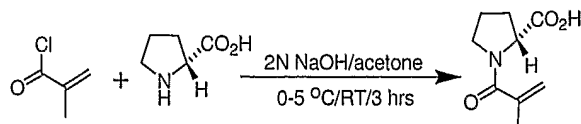
조하는 단계; 및



XXVI

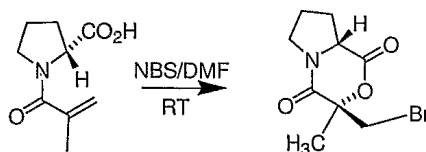
[0417] c) 커플링제의 존재하에 단계 (b)의 카르복시산을 Z 및 Y가 전술한 바와 동일한 식: 의 아민과 커플링하여, 원하는 SARM 화합물을 제조하는 단계.

[0418] 예컨대, 화합물 XVI는 하기와 같이 제조하였다:



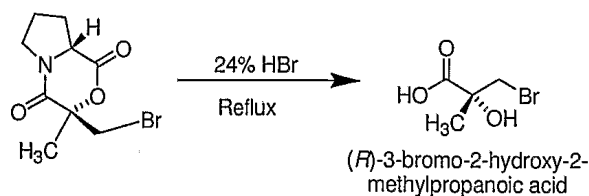
[0419]

[0420] **(2R)-1-메타크릴로일피롤리딘-2-카르복시산.** D-프롤린(14.93 g, 0.13 mol)을 2 N NaOH 71 mL에 용해하고, 얼음조에서 냉각시켰다. 수득되는 알칼리 용액을 아세톤(71 mL)으로 희석하였다. 메타크릴로일 클로라이드(13.56 g, 0.13 mol)의 아세톤 용액(71 mL) 및 2N NaOH 용액(71 mL)을 얼음조에서 D-프롤린 수용액에 40분간 동시에 첨가하였다. 메타크릴로일 클로라이드를 첨가하는 동안에 혼합물의 pH를 10-11°C로 유지시켰다. 교반한 후(3 h, 실온), 혼합물은 35-45°C에서 진공 증발하여, 아세톤을 제거하였다. 수득되는 용액은 에틸 에테르로 행구고, 농축 HCl로 pH 2로 산성화하였다. 산성 혼합물을 NaCl로 포화시키고, EtOAc(100 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 추출물을 Na₂SO₄에서 건조하고, 셀라이트로 여과한 후, 진공 증발하여, 무색 오일로서 조산물을 수득하였다. 에틸 에테르 및 헥산으로 오일을 재결정화하여, 원하는 화합물 16.2 (68%)을 무색 결정으로 수득하였다: mp 102-103°C(lit. [214] mp 102.5-103.5°C); 이 화합물의 NMR 스펙트럼에서 표제 화합물의 2가지 로타머의 존재가 확인되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 제1 로타머의 경우 5.28 (s) 및 5.15 (s), 제2 로타머의 경우 5.15 (s) 및 5.03 (s) (2종의 로타머 모두에서 전체적으로 2H, 비닐 CH₂), 제1 로타머의 경우 4.48-4.44, 제2 로타머의 경우 4.24-4.20 (m)(2종의 로타머 모두에서 전체적으로 1H, 키랄 센터에 CH), 3.57-3.38 (m, 2H, CH₂), 2.27-2.12 (1H, CH), 1.97-1.72 (m, 6H, CH₂, CH, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 다수 로타머 173.3, 169.1, 140.9, 116.4, 58.3, 48.7, 28.9, 24.7, 19.5; 소수 로타머 174.0, 170.0, 141.6, 115.2, 60.3, 45.9, 31.0, 22.3, 19.7; IR (KBr) 3437 (OH), 1737 (C=O), 1647 (CO, COOH), 1584, 1508, 1459, 1369, 1348, 1178 cm⁻¹; [α]_D²⁶ +80.8° (c = 1, MeOH); C₉H₁₃NO₃ 분석 계산치: C 59.00, H 7.15, N 7.65. 분석치: C 59.13, H 7.19, N 7.61.



[0421]

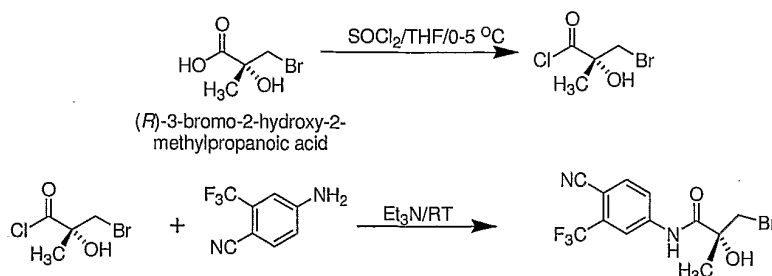
[0422] **(3R,8aR)-3-브로모메틸-3-메틸-테트라하이드로-피롤로[2,1-c][1,4]옥사진-1,4-디온.** 아르곤 하, 실온에서, DMF 100 mL 중의 NBS(23.5g, 0.132 mol) 용액을 DMF 70 mL 중의 (메틸-아크릴로일)-피롤리딘(16.1g, 88 mmol) 교반 용액에 점적하고, 수득되는 혼합물을 3일간 교반하였다. 진공하에 용매를 제거하여, 노란색 고형물이 침전되었다. 이 고형물은 물에 현탁하고, 실온에서 철야 교반한 다음, 여과 및 건조하여, 표제 화합물 18.6 (81%)(건조하였을 때는 감소된 중량 ~ 34%)을 노란색 고형물로 수득하였다: mp 152-154°C(lit. [214] mp 107-109 °C, S-이성질체; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.69 (dd, J = 9.6 Hz, J = 6.7 Hz, 1H, CH, 키랄 센터), 4.02 (d, 7 = 11.4 Hz, 1H, CHH_a), 3.86 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CHH_b), 3.53-3.24 (m, 4H, CH₂), 2.30-2.20 (m, 1H, CH), 2.04-1.72 (m, 3H, CH₂ 및 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); 분석 계산치 C₉H₁₂BrNO₃: C 41.24, H 4.61, N 5.34. 측정치: C 41.46, H 4.64, N 5.32.



[0423]

[0424]

(2R)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판산. 24% HBr 300 mL 중의 브로모락톤(18.5g, 71 mmol) 혼합물을 한 시간동안 환류 열처리 하였다. 수득되는 용액을 브린(200 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(100 mL x 4)로 추출하였다. 조합한 추출물을 포화 NaHCO₃(100 mL x 4)로 행구었다. 수용액은 농축 HCl로 pH1로 산성화한 다음, 에틸 아세테이트(100 mL x 4)로 추출하였다. 조합한 유기 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 셀라이트로 여과한 다음 진공 증발시켜, 건조하였다. 톨루엔으로부터 재결정화하여, 원하는 화합물 10.2 g (86%)을 무색 결정으로 수득하였다: mp 107-109°C(lit. [214] mp 109-113°C, S-이성질체); ¹HNMR (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); 분석 계산치 C₄H₇BrO₃: C 26.25, H 3.86. 측정치: C 26.28, H 3.75.



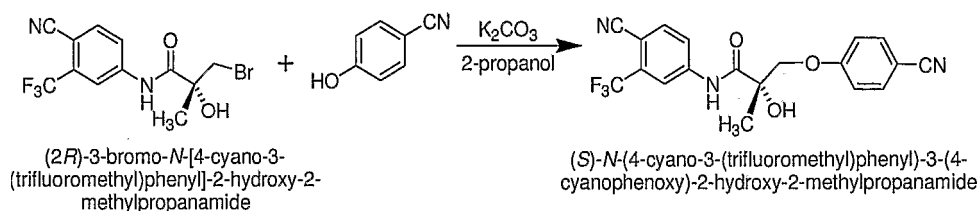
[0425]

[0426]

(2R)-3-브로모-N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드. 아르곤 대기하에서, 티오닐 클로라이드(46.02 g, 0.39 mol)를 THF 300 mL 중의 R-131(51.13 g, 0.28 mol) 차가운 용액(4°C 미만)에 점적하였다. 제조된 혼합물을 동일 조건하에서 3시간 교반하였다. 여기에, Et₃N(39.14 g, 0.39 mol)을 첨가하여 동일 조건하에서 20분간 교반하였다. 20분 후, THF 400 mL 중의 하-아미노-2-시아노벤조트리플루오라이드(40.0 g, 0.21 mol)을 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 철야 교반시켰다. 감압하에 용매를 제거하여, 고형물을 수득하고, 이를 300 mL의 H₂O로 처리하고, EtOAc(2 X 400 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 포화 NaHCO₃ 용액(2 X 300 mL) 및 브린(300 mL)으로 행구었다. 유기층은 MgSO₄ 상에서 건조하고, 감압 농축한 다음, CH₂Cl₂/EtOAc(80:20)를 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 고형물을 수득하였다. 이 고형물은 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정하여, 연노란색 고형물로서 55.8 g (73.9%)의 (2R)-3-브로모-N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드를 수득하였다.

[0427]

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1.66 (s, 3H, CH₃), 3.11 (s, 1H, OH), 3.63 (d, J= 10.8 Hz, 1H, CH₂), 4.05 (d, J= 10.8 Hz, 1H, CH₂), 7.85 (d, J= 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.99 (dd, J= 2.1, 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH), 9.04 (bs, 1H, NH). 분자량 계산치: 349.99, [M-H]⁻ 349.0. M.p.: 124-126°C.



[0428]

[0429]

(S)-N-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-시아노페녹시)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드. 2-프로판올 500 mL 중의 프로판아미드 ((2R)-3-브로모-N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드, 50 g, 0.14 mol), 무수 K₂CO₃ (59.04 g, 0.43 mol), 4-시아노페놀(25.44 g, 0.21 mol) 혼합물을, 3시간 동안 환류 가열하고, 감압하에 농축하여, 고형물을 수득하였다. 수득되는 잔류물에 물 500 mL을 처리하고, EtOAc(2 X 300 mL)로 추출하였다. 조합한 EtOAc 추출물을 10% NaOH(4 X 200 mL) 및 브린으로 행구었다. 유기층은 MgSO₄ 상에서 건조한 다음 감압하에 농축하여, 오일을 수득하고, 이를 에탄올 300 mL 및 활성 탄소로 처리하였다. 반응 혼합물은 1시간 동안 환류로 열처리한 다음, 뜨거운 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 여과액을 감압 농축하여, 오일로 수득하였다. 이 오일은 CH₂Cl₂/EtOAc(80:20)를 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여,

오일을 수득하고, 이를 CH_2Cl_2 /헥산으로부터 재결정하여, 무색 고형물(숨틸형)로서 33.2 g(59.9%)의 (S)-N-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-시아노페녹시)-2-하이드록시-2-메틸프로판아미드를 수득하였다.

[0430] ^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1.63 (s, 3H, CH_3), 3.35 (s, 1H, OH), 4.07 (d, J = 9.04 Hz, 1H, CH), 4.51 (d, J = 9.04 Hz, 1H, CH), 6.97 - 6.99 (m, 2H, ArH), 7.57-7.60 (m, 2H, ArH), 7.81 (d, J = 8.55 Hz, 1H, ArH), 7.97 (dd, J = 1.95, 8.55 Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, J = 1.95 Hz, 1H, ArH), 9.13 (bs, 1H, NH). 분자량 계산치: 389.10, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 388.1. Mp: 92-94°C.

[0431] **ESRD 모델:**

[0432] 필수적으로 랫 부분 신장 적출술 및 랫 잔류 신장 모델(RRKM)을 문헌(Vukicevic, et al. (1987) J. Bone Mineral Res. 2:533)에 따라 사용하였다.

[0433] 수컷 랫(2-3달 됨. 체중 약 150-200 g)의 한쪽 신장(우측 또는 좌측 신장)을 적출하였다. 약 1주일 후, 나머지 신장 2/3을 수술로 제거하였다. 수술한 직후, 신장 크기 및 기능 감소로 인해 혈장 크레아티닌 및 BUN 수치가 현저하게 올라갔다. 이러한 "갑작스러운" 부전 단계의 수준 동안, 생존 동물의 혈장 크레아티닌 및 BUN 수준은 정상치로 어느 정도 낮아졌지만, 상승된 상태로 유지되었다. 가변적인 기간동안 신장 기능은 비교적 일정하거나 안정적인 것으로 보였다. 이 시기 이후에, 동물은 만성 신장 부전 시기로 넘어가, 사망으로 끝날 때까지 신장 기능은 기본적으로 선형으로 감소되었다.

[0434] 수술 대조군으로, 다른 랫에, 신장의 피복을 제거(decapsulation)하지만 신장 조직은 제거하지 않는, "모의" 수술을 수행하였다.

[0435] **ESRD에 대한 치료 효과**

[0436] 신장 적출한 랫과 모의 수술한 랫은, 수술 후 거의 5-6달 동안 유지되었으며, 이후에 동물은 만성 신장 부전으로 접어들었다. 이후, 랫을 무처리 또는 위약을 복용하게 하는 대조군, 화합물 복용군, 및 각 화합물과 에리트로포이에틴 복용군으로, 그룹을 나누었다.

[0437] 모든 약물은 폴리에틸렌 글리콜 300(PEG 300) 중에 금방 제조한 용액으로 동물에 제공하였다. 화합물은 동물의 경막하에 이식시킨 삼투 펌프에 전달시켰다. 처리하고 14일 후에, 랫의 체중을 측정하고, 마취하여, 취사시켰다. 또한, 동물에서 삼투 펌프를 위하여 펌프의 올바른 작동을 살펴보았다.

[0438] 대조군과 비교하여 사망을 감소 및/또는 혈청 수치 감소와 상호 관련있는 치료 효과로, 사망률, 혈청 크레아티닌 및/또는 유레아 수치를 평가하였다.

[0439] 사구체 조직 처리 효과를 결정하기 위해, 신장 조직은 조직학적 검정하기 위해 처리하였다. 특히, 사구체 경화증 및 루프 허탈(loop collapse), 산란 경화증(scattered sclerosis) 및 미세동맥류(microaneurysm)의 발생 또는 발생 감소도 측정하였다.

[0440] 일부 신장 적출을 수행한 랫을 이용하여 다른 만성 신부전을 수행하고, 수술후 치료를 개시하기 전 약 2주 동안 회복되게 두었다. 이 시기에, 생존 동물은 급성 신부전으로 진행되었고, 만성 신부전으로는 아직 진행되지 않았다.

[0441] 랫은 상기와 같이 그룹으로 나누고 처리하였다. 혈청과 뇨 크레아티닌 수치는 사구체 및 근위/원위 세뇨관 구조의 보존 또는 유지를 평가하기 위한 조직 샘플에서와 유사하게 평가되었다.

[0442] **실시예 2**

[0443] **피부 궤양화 또는 화상이 있는 개체의 SARM 처리**

[0444] 본 발명의 화합물이 피부 상처 및/또는 화상 치료에 유용한지를 결정하기 위해, 실시예 1의 화합물과 같은 각 화합물을 국소 제형, 및 다른 예로 정맥내 제형으로 제조하였다. 피부 궤양 또는 화상이 있는 개체를 평가하였다.

[0445] 상처가 있는 개체의 경우, 상처는 피사 조직을 제거할 수 있었으며, 국소 적용되는 SARM 또는 소독제 및 화학치료제를 포함한 표준 치료제를 상처 부위에 가할 수 있으며, SARM은 경구 또는 정맥내로 제공된다.

[0446] 피부 궤양 또는 화상이 있는 개체에서, SARM은 국소 또는 정맥내로, 언급된 바와 같이, 단독으로 또는 항생제,

성장 인자 등의 다른 공지된 치료제와 함께 적용할 수 있다.

[0447] SARM 치료는 기간동안 반복할 수 있으며, 상처 또는 화상 부위의 전체 평가를 수행하고, 통증을 평가하였다.

[0448] 평가하는 다른 파라미터로, 체중 감소율% 및 근육량 감소% 결정을 포함할 수 있다. 다른 개체 그룹은, 비타민 및 미네랄 보충제가 함유될 수 있는 고칼로리, 고단백질 식이군을 포함할 수 있다.

[0449] 화상 및/또는 화상의 표준 동물 모델을 이러한 측면에서 평가할 수 있다. 예컨대, 표준 접촉 화상(20% TBSA)이 있는 SD(Sprague-Dawley) 랫을 평가한다. 3일째에, 상처를 절개하고, 슈도모나스 에어루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 및 스태필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)를 5.0×10^5 cfu/ml로 감염시켰다. 이후, 동물을 치료군으로 나누고, 언급된 바와 같이 처리하였다.

[0450] **실시예 3**

[0451] **척수 손상된 개체의 SARM 처리**

[0452] 척수 손상 동물 모델을 다음과 같이 평가한다: 완전한 성체(약 400 g) 암컷 기니아 돼지(Hartley Strain)를 수술하기 전에, 케타민/자일리진으로 통상적인 방법(Borgens et al. (2002) J. Exp. Biol. 205, 1-12)으로 마취하고, 수술한 다음에는 열 램프로 따뜻하게 유지시켰으며, 우리에게 각각 두고 자유롭게 식이가 가능하게 하였다. 실험을 끝내고, 해부 실험용으로 척수를 채집하기 전에, 과량의 마취제로 동물을 안락사시켰다(Borgens et al. (2002) J. Exp. Biol. 205, 1-12).

[0453] 척수의 등측을 노출시키는 추궁 절제술을 모든 동물의 T9 및 T11에 수행하였다. 우측 반쪽절단을 수행하고, 절단 조직에 날카로운 핀을 통과시켜, "완전함" (여분의 실질 조직이 없음)을 확인하였다. 이러한 조작으로, 척수의 정중선에서 가장 우측 경계까지 척수의 전체 우측을 분리한다. 척수의 전체 좌측은 그대로 둔다. 가로 절개한 직후, Borgens et al. (1986) J. Comp. Neurol 250, 168-180 and Borgens and Bohnert (1997) Exp. Neurol. 145, 376-389에 이미 언급된 바와 같이, 수술용 스테인레스 스틸로 제조된 마커 기구를 병소에 삽입하고, 실험하는 동안 인 시츄(in situ)로 두었고, 조직학적 처리하기 전에 적출하였다. 이러한 조작시 조직에 구멍이 생기는데, 이는 수개월된 만성 손상에서도 실제 처리 면을 정확하게 표시한다.

[0454] 아울러, 척수 손상(SCI) 개체에 SARM을 실험적으로 처리할 수 있다. 인간 실험으로, 중추 신경전달물질이 SCI 이후에 변형될 수 있어, 테스토스테론 및 다른 호르몬 수치 감소를 유도하는 시상하부-뇌하수체-부신 축 기능 부전을 초래하는 것으로 확인되었다.

[0455] 또한, SCI 또는 그외 급성 질병 또는 외상의 효과는, 제지방 조직이 감소되기 쉬운 상태를 만드는 동화 활성 감소와 함께 이화 작용 강화를 특징적으로 포함한다. 이화 과정이 중단되지 않는 한, 영양 이용성 장애가 계속될 것이다. 제지방 체중 감소 효과는 상처 발생 및 치료 메커니즘 손상을 포함한다. 고정된 상태와 영양 및 단백질 불량으로 인해, 척수 손상 환자의 육창 위험성이 높다.

[0456] 실시예 2에 언급한 바와 같이, SARM은 상처 치료, 근육량 강화 및 악액질 소거에 유용하며, 따라서 SCI 개체에 서의 SARM 처리가 평가되며, 이들 상태에 대한 효과를 분석한다.

[0457] 당업자는, 본 발명이 상기에서 구체적으로 나타내고 언급한 것으로 한정되는 것은 아닌 것으로 이해할 것이다. 오히려, 본 발명의 범위는 하기 청구항으로 규정된다.