



發明專利說明書200533636

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93139204

※ 申請日期：93.12.16 ※IPC 分類：C07C233/44

一、發明名稱：(中文/英文)

選擇性雄激素受體調節劑之前藥及其使用方法

PRODRUGS OF SELECTIVE ANDROGEN RECEPTOR MODULATORS AND METHODS OF USE
THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

吉德克斯股份有限公司/GTX, INC.

代表人：(中文/英文)

道格里爾 亨利/DOGGRELL, HENRY

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國田納西州米菲斯·北唐拉普3號范維雷特大樓3樓

Van Vleet Building, 3rd Floor, 3 North Dunlap, Memphis, TN 38163, USA

國 籍：(中文/英文)

美國/USA

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 米勒 唐尼 D./MILLER, DUANE D.

2. 史汀奈 米歇爾 S./STEINER, MITCHELL S.

3. 維維卡 卡倫 A./VEVERKA, KAREN A.

國 籍：(中文/英文)

美國/USA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國; 2003,12,16; 60/529,573

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

相關申請案之交互參照

5 本案請求美國臨時專利申請案第60/529,573號，申請日
2003年12月16日之優先權。該案全文以引用方式併入此處。

政府權益陳述

本發明部分或全部依據美國國家衛生院國家癌症研究
所提供之獎助金第R29 CA068096號，以及依據美國國家衛
生院國家孩童衛生與人類發育研究所提供之獎助金第R15
10 HD35329號接受政府贊助進行。美國政府對本發明擁有若
干權益。

發明領域

本發明提供一種選擇性雄激素受體調節劑(SARMs)前
藥，及其用於治療鬆骨病、多種激素相關疾病、老年男性
15 雄激素下降相關疾病(ADAM)、女性雄激素下降相關疾病
(ADIF)及肌肉消耗疾病、肥胖、乾眼症及攝護腺癌，或降
低該等疾病之罹病率之用途。該前藥也可用於口服雄激素
補充療法及男性避孕。

【先前技術】

20 發明背景

雄激素受體(「AR」)為配位子活化之轉錄調節蛋白質，
雄激素受體經由其與內生性雄激素之活性而媒介誘導男性
性器官發育及性功能。雄激素通稱為男性性荷爾蒙。雄激
素荷爾蒙為類固醇，於體內係由睪丸及腎上腺皮質產生，

或可於實驗室合成。雄激素類固醇於多項生理過程扮演重要角色，該等生理過程包括男性性徵的發育與維持，例如肌肉及骨骼質塊、攝護腺生長、製造精子、及男性毛髮樣式。內生性類固醇雄激素包括睪固酮及二氫睪固酮 (「DHT」)。睪固酮為睪丸分泌之主要類固醇，睪固酮為男性血漿之主要循環雄激素。睪固酮於多個周邊組織藉酵素 5 α -還原酶轉換成為DHT。如此相信DHT為大部分雄激素作用之胞內媒介物質。因雄激素受體涉及男性性器官發育及性功能發育，故雄激素受體可能為執行男性避孕或其它形式之激素補充治療之可能標靶。

投予男性性類固醇(例如睪固酮及其衍生物)由於此等化合物具有促性腺激素抑制作用及雄激素取代作用等組合性質，已經顯示用於此一方面特別有展望(Steinberger等人，生殖與不孕28：1320-28，1977)。長期投予高劑量睪固酮可完全破壞精子的製造(精子缺乏)，或將精子製造降至極低程度(精子過少)。

已經發展出多種睪固酮酯類，其於肌肉注射後吸收較為緩慢，結果獲得較大雄激素效果。睪固酮伊南酸鹽(enanthate)屬於此等酯類中最廣用者。雖然已經就睪固酮伊南酸鹽用於建立荷爾蒙製劑用於男性避孕的可行性進行評估，但睪固酮伊南酸鹽有若干缺點，包括需要每週注射，以及恰於肌肉注射後出現超過生理濃度之尖峰睪固酮濃度。

目前尚未曾報告可結合雄激素受體且作為雄激素或作

為抗雄激素之非類固醇配位子。因此，有關雄激素受體激動劑及拮抗劑之研究注意力焦點係放在類固醇化合物。

迫切需要於基礎科學層面以及臨床層面二者從事新穎創新研究來發展出可用於達成下列目的之化合物：a)男性
5 避孕；b)治療多種激素相關病症，例如ADAM相關病症，
例如倦怠、憂鬱症、性慾減退、性功能障礙、勃起功能障礙、生殖腺機能低下、鬆骨病、脫髮、貧血、肥胖、肌肉減少、骨質減少、鬆骨病、良性攝護腺肥大、情緒及認知
10 改變以及攝護腺癌；c)治療ADIF媒介之病症，例如性功能
障礙、性慾減退、生殖腺機能低下、肌肉減少、骨質減少、
鬆骨病、認知與情緒改變、憂鬱症、貧血、脫髮、肥胖、
子宮內膜異位、乳癌、子宮癌及卵巢癌；d)治療及/或預防
急性及/或慢性肌肉消耗病症；e)預防及/或治療乾眼病；f)
口服雄激素補充治療；及/或g)降低攝護腺癌罹病率，停止
15 攝護腺癌或造成攝護腺癌的退行。

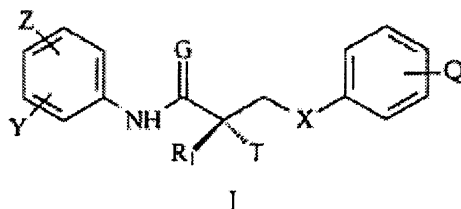
【發明內容】

發明概要

本發明提供一類鎖定雄激素受體為目標之作用劑(ARTA)之前藥。該等作用劑定義新穎亞類化合物，該化
20 物為選擇性雄激素受體調節劑(SARM)。若干SARM化合物
具有雄激素受體之非類固醇配位子之雄激素活性及合成代謝活性。SARM化合物單獨使用或呈組成物可用於a)男性避
孕；b)治療多種激素相關病症，例如老年男性之雄激素下降(ADAM)相關病症，例如倦怠、憂鬱症、性慾減退、性功

- 能障礙、勃起功能障礙、生殖腺機能低下、鬆骨病、脫髮、貧血、肥胖、肌肉減少、骨質減少、鬆骨病、良性攝護腺肥大、情緒及認知改變以及攝護腺癌；c)治療女性雄激素下降(ADIF)媒介之病症，例如性功能障礙、性慾減退、生殖腺機能低下、肌肉減少、骨質減少、鬆骨病、認知與情緒改變、憂鬱症、貧血、脫髮、肥胖、子宮內膜異位、乳癌、子宮癌及卵巢癌；d)治療及/或預防急性及/或慢性肌肉消耗病症；e)預防及/或治療乾眼病；f)口服雄激素補充治療；及/或g)降低攝護腺癌罹病率，停止攝護腺癌或造成攝護腺癌的退行；及/或h)誘生癌細胞之細胞凋亡。

如此，於一具體例，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以下式表示



其中G為O或S；

- 15 X為O；

T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；

Z為NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

Y為CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃或SnR₃；

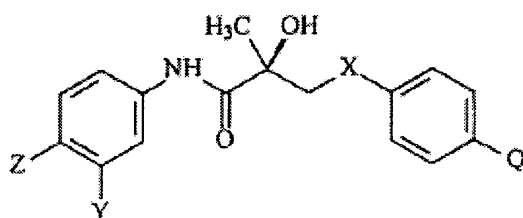
Q為乙醯胺基或三氟乙醯胺基；

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

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

一具體例中，化合物I之G為O。另一具體例中，化合物I之T為OH。另一具體例中，化合物I之 R_1 為 CH_3 。另一具體例中，化合物I之Z為 NO_2 。另一具體例中，化合物I之Z為CN。另一具體例中，化合物I之Y為 CF_3 。另一具體例中，化合物I之Q為 $NHCOCH_3$ 。另一具體例中，化合物I之Q係於對位。另一具體例中，化合物I之Z係於對位。另一具體例中，化合物I之Y係於對位。另一具體例中，化合物I之G為O，T為OH， R_1 為 CH_3 ，Z為 NO_2 ，Y為 CH_3 ，以及Q為
 5 $NHCOCH_3$ 。另一具體例中，化合物I之G為O，T為OH，Z為CN，Y為 CF_3 ，以及Q為 $NHCOCH_3$ 。
 10

另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以下式表示：



II

15 其中X為O；

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

Y為 CF_3 、F、I、Br、Cl、CN、 CR_3 或 SnR_3 ；

Q為乙醯胺基或三氟乙醯胺基；

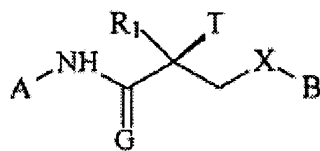
R為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、
 20 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或OH；
 以及

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

一具體例中，化合物II之Z為 NO_2 。另一具體例中，化合物II之Z為 CN 。另一具體例中，化合物II之Y為 CF_3 。另一具體例中，化合物II之Q為 $NHCOCH_3$ 。另一具體例中，化合物II之Z為 NO_2 ，Y為 CF_3 ，以及Q為 $NHCOCH_3$ 。另一具體例中，化合物II之Z為 CN ，Y為 CF_3 ，以及Q為 $NHCOCH_3$ 。

一具體例中，式I或II之SARM前藥具有非類固醇配位子對雄激素受體之試管內雄激素活性及合成代謝活性。另一具體例中，式I或II之SARM前藥為雄激素受體激動劑。

另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式V結構式表示：



V

其中X為鍵結、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO或NR；

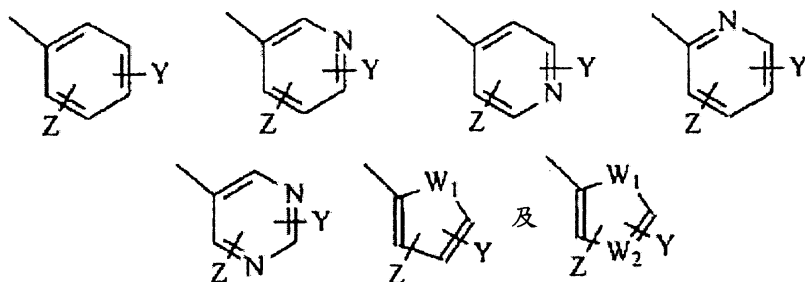
G為O或S；

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

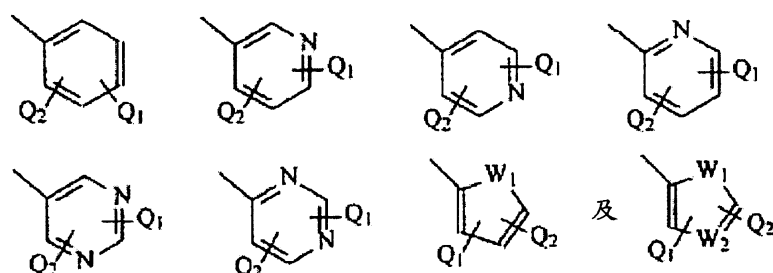
T為OH、OR、 $-NHCOCH_3$ 或 $NHCOR$ ；

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

A為一環其係選自：

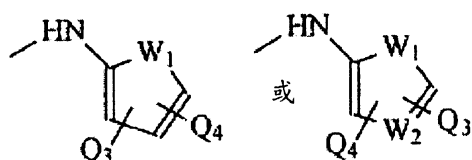


B為一環其係選自：



其中A及B非同時為苯環；

- 5 Z為NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；
- Y為CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃或SnR₃；
- Q₁及Q₂各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、
- CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、
- NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、
- 10 NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、
- OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN或NCO，



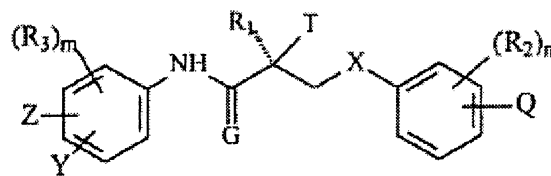
- Q₃及Q₄各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、
- CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、
- 15 NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、

NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OR、COR、
OCOR、OSO₂R、SO₂R或SR、SCN、NCS、OCN、或NCO；

W₁為O、NH、NR、NO或S；以及

W₂為N或NO。

- 5 另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式VI結構式表示：



VI

其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

- 10 G為O或S；

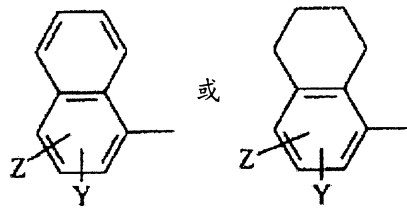
T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；

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

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

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

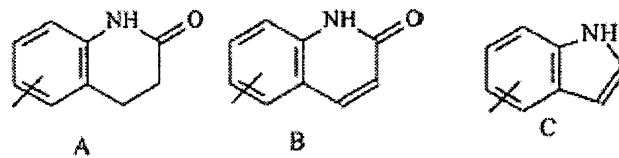
- R₃為F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、
20 CF₃、SnR₃、或R₃與其附接之苯環共同形成一個以如下結構
式之一表示之稠環系：



Z為 NO_2 、 CN 、 COR 、 COOH 或 CONHR ；

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

Q為 H 、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、
 5 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、
 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、
 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OH 、 OR 、 COR 、 OCOR 、
 OSO_2R 、 SO_2R 、或 SR ；或Q與其附接之苯環共同形成為一
 個結構式A、B或C表示之稠環系：

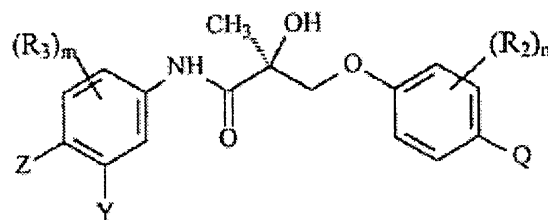


10

n為1-4之整數；以及

m為1-3之整數。

另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前
 藥，其中該SARM化合物係以式VII結構式表示：



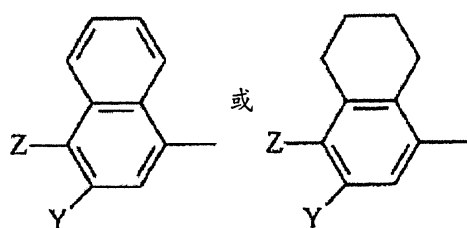
15

VII

其中

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

R_3 為 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、
5 CF_3 、 SnR_3 、或 R_3 與其附接之苯環共同形成一個以如下結構式之一表示之稠環系：

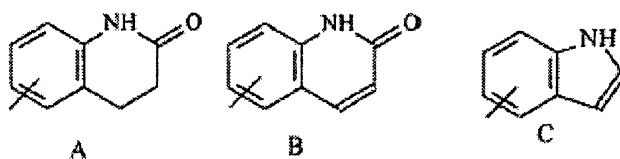


R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

10 Z 為 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 為 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ；

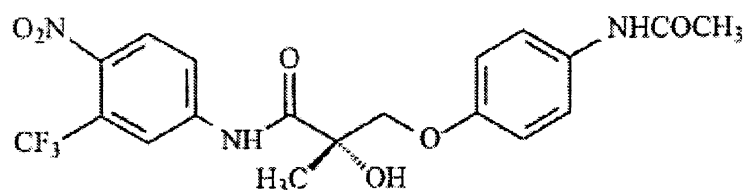
Q 為 H、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、CONHR、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、
15 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、或 SR；或 Q 與其附接之苯環共同形成為一個結構式 A、B 或 C 表示之稠環系：



n 為 1-4 之整數；以及

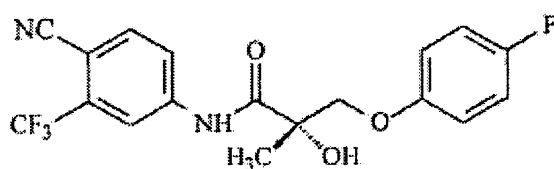
20 m 為 1-3 之整數。

另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式VIII結構式表示：



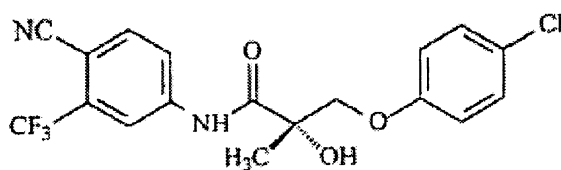
VIII

5 另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式XI結構式表示：



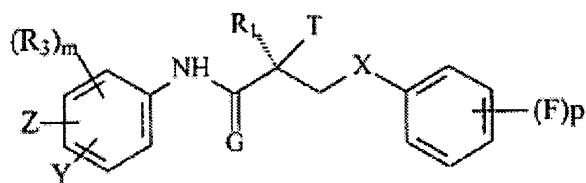
XI

另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式XIII結構式表示：



XIII

10 另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式XIV結構式表示：



XIV

其中

X為鍵結、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO或NR；

G為O或S；

T為OH、OR、 $-\text{NHCOCH}_3$ 或 NHCOR ；

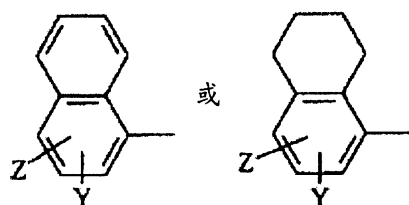
5 R為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或OH；

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

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

10 NR_2 、SR、SCN、NCS、OCN或NCO；

R_3 為F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 SnR_3 、或 R_3 與其附接之苯環共同形成一個以如下結構式之一表示之稠環系：



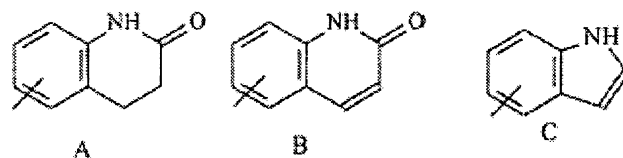
15 Z為 NO_2 、CN、COR、COOH或CONHR；

Y為 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN或 SnR_3 ；

Q為H、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、CONHR、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、

20 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、OH、OR、COR、OCOR、

OSO_2R 、 SO_2R 、或SR；或Q與其附接之苯環共同形成一個結構式A、B或C表示之稠環系：

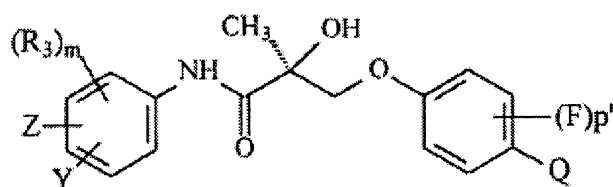


n 為 1-4 之整數；

m 為 1-3 之整數；以及

p 為 2-5(含)之整數。

- 5 另一具體例中，本發明提供一種 SARM 化合物之前藥，其中該 SARM 化合物係以式 XVII 結構式表示：

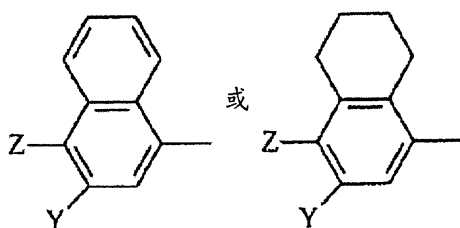


XVII

其中

- R_2 為 F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH、CN、 NO_2 、 $NHCOCH_3$ 、
 10 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、烷基、芳烷基、OR、 NH_2 、NHR、
 NR_2 、SR；

R_3 為 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、
 CF_3 、 SnR_3 、或 R_3 與其附接之苯環共同形成一個以如下結構
 式之一表示之稠環系：



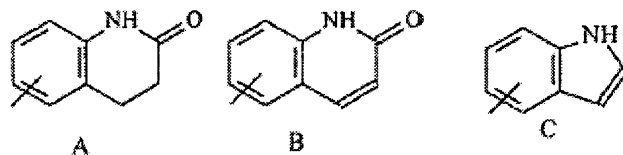
R為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或OH；

Z為 NO_2 、CN、COR、COOH或CONHR；

Y為 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN或 SnR_3 ；

- 5 Q為H、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、CONHR、 NHCSCF_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、或SR；或Q與其附接之苯環共同形成為一

- 10 個結構式A、B或C表示之稠環系：

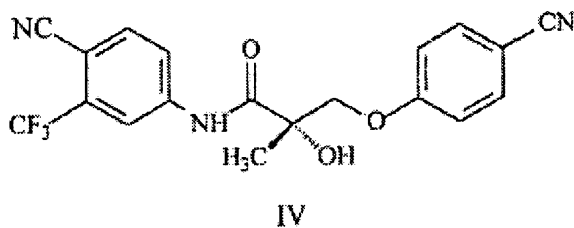


n為1-4之整數；

m為1-3之整數；以及

p'為1-4(含)之整數。

- 15 另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式IV結構式表示：



一具體例中，本發明之前藥具有改性，其相對於親代SARM化合物，變更前藥之水中溶解度。另一具體例中，本

發明之前藥具有改性，其相對於親代SARM化合物，增加前藥之生物利用率。一具體例中，該生物利用率為口服生物利用率。

5 另一具體例中，本發明提供一種組成物其包含本發明SARM之前藥；及適當載劑或稀釋劑。另一具體例中，本發明提供一種藥學組成物其包含有效量之本發明SARM之前藥；及藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

10 另一具體例中，本發明提供一種於一個體抑制製造精子之方法，包含讓該個體與可有效抑制精子製造量之SAM之前藥接觸。

另一具體例中，本發明提供一種男性個體避孕之方法，包含讓該男性個體與可有效抑制該男性個體製造精子之用量之SARM之前藥接觸，藉此執行個體之避孕。

15 另一具體例中，本發明提供一種個體之激素療法，包含讓該個體與可有效執行雄激素依賴型病情改變用量之SARM之前藥接觸。

另一具體例中，本發明提供一種激素補充治療之方法，包含讓該個體與可有效執行雄激素依賴型病情改變用量之SARM之前藥接觸。

20 另一具體例中，本發明提供一種治療患有激素相關病症之個體之方法，包含讓該個體與可有效執行雄激素依賴型病情改變用量之SARM之前藥接觸。

另一具體例中，本發明提供一種於一個體治療患有攝護腺癌之方法，包含讓該個體與可有效治療該個體之攝護

腺癌用量之SARM之前藥接觸。

另一具體例中，本發明提供一種於一個體降低攝護腺癌罹病率之方法，包含讓該個體與可有效於該個體降低攝護腺癌罹病率用量之SARM之前藥接觸。

- 5 另一具體例中，本發明提供一種於一患有攝護腺癌個體延遲攝護腺癌之進行之方法，包含讓該個體與可有效於該個體延遲攝護腺癌之用量之SARM之前藥接觸。

- 另一具體例中，本發明提供一種於一個體降低攝護腺癌復發率之方法，包含讓該個體與可有效降低該個體之攝
10 護腺癌復發率用量之SARM之前藥接觸。

另一具體例中，本發明提供一種於一個體治療乾眼病之方法，包含讓該個體與可有效於該個體治療乾眼病用量之SARM之前藥接觸。

- 另一具體例中，本發明提供一種於一個體降低乾眼病
15 罹病率之方法，包含讓該個體與可有效降低該個體之乾眼病罹病率之用量之SARM之前藥接觸。

- 另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物結合至一雄激素受體之方法，一具體例中，包含下列步驟，該雄
激素受體接觸可有效結合該選擇性雄激素受體調節劑化合
20 物至該雄激素受體用量之本發明前藥。

本發明之新穎SARM前藥單獨使用或呈藥學組成物可用於a)男性避孕；b)治療多種激素相關病症，例如老年男性之雄激素下降(ADAM)相關病症，例如倦怠、憂鬱症、性慾減退、性功能障礙、勃起功能障礙、生殖腺機能低下、鬆

- 骨病、脫髮、貧血、肥胖、肌肉減少、骨質減少、鬆骨病、
良性攝護腺肥大、情緒及認知改變以及攝護腺癌；c)治療
女性雄激素下降(ADIF)媒介之病症，例如性功能障礙、性
慾減退、生殖腺機能低下、肌肉減少、骨質減少、鬆骨病、
5 認知與情緒改變、憂鬱症、貧血、脫髮、肥胖、子宮內膜
異位、乳癌、子宮癌及卵巢癌；d)治療及/或預防急性及/
或慢性肌肉消耗病症；e)預防及/或治療乾眼病；f)口服雄
激素補充治療；及/或g)降低攝護腺癌罹病率，停止攝護腺
癌或造成攝護腺癌的退行；及/或h)誘生癌細胞之細胞凋亡。
- 10 本發明之SARM前藥提供優於類固醇雄激素治療之顯
著優勢。若干本發明SARM化合物具有非類固醇配位子對雄
激素受體之雄激素活性及合成代謝活性。其它本發明SARM
化合物具有非類固醇配位子對雄激素受體之抗雄激素活
性。如此，使用本發明SARM化合物治療不會伴隨有嚴重副
15 作用、不方便之投藥模式、或高成本，且仍然具有口服生
物利率、不會與其它類固醇受體產生交互反應性、以及生
物半生期長等優點。

圖式簡單說明

- 由後文詳細說明結合附圖將更完整了解與察覺本發
20 明，附圖者：

第1圖：化合物VIII之合成反應圖。

第2圖：化合物XI及其前藥之合成反應圖。

第3圖：化合物VIII於大鼠之雄激素性活性及合成代謝
活性。大鼠係維持未經處理(完好對照)、經去勢(去勢對

照)、以睪固酮丙酸鹽處理(TP)、或以化合物VIII處理,測定體重增益及雄激素反應性組織(攝護腺、精囊及提肛肌)重量。

第4圖:化合物VIII於大鼠之雄激素性活性及合成代謝
5 活性。大鼠係維持未經處理(完好對照)、經去勢(去勢對照)、以0.1、0.3、0.5、0.75及1.0毫克/日TP處理、或以0.1、0.3、0.5、0.75及1.0毫克/日化合物VIII處理,測定雄激素反應性組織(攝護腺、精囊及提肛肌)重量。

第5圖:化合物IX於大鼠之雄激素性活性及合成代謝活
10 性。大鼠係維持未經處理(完好對照)、經去勢(去勢對照)、以0.1、0.3、0.5、0.75及1.0毫克/日TP處理、或以0.1、0.3、0.5、0.75及1.0毫克/日化合物IX處理,測定雄激素反應性組織(攝護腺、精囊及提肛肌)重量。

第6圖:為小獵犬於靜脈投予3毫克/千克及10毫克/千克
15 化合物VIII之平均血漿濃度-時間側繪圖。

第7圖:為小獵犬於口服投予10毫克/千克溶液劑化合物VIII之平均血漿濃度-時間側繪圖。

第8圖:為小獵犬於口服投予10毫克/千克膠囊劑化合物VIII之平均血漿濃度-時間側繪圖。

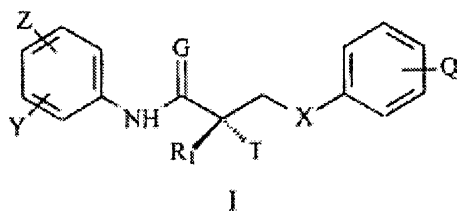
20 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

於一具體例,本發明提供選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥。發現若干SARM化合物具有非類固醇配位子對雄激素受體雄激素活性及合成代謝活性。SARM

化合物單獨使用或呈組成物可用於a)男性避孕；b)治療多種
 激素相關病症，例如老年男性之雄激素下降(ADAM)相關病
 症，例如倦怠、憂鬱症、性慾減退、性功能障礙、勃起功
 能障礙、生殖腺機能低下、鬆骨病、脫髮、貧血、肥胖、
 5 肌肉減少、骨質減少、鬆骨病、良性攝護腺肥大、情緒及
 認知改變以及攝護腺癌；c)治療女性雄激素下降(ADIF)媒
 介之病症，例如性功能障礙、性慾減退、生殖腺機能低下、
 肌肉減少、骨質減少、鬆骨病、認知與情緒改變、憂鬱症、
 貧血、脫髮、肥胖、子宮內膜異位、乳癌、子宮癌及卵巢
 10 癌；d)治療及/或預防急性及/或慢性肌肉消耗病症；e)預防
 及/或治療乾眼病；f)口服雄激素補充治療；及/或g)降低攝
 護腺癌罹病率，停止攝護腺癌或造成攝護腺癌的退行；及/
 或h)誘生癌細胞之細胞凋亡。

如此，於一具體例，本發明提供一種SARM化合物之
 15 前藥，其中該SARM化合物係以下式表示



其中G為O或S；

X為O；

T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；

20 Z為NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

Y為CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃或SnR₃；

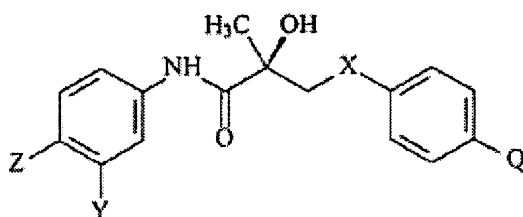
Q為乙醯胺基或三氟乙醯胺基；

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

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

- 5 一具體例中，化合物I之G為O。另一具體例中，化合物I之T為OH。另一具體例中，化合物I之 R_1 為 CH_3 。另一具體例中，化合物I之Z為 NO_2 。另一具體例中，化合物I之Z為CN。另一具體例中，化合物I之Y為 CF_3 。另一具體例中，化合物I之Q為 NHCOCH_3 。另一具體例中，化合物I之Q係於
- 10 對位。另一具體例中，化合物I之Z係於對位。另一具體例中，化合物I之Y係於對位。另一具體例中，化合物I之G為O，T為OH， R_1 為 CH_3 ，Z為 NO_2 ，Y為 CH_3 ，以及Q為 NHCOCH_3 。另一具體例中，化合物I之G為O，T為OH，Z為CN，Y為 CF_3 ，以及Q為 NHCOCH_3 。

- 15 另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以下式表示：



II

其中X為O；

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

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

Q為乙醯胺基或三氟乙醯胺基；

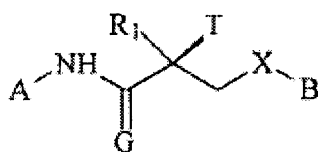
R為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或OH；
以及

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

5 一具體例中，化合物II之Z為 NO_2 。另一具體例中，化合物II之Z為CN。另一具體例中，化合物II之Y為 CF_3 。另一具體例中，化合物II之Q為 NHCOCH_3 。另一具體例中，化合物II之Z為 NO_2 ，Y為 CF_3 ，以及Q為 NHCOCH_3 。另一具體例中，化合物II之Z為CN，Y為 CF_3 ，以及Q為 NHCOCH_3 。

10 一具體例中，本發明之SARM前藥具有非類固醇配位子對雄激素受體之試管內雄激素活性及合成代謝活性。另一具體例中，本發明之SARM前藥為雄激素受體激動劑。

另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式V結構式表示：



15

V

其中X為鍵結、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO或NR；

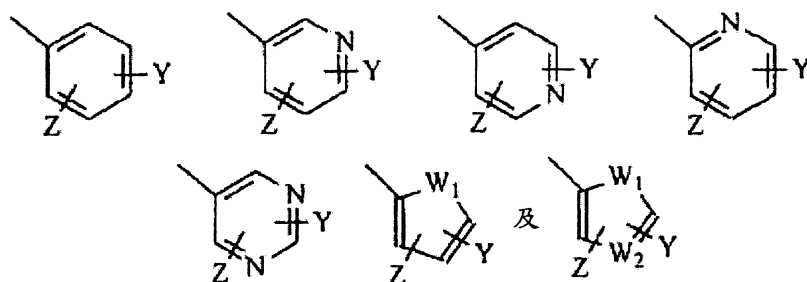
G為O或S；

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

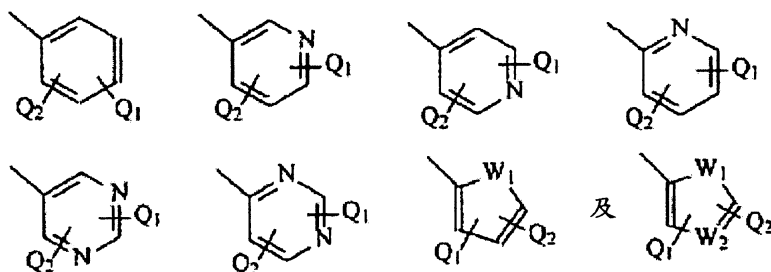
20 T為OH、OR、 $-\text{NHCOCH}_3$ 或 NHCOR ；

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

A為一環其係選自：



B為一環其係選自：

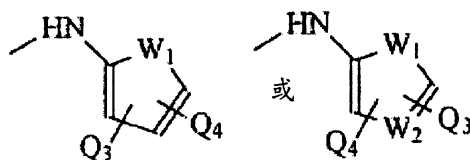


5 其中A及B非同時為苯環；

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

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

10 Q_1 及 Q_2 各自分別為氫、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ，



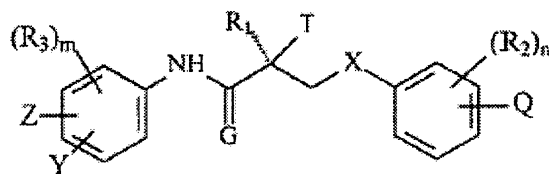
15 Q_3 及 Q_4 各自分別為氫、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、

NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、
 NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OR、COR、
 OCOR、OSO₂R、SO₂R或SR、SCN、NCS、OCN、或NCO；

W₁為O、NH、NR、NO或S；以及

5 W₂為N或NO。

另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式VI結構式表示：



VI

其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

10 G為O或S；

T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；

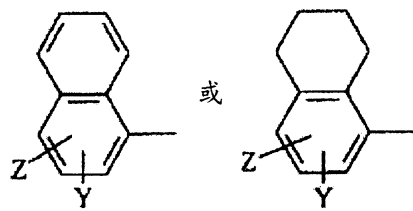
R為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、
 CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或OH；

R₁為CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃或CF₂CF₃；

15 R₂為F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、
 NHCOCF₃、NHCOR、烷基、芳烷基、OR、NH₂、NHR、
 NR₂、SR、SCN、NCS、OCN或NCO；

R₃為F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、
 CF₃、SnR₃、或R₃與其附接之苯環共同形成一個以如下結構

20 式之一表示之稠環系：

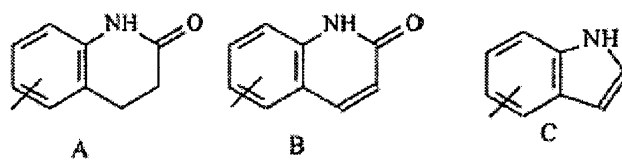


Z 為 NO_2 、 CN 、 COR 、 COOH 或 CONHR ；

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

Q 為 H 、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、

- 5 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OH 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 、或 SR ；或 Q 與其附接之苯環共同形成為一個結構式 A、B 或 C 表示之稠環系：

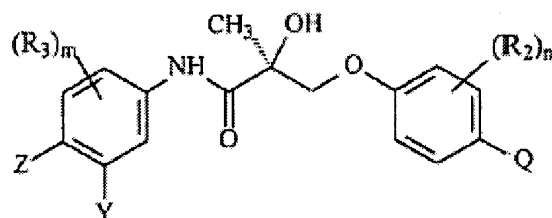


10

n 為 1-4 之整數；以及

m 為 1-3 之整數。

另一具體例中，本發明提供一種 SARM 化合物之前藥，其中該 SARM 化合物係以式 VII 結構式表示：



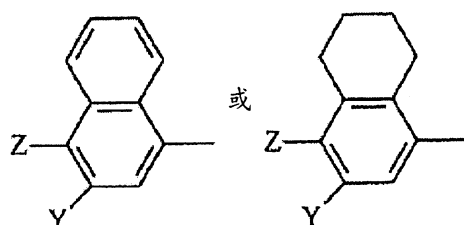
VII

15

其中

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

R_3 為 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、
5 CF_3 、 SnR_3 、或 R_3 與其附接之苯環共同形成一個以如下結構式之一表示之稠環系：

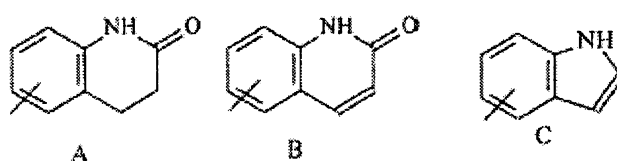


R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

10 Z 為 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 為 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ；

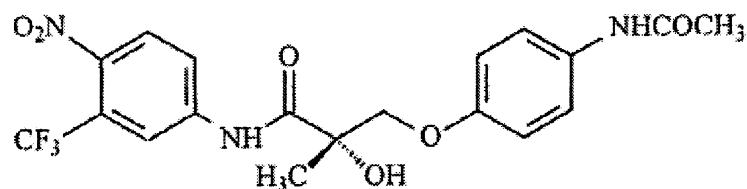
Q 為 H、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、CONHR、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、
15 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、或 SR；或 Q 與其附接之苯環共同形成為一個結構式 A、B 或 C 表示之稠環系：



n 為 1-4 之整數；以及

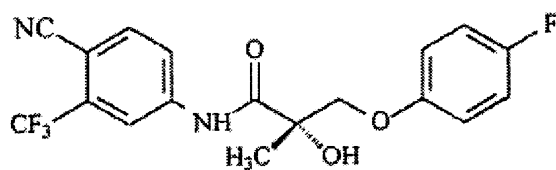
m為1-3之整數。

另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式VIII結構式表示：



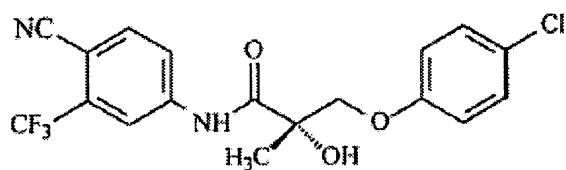
VIII

5 另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式XI結構式表示：



XI

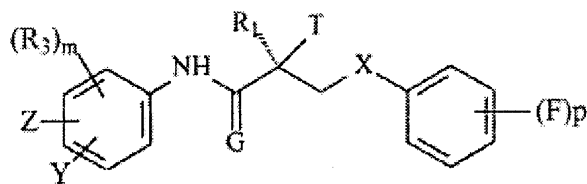
另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式XIII結構式表示：



XIII

10

另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式XIV結構式表示：



XIV

其中

X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

G為O或S；

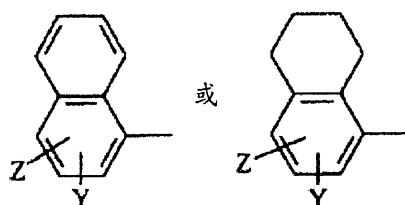
5 T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；

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

R₁為CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃或CF₂CF₃；

R₂為F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、
10 NHCOCF₃、NHCOR、烷基、芳烷基、OR、NH₂、NHR、NR₂、SR、SCN、NCS、OCN或NCO；

R₃為F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃、SnR₃、或R₃與其附接之苯環共同形成一個以如下結構式之一表示之稠環系：



15

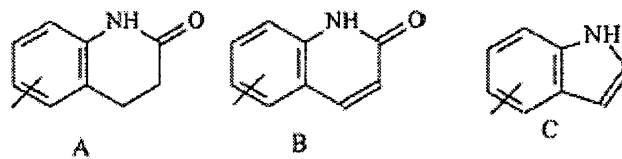
Z為NO₂、CN、COR、COOH或CONHR；

Y為CF₃、F、Br、Cl、I、CN或SnR₃；

Q為H、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、

NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、
 NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、
 NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OH、OR、COR、OCOR、
 OSO₂R、SO₂R、或SR；或Q與其附接之苯環共同形成為一

5 個結構式A、B或C表示之稠環系：

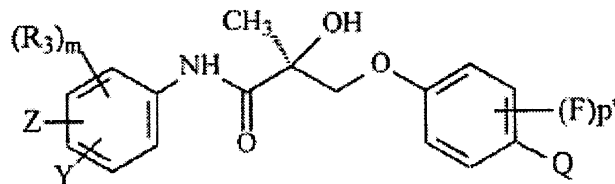


n為1-4之整數；

m為1-3之整數；以及

p為2-5(含)之整數。

10 另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式XVII結構式表示：



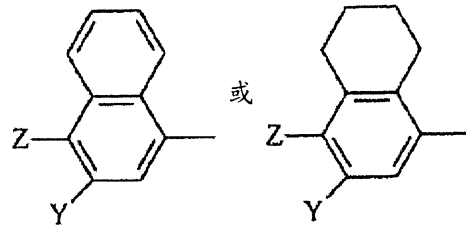
XVII

其中

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

R₃為F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、
 CF₃、SnR₃、或R₃與其附接之苯環共同形成一個以如下結構

式之一表示之稠環系：

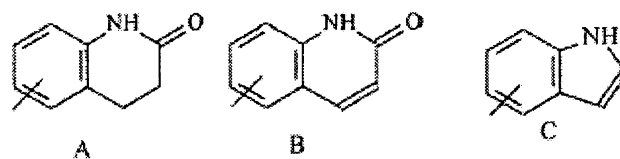


R為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或OH；

5 Z為 NO_2 、CN、COR、COOH或CONHR；

Y為 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN或 SnR_3 ；

Q為H、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、CONHR、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、
 10 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、或SR；或Q與其附接之苯環共同形成為一個結構式A、B或C表示之稠環系：

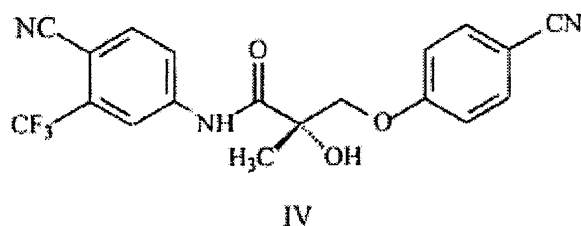


n為1-4之整數；

15 m為1-3之整數；以及

p'為1-4(含)之整數。

另一具體例中，本發明提供一種SARM化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式IV結構式表示：



一具體例中，本發明之前藥具有改性，其相對於親代 SARM 化合物，變更前藥之水中溶解度。另一具體例中，本發明之前藥具有改性，其相對於親代 SARM 化合物，增加前藥之生物利用率。一具體例中，該生物利用率為口服生物利用率。

另一具體例中，本發明提供一種組成物其包含本發明 SARM 之前藥；及適當載劑或稀釋劑。另一具體例中，本發明提供一種藥學組成物其包含有效量之本發明 SARM 之前藥；及藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

另一具體例中，本發明提供一種於一個體抑制製造精子之方法，包含讓該個體與可有效抑制精子製造量之 SAM 之前藥接觸。

另一具體例中，本發明提供一種男性個體避孕之方法，包含讓該男性個體與可有效抑制該男性個體製造精子之用量之 SARM 之前藥接觸，藉此執行個體之避孕。

另一具體例中，本發明提供一種個體之激素療法，包含讓該個體與可有效執行雄激素依賴型病情改變用量之 SARM 之前藥接觸。

另一具體例中，本發明提供一種激素補充治療之方法，包含讓該個體與可有效執行雄激素依賴型病情改變用

量之SARM之前藥接觸。

另一具體例中，本發明提供一種治療患有激素相關病症之個體之方法，包含讓該個體與可有效執行雄激素依賴型病情改變用量之SARM之前藥接觸。

- 5 另一具體例中，本發明提供一種於一個體治療患有攝護腺癌之方法，包含讓該個體與可有效治療該個體之攝護腺癌用量之SARM之前藥接觸。

- 另一具體例中，本發明提供一種於一個體降低攝護腺癌罹病率之方法，包含讓該個體與可有效於該個體降低攝
10 護腺癌罹病率用量之SARM之前藥接觸。

另一具體例中，本發明提供一種於一患有攝護腺癌個體延遲攝護腺癌之進行之方法，包含讓該個體與可有效於該個體延遲攝護腺癌之用量之SARM之前藥接觸。

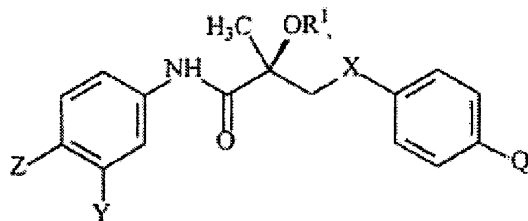
- 另一具體例中，本發明提供一種於一個體降低攝護腺
15 癌復發率之方法，包含讓該個體與可有效降低該個體之攝護腺癌復發率用量之SARM之前藥接觸。

另一具體例中，本發明提供一種於一個體治療乾眼病之方法，包含讓該個體與可有效於該個體治療乾眼病用量之SARM之前藥接觸。

- 20 另一具體例中，本發明提供一種於一個體降低乾眼病罹病率之方法，包含讓該個體與可有效降低該個體之乾眼病罹病率之用量之SARM之前藥接觸。

另一具體例中，本發明提供一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式

II-B結構式表示：



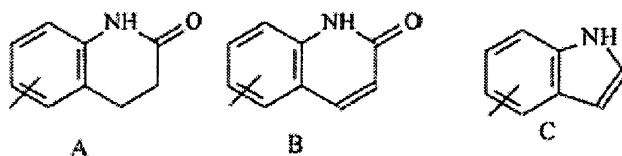
II-B

其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

5 Z為NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

Y為CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃或SnR₃；

Q為烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、
NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、
OCONHR、CONHR、NHCSCCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、
10 NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、
SR、SCN、NCS、OCN或NCO；或Q與其附接之苯環共同
形成為一個結構式A、B或C表示之稠環系：

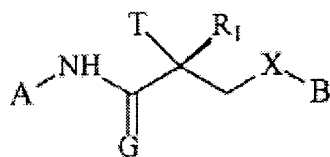


R為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、
15 CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或OH；

其中R¹定義如後，以及其中該SARM化合物係鍵結至
R¹之任一個適當原子。

另一具體例中，本發明提供一種選擇性雄激素受體調
節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式

20 V-B結構式表示：



V-B

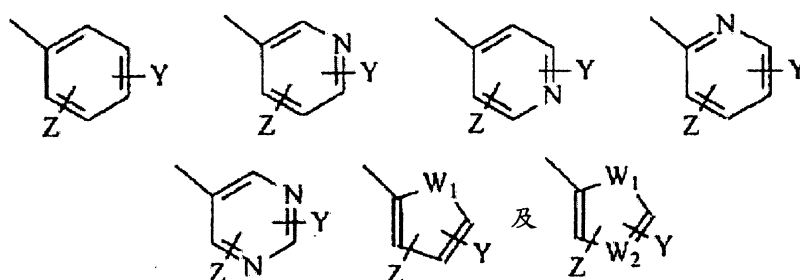
其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

G為O或S；

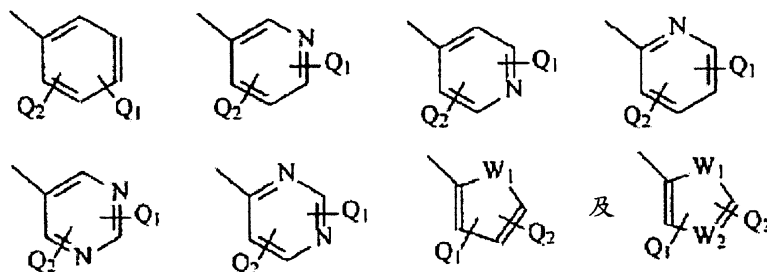
T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；

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

A為一環其係選自：



B為一環其係選自：



10

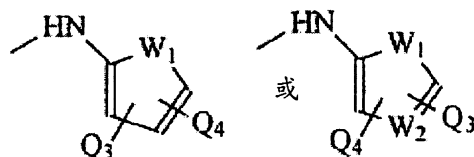
其中A及B非同時為苯環；

Z為NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

Y為CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃或SnR₃；

Q₁及Q₂各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、

CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、
 NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、
 NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OR、COR、
 OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN或NCO，



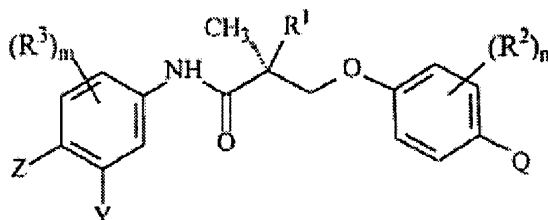
5

Q₃及Q₄各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、
 CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、
 NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、
 NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OR、COR、
 10 OCOR、OSO₂R、SO₂R或SR、SCN、NCS、OCN、或NCO；

W₁為O、NH、NR、NO或S；

W₂為N或NO，其中R₁定義如後，以及其中該SARM化
 合物係鍵結至R₁之任一個適當原子。

15 另一具體例中，本發明提供一種選擇性雄激素受體調
 節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式
 VII-B結構式表示：

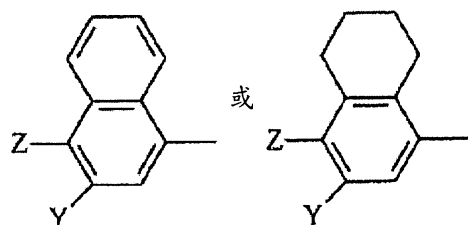


VII-B

其中

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

R_3 為 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、
5 CF_3 、 SnR_3 、或 R_3 與其附接之苯環共同形成一個以如下結構式之一表示之稠環系：

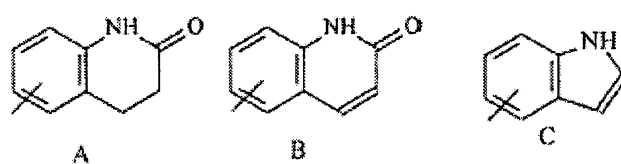


R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

10 Z 為 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 為 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ；

Q 為 H、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、CONHR、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、
15 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、或 SR；或 Q 與其附接之苯環共同形成為一個結構式 A、B 或 C 表示之稠環系：

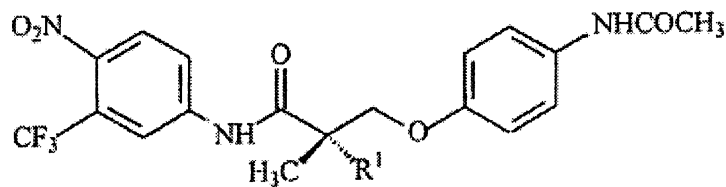


n 為 1-4 之整數；以及

m為1-3之整數；

以及R¹定義如後，以及其中該SARM化合物係鍵結至R¹之任一個適當原子。

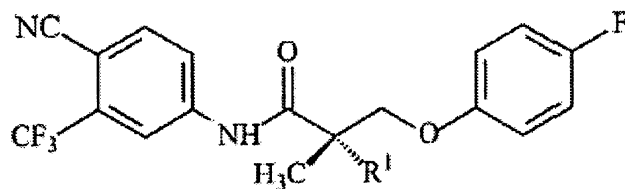
另一具體例中，本發明提供一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式VIII-B結構式表示：



VIII-B

其中R¹定義如後，以及其中該SARM化合物係鍵結至R¹之任一個適當原子。

10 另一具體例中，本發明提供一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式XI-B結構式表示：

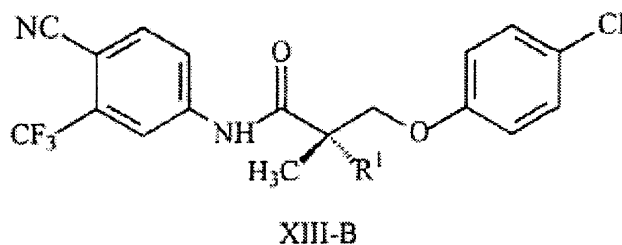


XI-B

15 其中R¹定義如後，以及其中該SARM化合物係鍵結至R¹之任一個適當原子。

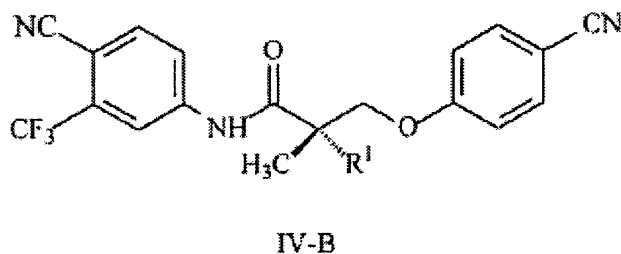
另一具體例中，本發明提供一種選擇性雄激素受體調

節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式
XIII-B結構式表示：



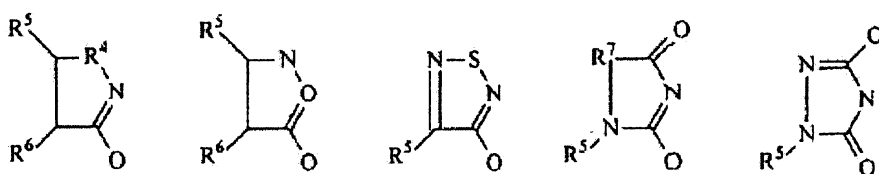
其中 R^1 定義如後，以及其中該SARM化合物係鍵結至
5 R^1 之任一個適當原子。

另一具體例中，本發明提供一種選擇性雄激素受體調
節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式
IV-B結構式表示：

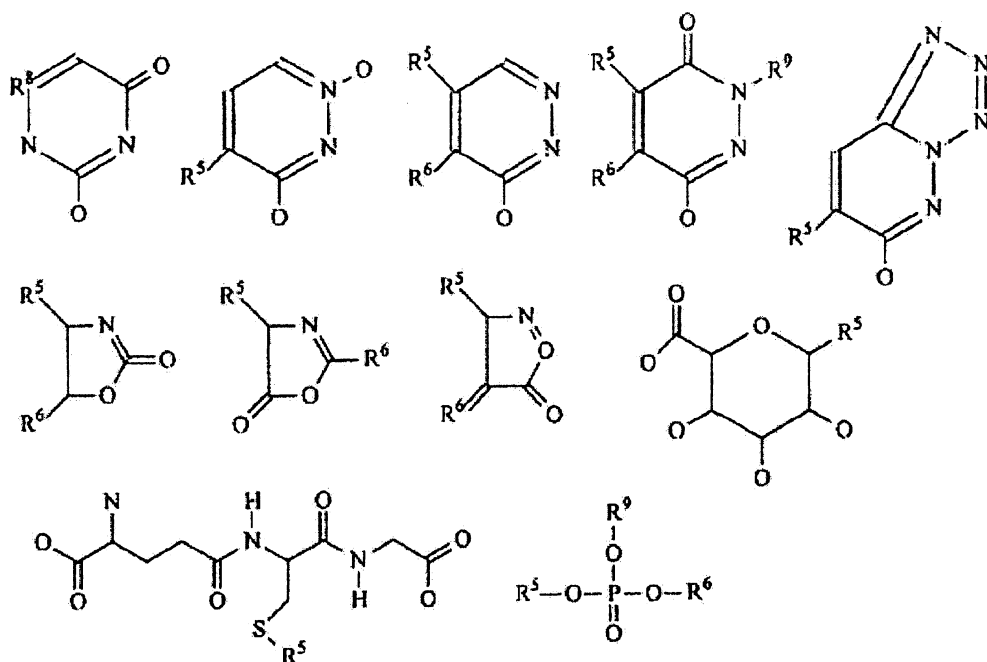


其中 R^1 定義如後，以及其中該SARM化合物係鍵結至
10 R^1 之任一個適當原子。

如上結構式中，以符號「B」(表示 R^1)標示之SARM修
改為下列結構式之一：



15

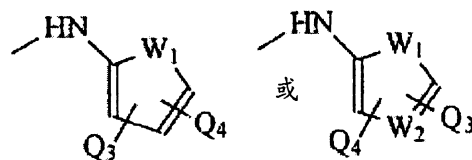


以及其中

R^7 為 O 或 CH_2 ；

R^8 為 N 或 CH；

- 5 R^5 、 R^6 及 R^9 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR、SCN、NCS、OCN、NCO，
- 10 鍵結至該 SARM 化合物之指示位置之鍵結，

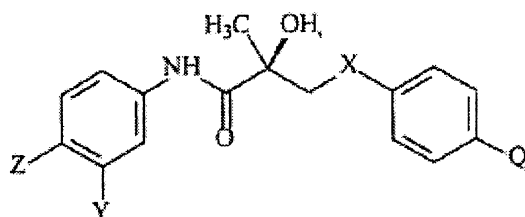


其中 Q_3 及 Q_4 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、

NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R或SR、SCN、NCS、OCN、或NCO。

另一具體例中，本發明提供一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式II

5 結構式表示：



II

其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

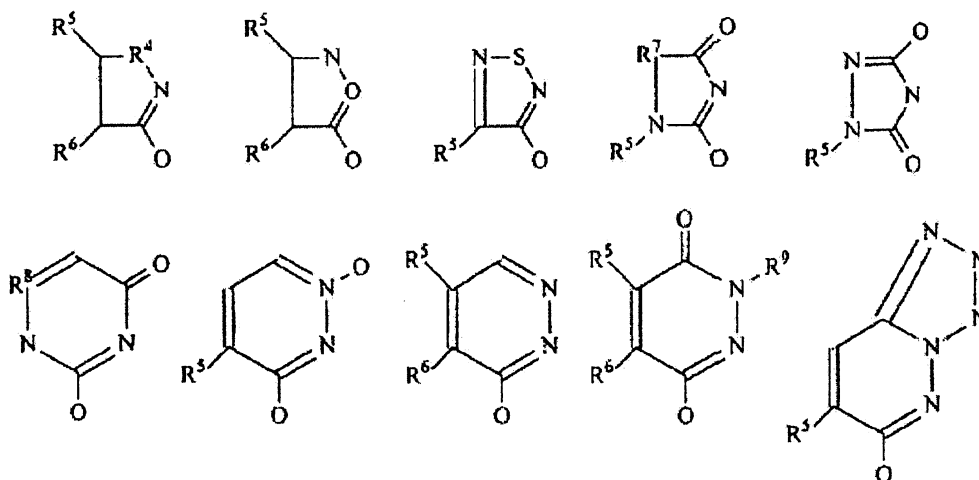
Z為NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

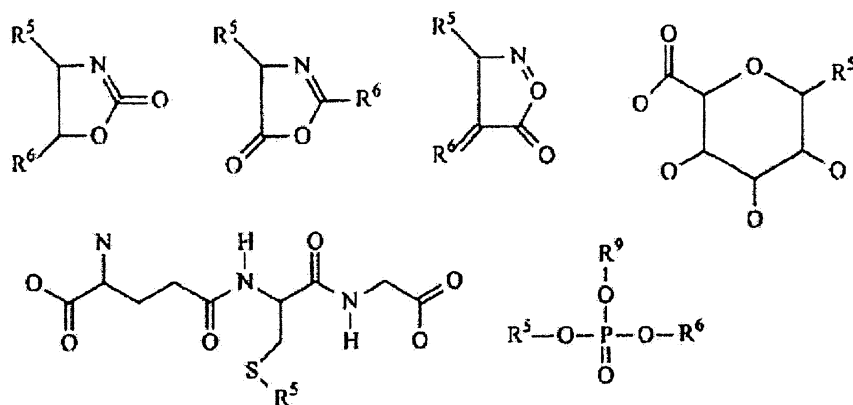
Y為CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃或SnR₃；

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

以及：

(a) Q為下列結構式之一：



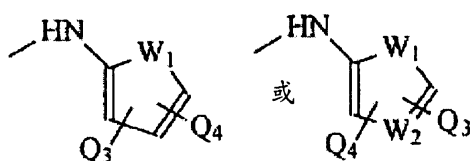


其中

R^7 為 O 或 CH_2 ；

R^8 為 N 或 CH ；

- 5 R^5 、 R^6 及 R^9 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR、SCN、NCS、OCN、NCO，
- 10 鍵結至該 SARM 化合物之指示位置之鍵結，

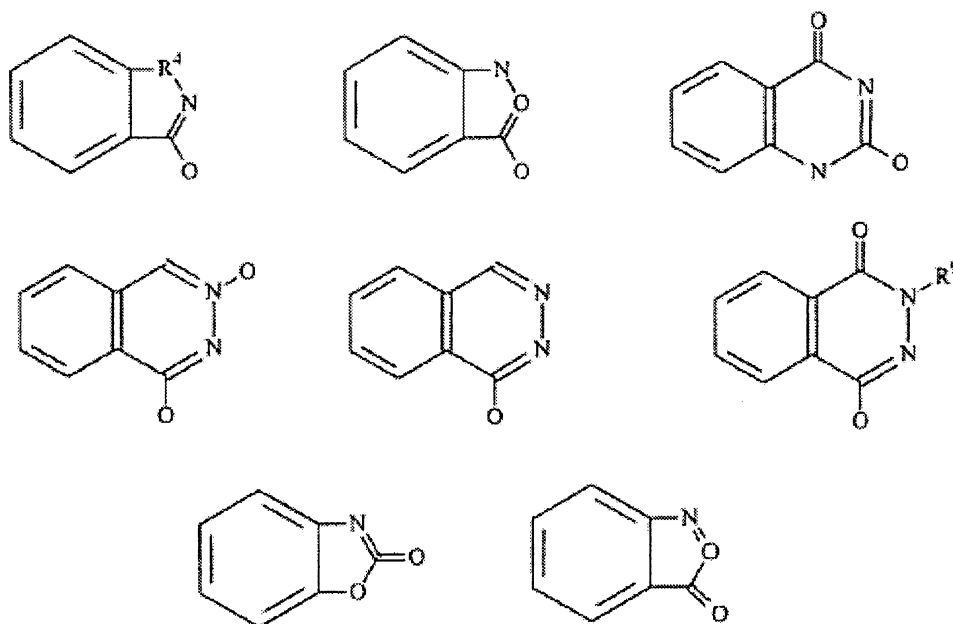


- 其中 Q_3 及 Q_4 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR、SCN、NCS、OCN、或 NCO；
- 15 以及

其中該SARM化合物係鍵結至Q之任一個適當原子；

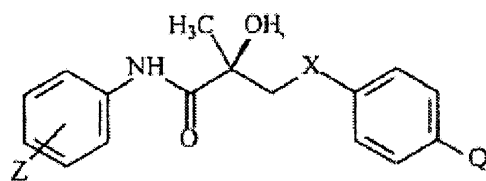
或

(b) Q連同其附接之B環共同形成一個下列結構式之一表示之稠環系：



5

另一具體例中，本發明提供一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式L結構式表示：



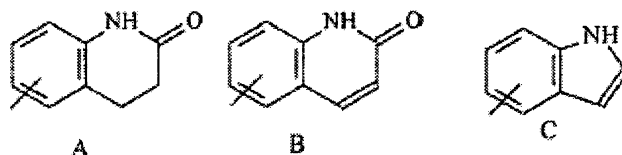
L

10

其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

Q為烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCH₃、NHCSR、

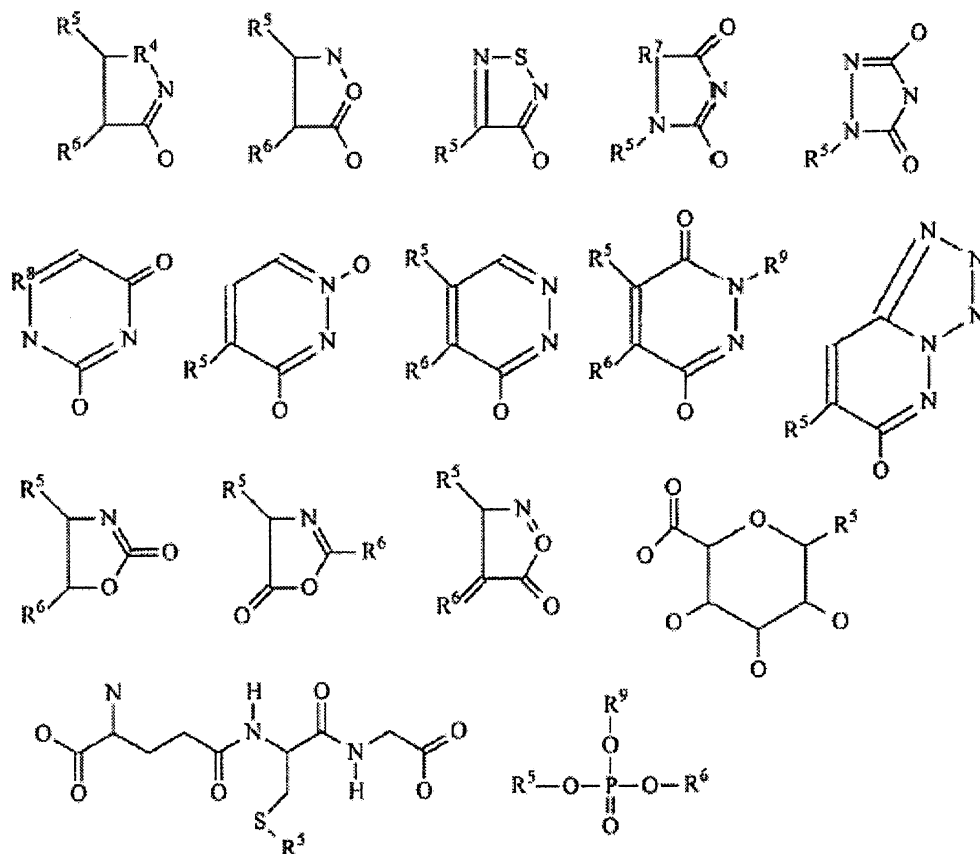
NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 、
 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ；或Q與其附接之苯環共同
 形成為一個結構式A、B或C表示之稠環系：



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

以及：

(a) Z為下列結構式之一：

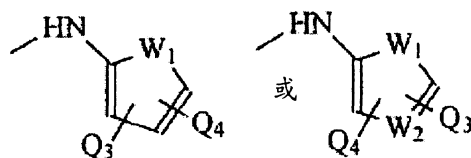


10 其中

R^7 為O或 CH_2 ；

R^8 為 N 或 CH；

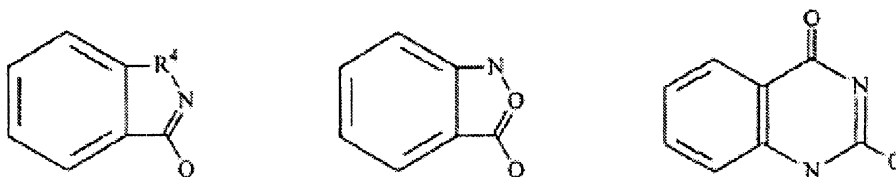
- R^5 、 R^6 及 R^9 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、
CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、
5 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、
 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、
OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR、SCN、NCS、OCN、NCO，
鍵結至該 SARM 化合物之指示位置之鍵結，

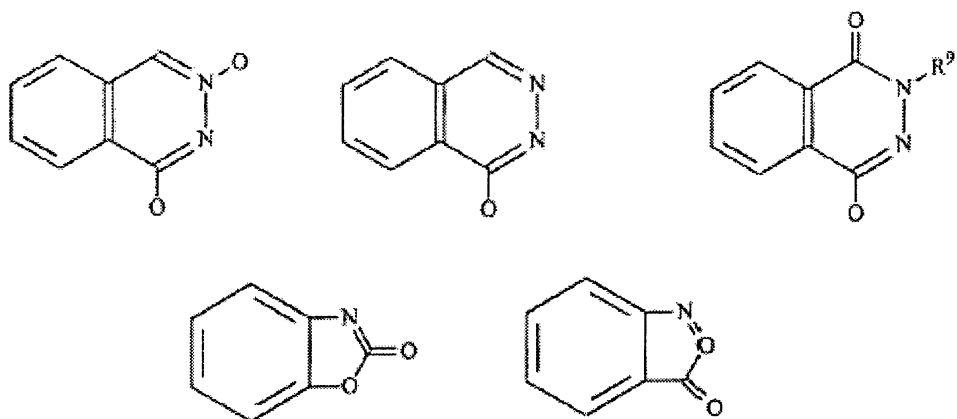


- 其中 Q_3 及 Q_4 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、
10 CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、
 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、
 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、
OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR、SCN、NCS、OCN、或 NCO；
以及

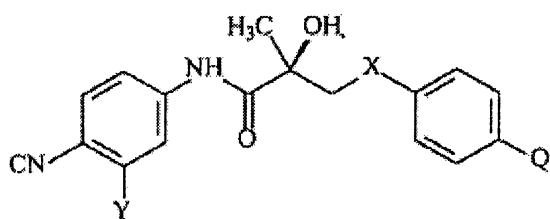
- 15 其中該 SARM 化合物係鍵結至 Z 之任一個適當原子；
或

(b) Z 連同其附接之 B 環共同形成一個下列結構式之一
表示之稠環系：





另一具體例中，本發明提供一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式LI結構式表示：



LI

其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

Z為NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

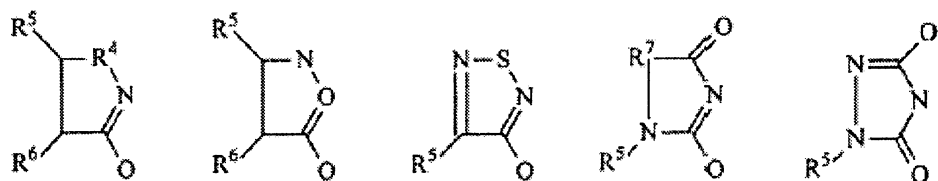
Y為CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃或SnR₃；

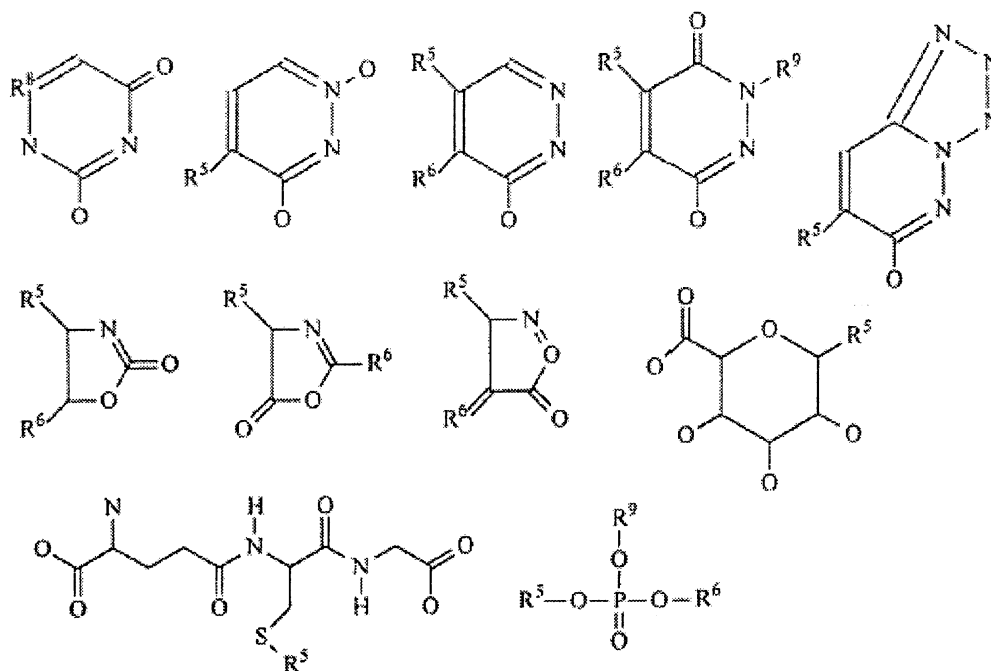
10 R為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、

CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或OH；

以及：

(a) Q為下列結構式之一：



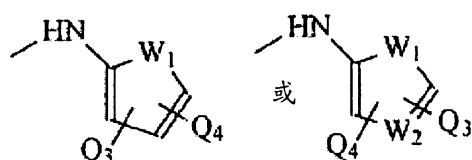


其中

R^7 為 O 或 CH_2 ;

R^8 為 N 或 CH ;

- 5 R^5 、 R^6 及 R^9 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR、SCN、NCS、OCN、NCO，
- 10 鍵結至該 SARM 化合物之指示位置之鍵結，



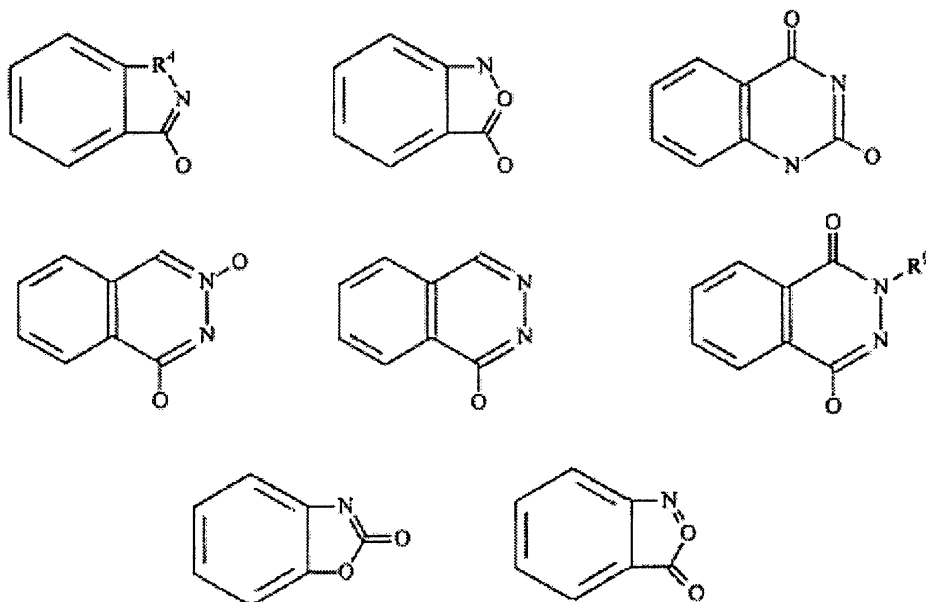
其中 Q_3 及 Q_4 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、

NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OR、COR、
 OCOR、OSO₂R、SO₂R或SR、SCN、NCS、OCN、或NCO；
 以及

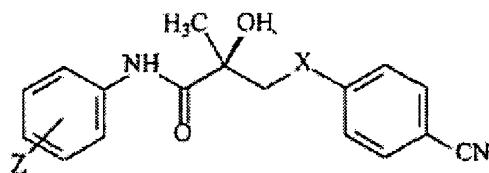
其中該SARM化合物係鍵結至Q之任一個適當原子；

5 或

(b) Q連同其附接之B環共同形成一個下列結構式之一
 表示之稠環系：



10 另一具體例中，本發明提供一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式LII結構式表示：



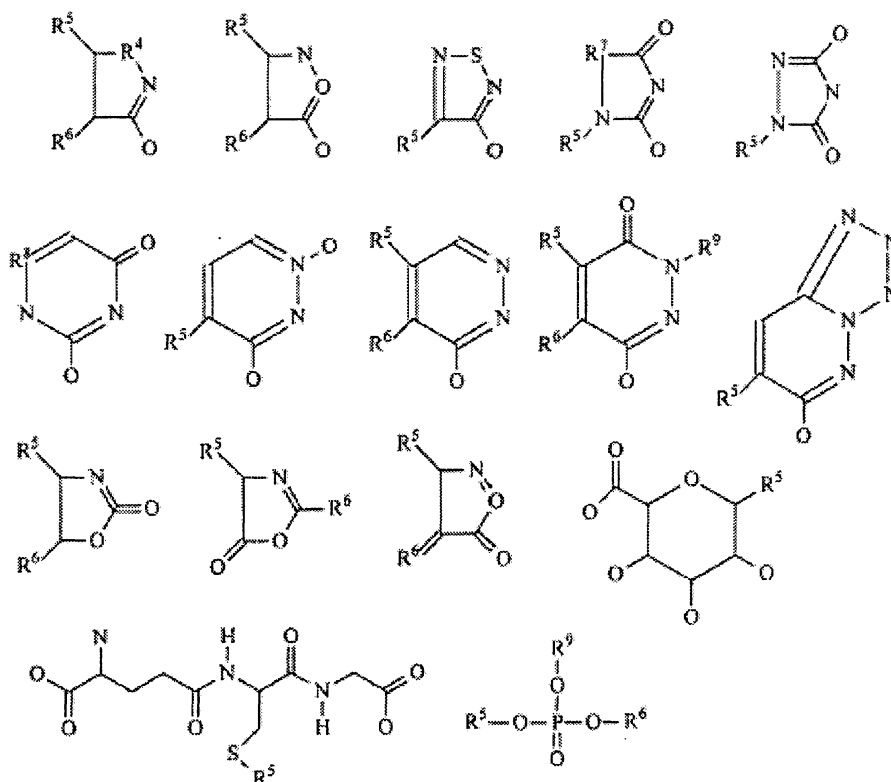
LII

其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

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

以及：

(a) Z為下列結構式之一：



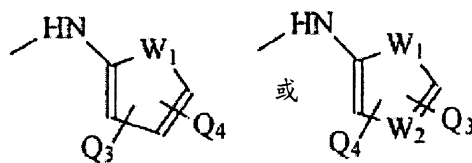
5

其中

R^7 為O或 CH_2 ；

R^8 為N或CH；

R^5 、 R^6 及 R^9 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN、NCO，
10 鍵結至該SARM化合物之指示位置之鍵結，

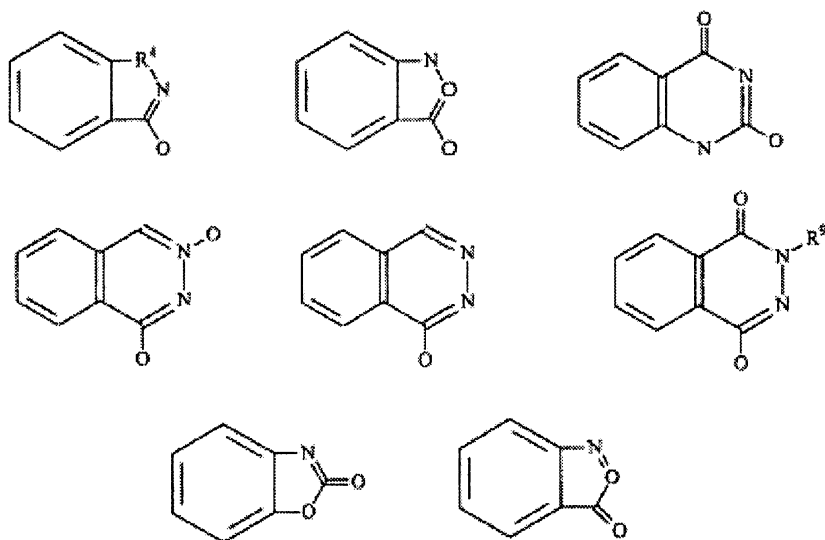


其中 Q_3 及 Q_4 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCCH_3$ 、
 5 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、或 NCO ；
 以及

其中該SARM化合物係鍵結至Z之任一個適當原子；

或

10 (b) Z連同其附接之B環共同形成一個下列結構式之一
 表示之稠環系：



另一具體例中，本發明提供後文說明之SARM化合物
 之一之前藥(「選擇性雄激素受體調節劑」乙節)，其中如上

15 對前藥之說明附上對前藥之改性。

定義

一具體例中，取代基R若未另行指示，則表示烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_2 ；芳基、苯基、F、Cl、Br、I、烯基或羥基(OH)。

- 5 「烷基」表示飽和脂肪族烴，包括直鏈烷基、分支鏈烷基及環狀烷基。一具體例中，烷基含1-12個碳。另一具體例中，烷基含1-7個碳。另一具體例中，烷基含1-6個碳。另一具體例中，烷基含1-4個碳。烷基可未經取代或經以一或多個選自鹵原子(例如F、Cl、Br、I)、羥基、烷氧基、羰基、
- 10 基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羧基、硫基及硫烷基之基團取代。

「鹵烷基」表示如前文定義之烷基，其經以一或多個鹵原子例如F、Cl、Br或I取代。「鹵素」表示週期表VII族元素，例如F、Cl、Br或I。

- 15 「芳基」表示含有至少一個碳環系芳香族基或族環系芳香族基之芳香族基團，其可未經取代或經以一或多個選自下列之基團取代：鹵原子(例如F、Cl、Br、I)、鹵烷基、羥基、烷氧基、羰基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羧基或硫基或
- 20 硫烷基。芳基環之非限制性範例為苯基、萘基、吡喃基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、異噻唑基等。

「羥基」表示OH基。「烯基」表示含有至少一個碳-碳雙鍵之基團。

「芳基烷基」表示烷基鍵結至芳基，其中烷基及芳基定義如前。芳烷基之一例為苄基。

一具體例中，本發明係關於前藥類似物之用途。另一具體例中，本發明係關於其衍生物之用途。另一具體例中，
5 本發明係關於其異構物之用途。另一具體例中，本發明係關於其代謝產物之用途。另一具體例中，本發明係關於其藥學上可接受之鹽之用途。另一具體例中，本發明係關於其藥學產物之用途。另一具體例中，本發明係關於其水合物之用途。另一具體例中，本發明係關於其N-氧化物之用途。
10 途。另一具體例中，本發明係關於其同質異形體之用途。另一具體例中，本發明係關於其晶體之用途。

另一具體例中，本發明係有關本發明之SARM化合物之類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學上可接受之鹽、藥學產物、水合物、或N-氧化物、前藥、同質異形體
15 或晶體之任一種組合之用途。

一具體例中，「前藥」一詞表示於活體內可經由例如水解、酯化、去酯化、活化、鹽生成等反應而轉換成生物活性劑之物質。另一具體例中，「前藥」表示具有較高水中溶解度之藥物衍生物。另一具體例中，「前藥」表示具有較低
20 水中溶解度之藥物衍生物。另一具體例中，「前藥」表示具有較高生物利用率之藥物衍生物。另一具體例中，「前藥」表示具有較低毒性之藥物衍生物。另一具體例中，「前藥」表示具有改良之分溶於特定身體組織或生物體液之藥物衍生物。另一具體例中，「前藥」表示業界已知之任何其它「前

藥」定義。各定義表示本發明之一分開具體例。

如此處定義，「異構物」一詞包括(但非限制性)光學異構物及類似物、結構異構物及類似物、組態異構物及類似物等。

5 一具體例中，本發明涵蓋SARM化合物之各種光學異構物之用途。熟諳技藝人士了解本發明之SARM化合物含有至少一個對掌中心。如此，本發明方法使用之SARM化合物可以旋光形式或外消旋形式存在，且可以旋光形式或外消旋形式分離。若干化合物也具有同質異形性。須了解本發明化合物涵蓋任一種外消旋形式、旋光形式、同質異形體
10 形式、或立體異構物形式、或其混合物，該等形式具有可用於此處所述各方法之性質。一具體例中，SARM化合物為純質(R)-異構物。另一具體例中，SARM化合物為純質(S)-異構物。另一具體例中，SARM化合物為(R)-異構物與(S)-異構物之混合物。另一具體例中，SARM化合物包含等量
15 (R)-異構物與(S)-異構物之外消旋混合物。如何製備旋光形式為業界眾所周知(例如經由光學分割外消旋形式，經由再結晶技術，經由從旋光性起始物料合成，經由對掌合成，或經由使用對掌靜相進行層析分離而製備)。

20 本發明包括經胺基取代之化合物與有機酸及無機酸例如檸檬酸及鹽酸之藥學上可接受之鹽。本發明也包括此處所述化合物之胺基取代基之N-氧化物。藥學上可接受之鹽也可由酚系化合物經由使用無機鹼如氫氧化鈉處理而製備。此外，酚系化合物之酯類可使用脂肪族羧酸及芳香族

羧酸而製備，例如乙酸酯及苯甲酸酯。

本發明進一步包括SARM化合物衍生物。「衍生物」一詞包括(但非限制性)醚衍生物、酸衍生物、醯胺衍生物、酯衍生物等。此外，本發明進一步包括SARM化合物之水合物。「水合物」一詞包括(但非限制性)半水合物、一水合物、
5 二水合物、三水合物等。

本發明進一步包括SARM化合物之代謝產物。「代謝產物」一詞表示任一種由另一種物質藉代謝作用或代謝過程所製造之物質。

10 本發明進一步包括SARM化合物之藥學產物。「藥學產物」一詞表示適合用於藥學用途(藥學組成物)(定義如此處)之組成物。

本發明進一步包括SARM化合物之晶體。此外，本發明提供SARM化合物之同質異形體。「晶體」一詞表示結晶態之物質。「同質異形體」一詞表示具有特殊物理性質例如
15 X光繞射、IR光譜、熔點等之物質之特殊結晶態。

「適當」一詞當描述原子時，於一具體例表示一個原子具有適當反應性可結合於指示位置。另一具體例中，「適當」一詞表示可立體近接之原子。另一具體例中，「適當」
20 表示可軋合而不會有損化學基團之生物活性(例如水解能力)之原子。另一具體例中，「適當」表示化學業界人士了解該術語之任何其它定義。各項可能皆表示本發明之一分開具體例。

選擇性雄激素受體調節劑化合物之生物活性

選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物為鎖定雄激素受體為目標之作用劑(「ARTA」)之新穎類別，該化合物於先前已經顯示可用於a)男性避孕；b)治療多種激素相關病症，例如老年男性之雄激素下降(ADAM)相關病症，例如倦怠、憂鬱症、性慾減退、性功能障礙、勃起功能障礙、生殖腺機能低下、鬆骨病、脫髮、貧血、肥胖、肌肉減少、骨質減少、鬆骨病、良性攝護腺肥大、情緒及認知改變以及攝護腺癌；c)治療女性雄激素下降(ADIF)媒介之病症，例如性功能障礙、性慾減退、生殖腺機能低下、肌肉減少、骨質減少、鬆骨病、認知與情緒改變、憂鬱症、貧血、脫髮、肥胖、子宮內膜異位、乳癌、子宮癌及卵巢癌；d)治療及/或預防急性及/或慢性肌肉消耗病症；e)預防及/或治療乾眼病；f)口服雄激素補充治療；及/或g)降低攝護腺癌罹病率，停止攝護腺癌或造成攝護腺癌的退行；及/或h)誘生癌細胞之細胞凋亡。

如此處使用，胞外發訊分子之受體合稱為「細胞發訊受體」。多種細胞發訊受體為細胞表面之穿膜蛋白質；當該受體結合胞外發訊分子(亦即配位子)時，該受體變成活化，因而產生改變細胞行為之一連串胞內信號串級。相反地，若干具體實中，受體位於細胞內側，發訊配位子必須進入細胞才能活化受體；因此此等發訊分子必須充分夠小及充分疏水性才能擴散通過細胞之胞質膜。

類固醇激素屬於可直接擴散通過目標細胞之胞質膜、且結合至胞內細胞發訊受體之小型疏水分子之一例。此等

受體之結構上相關，且構成胞內受體超族(或類固醇-激素受體超族)。類固醇激素受體包括孕激素受體、雌激素受體、雄激素受體、糖皮質激素受體、及礦物皮質激素受體。本發明特別係關於雄激素受體。

- 5 除了配位子結合至受體外，受體可被封阻來防止配位子的結合。當物質結合至受體時，物質的三維結構以滾珠與承窩組態嵌合入由受體之三維結構所形成之空間。滾球嵌合入承窩愈佳，則夾持愈緊密。此種現象稱作親和力。若一種物質之親和力係大於原先激素之親和力，則該物質
- 10 將激素競爭，更常結合至結合位置。一旦結合時，信號經受體發送入細胞，造成細胞以某種方式回應。稱作為活化。活化時，活化受體直接調節特定基因的轉錄。但物質與受體也可具有親和力以外之某種屬性來活化細胞。物質原子與受體原子間可形成化學鍵結。某些情況下，如此導致受
- 15 體組態改變，足夠開始活化過程(稱作為信號轉導)。

- 一具體例中，本發明係關於選擇性雄激素受體調節劑化合物，其為激動劑化合物。受體激動劑為一種結合至受體且活化受體之物質。如此一具體例中，本發明SARM化合物可用於結合至類固醇激素受體且活化受體。一具體例
- 20 中，本發明激動劑化合物為結合雄激素受體之激動劑。另一具體例中，該化合物對雄激素受體有高度親和力。另一具體例中，激動劑化合物也具有合成代謝活性。另一具體例中，本發明提供具有非類固醇化合物對雄激素受體之激動劑活性及合成代謝活性之選擇性雄激素受體調節劑。

一具體例中，本發明係關於選擇性雄激素受體調節劑化合物，其為拮抗劑化合物。受體拮抗劑為一種結合至受體且鈍化受體之物質。如此一具體例中，本發明SARM化合物可用於結合至類固醇激素受體且鈍化受體。一具體例
5 中，本發明拮抗劑化合物為結合雄激素受體之拮抗劑。另一具體例中，該化合物對雄激素受體有高度親和力。

又另一具體例，本發明SARM化合物可歸類為部分AR激動劑/拮抗劑。SARMs於某些組織為AR激動劑，造成AR-反應基因的轉錄增加(例如肌肉合成代謝效應)。於其它組
10 織，此等化合物可作為與AR之抑制劑來防止天然雄激素之激動劑效應。

測定本發明化合物是否為AR激動劑或拮抗劑之檢定分析為熟諳技藝人士眾所周知。例如AR激動活性可經由監視SARM化合物維持及/或刺激含AR組織(例如攝護腺及精
15 囊)生長之能力(藉重量測定)來監視其AR激動劑活性。AR拮抗劑活性可經由監視SARM化合物抑制含AR組織生長之能力而測定。

本發明化合物可逆或不可逆地結合至雄激素受體。一具體例中，雄激素受體為哺乳類之雄激素受體。另一具
20 體例中，雄激素受體為人類之雄激素受體。一具體例中，SARM化合物可逆性結合至哺乳類例如人類之雄激素受體。化合物可逆性結合至受體表示於結合後化合物可由受體脫離。

另一具體例中，SARM化合物不可逆性結合至哺乳類

例如人類之雄激素受體。如此於一具體例，本發明化合物可含有允許雄激素受體烷化(亦即生成共價鍵)之官能基(例如親和力標記)。如此，此種情況下，化合物為不可逆性結合至受體之烷化劑，如此無法藉類固醇例如內生性配位子 DHT及睪固酮所置換。「烷化劑」於此處定義為可使用細胞成分例如DNA、RNA或酵素烷化(形成共價鍵)之化學劑。烷化劑為高度反應性化學品，其將烷基基團導入生物活性分子，因而阻止其發揮適當功能。烷化部分為與分子成分之親和部分交互作用之親電子基團。

- 10 根據本發明之一具體例，提供一種本發明SARM化合物結合至雄激素受體之方法，該方法係經由讓受體與SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學上可接受之鹽、藥學產物、水合物、N-氧化物、前藥、同質異形體、晶體或其任一種組合，於可有效造成選擇性雄
- 15 激素受體調節劑化合物結合雄激素受體之條件下接觸而結合。選擇性雄激素受體調節劑化合物結合至雄激素受體，讓本發明化合物可用作為男性避孕以及用於多種激素療法。激動劑化合物結合至雄激素受體而活化之。拮抗劑化合物結合至雄激素受體而鈍化之。激動劑化合物之結合之
- 20 或拮抗劑化合物之結合為可逆或不可逆。

根據本發明之一具體例，提供一種於個體抑制精子之製造之方法，該方法係經由個體之雄激素受體與本發明SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學上可接受之鹽、藥學產物、水合物、N-氧化物、前藥、

同質異形體、晶體或其任一種組合，以可讓選擇性雄激素受體調節劑化合物結合雄激素受體且抑制精子製造之用量接觸。

5 另一具體例中，本發明提供一種男性個體避孕之方法，包含下示步驟，對個體投予本發明SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學上可接受之鹽、藥學產物、水合物、N-氧化物、前藥、同質異形體、晶體或其任一種組合，而其用量係可有效抑制個體之精子製造之量，藉此於個體執行避孕。

10 根據本發明之另一具體例，提供一種於病人(亦即患有雄激素依賴型病症之病人)進行激素治療之方法，該方法包括病人之雄激素受體接觸本發明SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學上可接受之鹽、藥學產物、水合物、N-氧化物、前藥、同質異形體、晶體或
15 其任一種組合，而其用量係讓該選擇性雄激素受體調節劑化合物可有效結合至雄激素受體且執行雄激素依賴型病症之改變之數量。

根據本發明之另一具體例，提供一種用於病人之激素補充治療之方法，該方法包括病人之雄激素受體接觸本發明
20 明SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學上可接受之鹽、藥學產物、水合物、N-氧化物、前藥、同質異形體、晶體或其任一種組合，而其用量係讓該選擇性雄激素受體調節劑化合物可有效結合至雄激素受體且執行雄激素依賴型病症之改變之數量。

根據本發明之另一具體例，提供一種治療患有激素相關病症之個體之方法，包括對該個體以可有效結合SARM化合物至雄激素體，且影響雄激素依賴型病症之改變之用量，投予本發明SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學上可接受之鹽、藥學產物、水合物、N-氧化物、前藥、同質異形體、晶體或其任一種組合。

根據本發明可被治療之雄激素依賴型病症包括老化相關病症，例如生殖腺機能低下、肌肉減少、紅血球生成、鬆骨病以及任何其它測定與雄激素(例如睪固酮)濃度低相關之病症。

根據本發明之另一具體例，提供一種治療患有攝護腺癌之個體之方法，包含下述步驟，對該個體以可有效治療個體之攝護腺癌用量，投予本發明SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學上可接受之鹽、藥學產物、水合物、N-氧化物、前藥、同質異形體、晶體或其任一種組合。

根據本發明之另一具體例，提供一種於個體預防攝護腺癌之方法，包含下述步驟，對該個體以可有效治療個體之攝護腺癌用量，投予本發明SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學上可接受之鹽、藥學產物、水合物、N-氧化物、前藥、同質異形體、晶體或其任一種組合。

根據本發明之另一具體例，提供一種於患有攝護腺癌個體延遲攝護腺癌之進行方法，包含下述步驟，對該個體

以可於個體有效延遲攝護腺癌之進行之用量，投予本發明 SARM 化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學上可接受之鹽、藥學產物、水合物、N-氧化物、前藥、同質異形體、晶體或其任一種組合。

- 5 根據本發明之另一具體例，提供一種於患有攝護腺癌個體預防攝護腺癌復發之方法，包含下述步驟，對該個體以可有效於個體預防攝護腺癌復發用量，投予本發明 SARM 化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學上可接受之鹽、藥學產物、水合物、N-氧化物、前藥、同
- 10 質異形體、晶體或其任一種組合。

- 根據本發明之另一具體例，提供一種於患有攝護腺癌個體治療攝護腺癌復發之方法，包含下述步驟，對該個體以可有效於個體治療攝護腺癌復發用量，投予本發明 SARM 化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學
- 15 上可接受之鹽、藥學產物、水合物、N-氧化物、前藥、同質異形體、晶體或其任一種組合。

- 此外，刺激雄激素受體可刺激淚液的產量，如此本發明 SARM 化合物可用來治療乾眼病。因此，根據本發明之另一具體例，提供一種患有乾眼病個體治療乾眼病方法，包
- 20 含下述步驟，對該個體以可有效治療個體之乾眼病用量，投予本發明 SARM 化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學上可接受之鹽、藥學產物、水合物、N-氧化物、前藥、同質異形體、晶體或其任一種組合。

 根據本發明之另一具體例，提供一種於個體預防乾眼

病之方法，包含下述步驟，對該個體以可有效於個體預防乾眼病用量，投予本發明SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學上可接受之鹽、藥學產物、水合物、N-氧化物、前藥、同質異形體、晶體或其任一組合。

根據本發明之另一具體例，提供一種於癌細胞誘生細胞凋亡之方法，包含下述步驟，讓該細胞接觸本發明SARM化合物及/或其類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學上可接受之鹽、藥學產物、水合物、N-氧化物、前藥、同質異形體、晶體或其任一組合，而其用量係可有效誘生該癌細胞之細胞凋亡之數量。

如此處定義，「接觸」表示本發明SARM化合物可被導引入於試管、燒瓶、組織培養晶片、陣列、孔板、微孔板、毛細管等之含酵素之試樣，以及於足夠允許SARM結合至酵素之溫度及時間培養。試樣接觸SARM或其它特定結合成分之方法為熟諳技藝人士已知，可依據欲進行之檢定分析方案而選用。培養方法也為標準方法，且為業界人士已知。

於另一具體例中，「接觸」一詞表示本發明SARM化合物被導入接受治療之個體，允許SARM化合物於活體內接觸雄激素受體。

於一具體例，「鬆骨病」表示由於鈣及骨骼蛋白質耗盡而骨骼變稀疏且骨質減少。另一具體例中，鬆骨病造容易成骨折，且經常癒合減慢且癒合不良。未被查知之鬆骨病結果導致姿勢改變、理學異常、及活動性降低。

「BPH」(良性攝護腺肥大)於一具體例為攝護腺之非惡性腫大，且為成年男性內臟器官最常見之非惡性增生異常，且為成年男性之罹病主因。50歲以男性之BPH發生率超過75%，至90歲普及率已達88%。BPH經常導致橫過攝護腺之尿道部分(攝護腺尿道)徐緩擠壓。如此造成病人因膀胱的排空不完全以及尿液的急迫，而經常感覺迫切需要排尿。尿流的阻塞也導致對排尿難以控制，包括於期望時難以開始排尿，以及由於尿液無法由膀胱排空，結果變成難以預防尿流，此種情況稱作為溢流性尿失禁，可能導致尿路阻塞及尿路衰竭。

「憂鬱症」一詞表示一種涉及身體、情緒及念頭之疾病，憂鬱症影響病人飲食、睡眠以及有關本身的感覺以及有關事的想法。憂鬱症之徵象及症狀包括對活動喪失興趣、喪失胃口、或過食、情感表達喪失、情緒空白、絕望感、悲觀、罪惡感或無助感、社交退縮、倦怠、睡眠障礙、注意力不集中、記憶力減退、或難以做決定、心神不定、易怒、頭痛、消化道病症或慢性疼痛。

「脫髮」一詞於醫學上稱作禿髮，於一具體例表示常見之男性禿。禿頭典型係始於頭皮有斑塊狀頭髮脫落，偶而進行至完全禿頭，且甚至體毛也脫落。男性及女性皆可能罹患脫髮。

「貧血」表示紅血球數目低於正常數目，或血中血色素含量低於正常之情況。因而血液之氧氣攜帶能力降低。貧血個體感覺疲勞、容易倦怠、蒼白、心悸且經常氣促。

貧血係由於以下四種基本因素所造成：a)出血(流血)；b)溶血(紅血球過度遭到破壞)；c)紅血球產量過低；以及d)血色素不足。有多種形式之貧血包括再生不良性貧血、苯中毒、汎肯尼氏貧血(Fanconi anemia)、新生兒溶血病、遺傳性球狀血球貧血、鐵缺乏性貧血、骨質石化病、惡性貧血、鐮刀型血球貧血、地中海型貧血、骨髓發育不全症候群、以及多種骨髓病。如此處涵蓋，本發明SARM化合物可用於預防及/或治療任一種或任多種前文列舉之形式之貧血。

「肥胖」表示遠高於個體正常體重狀態。傳統上，體重超過理想體重之20%則被視為肥胖。於另一具體例，肥胖定義為重高指數(BMI)為30或30以上。肥胖經常基於遺傳因素及行為因素，而屬於多重因素。因肥胖造成之體重過重顯著促成健康問題。肥胖增加出現多種疾病之風險，該等疾病包括：第2型(成年發作型)糖尿病；高血壓(高血壓)；中風(腦血管病發作或CVA)；心臟病發作(心肌梗塞或MI)；心臟衰竭(充血性心臟衰竭)；癌症(某些形式之癌症例如攝護腺癌及結腸與直腸癌)；膽結石及膽囊病(膽囊炎)；痛風及痛風性關節炎；膝、髖及下背之骨關節炎(退化性關節炎)；睡眠絕息(睡眠中無法正常呼吸、血氧過低)；以及皮克維金氏症候群(Pickwickian syndrome)(肥胖、臉紅、換氣不足及嗜眠)。如此處涵蓋，「肥胖」一詞包括前文列舉之任一種肥胖相關病症及病情。如此本發明SARM化合物之前藥可用於預防及/或治療任一種或任多種前文列舉之肥胖相關病症及病情。

選擇性雄激素受體調節劑：

一具體例中，本發明SARM化合物為一類新穎AR鎖定目標作用劑，其顯示雄激素括性或抗雄激素括性、以及合成代謝活性。另一具體例中，本發明SARM化合物為一類新穎AR之非類固醇配位子。

另一具體例中，本發明SARM化合物可依據其生物活性歸類為亞群。例如若干SARM化合物對肌肉或骨骼具有激動劑效果，而其它SARM化合物具有拮抗劑效應。

AR為配位子活化之轉錄調節蛋白質，其媒介男性性徵發育，且經由AR與內生性雄激素(男性荷爾蒙)之活性而發揮功能。雄激素(DHT及睪固酮)為體內由睪丸及腎上腺皮質產生之類固醇。如此，一具體例中，SARMS為與先前已知AR配位子不同之AR配位子，原因在於SARMS為非類固醇。

一具體例中，受體激動劑為結合受體且活化受體之物質。一具體例中，受體部分激動劑為結合受體且部分活化受體之物質。一具體例中，受體拮抗劑為結合受體且鈍化受體之物質。一具體例中，本發明SARM化合物具有組織選擇性效應，其中依據組織而定，一種作用劑可為激動劑、部分激動劑及/或拮抗劑。例如SARM化合物可刺激肌肉組織，而同時抑制攝護腺組織。一具體例中，本發明SARMS為AR激動劑。另一具體例中，SARMS為AR拮抗劑。判定本發明化合物為AR激動劑或AR拮抗劑之檢定分析為熟諳技藝人士眾所周知。例如，AR激動劑活性可經由監視SARM化合物維持及/或刺激含AR組織(如攝護腺及精囊)生長之

能力而測定，生長之能力係藉重量測定。AR拮抗劑活性可經由監視SARM化合物抑制含AR組織生長之能力而測定。

另一具體例中，本發明SARM化合物可歸類為部分AR激動劑/拮抗劑。SARMs於某些組織為AR激動劑，造成AR-
5 反應性基因(例如肌肉合成代謝效應)之轉錄增加。於其它組織，SARMs化合物作為睪固酮及/或二氫睪固酮(DHT)於AR之競爭抑制劑，來阻止天然雄激素之激動效果。各類SARM皆表示本發明之一分開具體例。

一具體例中，本發明SARM化合物可逆性結合至AR。

10 另一具體例中，SARM化合物不可逆性結合至AR。於一具體例，本發明化合物可含有官能基(親和標記)，該官能基允許烷化AR(亦即生成共價鍵)。如此，此種情況下，化合物不可逆性結合至受體，如此無法被類固醇置換，例如無法被內生性配位子DHT及睪固酮置換。

15 本發明之一具體例中，SARM化合物投予個體。另一具體例中，投予SARM之類似物。另一具體例中，投予SARM之衍生物。另一具體例中，投予SARM之異構物。另一具體例中，投予SARM之代謝產物。另一具體例中，投予SARM之藥學上可接受性之鹽。另一具體例中，投予SARM之藥學
20 產物。另一具體例中，投予SARM之水合物。另一具體例中，投予SARM之N-氧化物。另一具體例中，本發明方法包含投予SARM之類似物、衍生物、異構物、代謝產物、藥學上可接受性之鹽、藥學產物、水合物或N-氧化物之任一種組合。各項可能皆表示本發明之一分開具體例。

一具體例中，「異構物」一詞表示光學異構物。另一具體例中，「異構物」一詞表示類似物。另一具體例中，「異構物」一詞表示結構異構物。另一具體例中，「異構物」一詞表示結構類似物。另一具體例中，「異構物」一詞表示組態異構物。另一具體例中，「異構物」一詞表示組態類似物。另一具體例中，「異構物」一詞表示業界已知之任何其它類型異構物。各類異構物皆表示本發明之一分開具體例。

另一具體例中，本發明涵蓋SARM化合物之各種光學異構物之用途。熟諳技藝人士了解本發明之SARM化合物含有至少一個對掌中心。如此，本發明方法使用之SARM化合物可以旋光形式或外消旋形式存在，且可以旋光形式或外消旋形式分離。若干化合物也具有同質異形性。須了解本發明化合物涵蓋任一種外消旋形式、旋光形式、同質異形體形式、或立體異構物形式、或其混合物，該等形式具有可用於此處所述各方法之性質。一具體例中，SARM化合物為純質(R)-異構物。另一具體例中，SARM化合物為純質(S)-異構物。另一具體例中，SARM化合物為(R)-異構物與(S)-異構物之混合物。另一具體例中，SARM化合物包含等量(R)-異構物與(S)-異構物之外消旋混合物。如何製備旋光形式為業界眾所周知(例如經由光學分割外消旋形式，經由再結晶技術，經由從旋光性起始物料合成，經由對掌合成，或經由使用對掌靜相進行層析分離而製備)。

另一具體例中，本發明包括經胺基取代之化合物與有機酸及無機酸例如檸檬酸及鹽酸之藥學上可接受之鹽。本

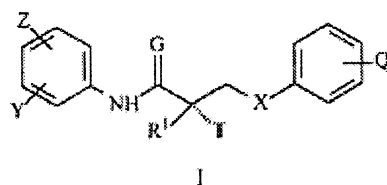
發明也包括此處所述化合物之胺基取代基之N-氧化物。藥學上可接受之鹽也可由酚系化合物經由使用無機鹼如氫氧化鈉處理而製備。此外，酚系化合物之酯類可使用脂肪族羧酸及芳香族羧酸而製備，例如乙酸酯及苯甲酸酯。

5 另一具體例中，本發明進一步包括SARM化合物衍生物。「衍生物」一詞包括(但非限制性)醚衍生物、酸衍生物、醯胺衍生物、酯衍生物等。此外，本發明進一步包括SARM化合物之水合物。「水合物」一詞包括(但非限制性)半水合物、一水合物、二水合物、三水合物等。

10 另一具體例中，本發明進一步包括SARM化合物之代謝產物。「代謝產物」一詞表示任一種由另一種物質藉代謝作用或代謝過程所製造之物質。

另一具體實施例中，本發明進一步包括SARM化合物之藥學產物。「藥學產物」一詞表示適合用於藥學用途(藥學組成物)(定義如此處)之組成物。

一具體例中，本發明SARM化合物為式I結構式表示之化合物：



其中

20 G為O或S；

X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

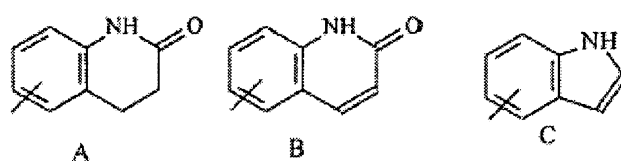
T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；

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

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

Q為烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、
 5 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ；

或Q與其附接之苯環共同形成為一個結構式A、B或C表示之稠環系：

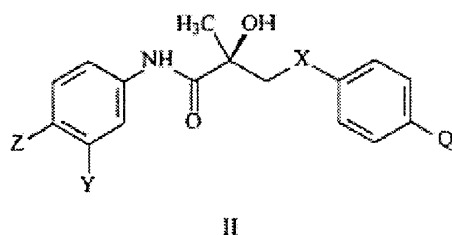


10

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

R^1 為 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 或 CF_2CF_3 。

15 另一具體例中，本發明SARM化合物為式(II)結構式表示之化合物，



其中

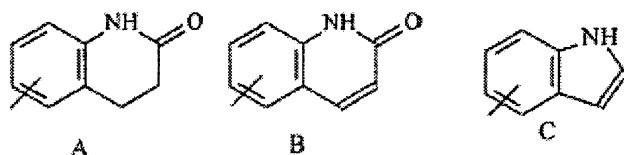
X為鍵結、 O 、 CH_2 、 NH 、 Se 、 PR 、 NO 或 NR ；

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

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

Q為烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、
 5 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ；

或Q與其附接之苯環共同形成為一個結構式A、B或C表示之稠環系：



10

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

一具體例中，SARM化合物為式II化合物其中X為 O 。

15 另一具體例中，SARM化合物為式II化合物其中Z為 NO_2 。

另一具體例中，SARM化合物為式II化合物其中Z為 CN 。另一

具體例中，SARM化合物為式II化合物其中Y為 CF_3 。另一

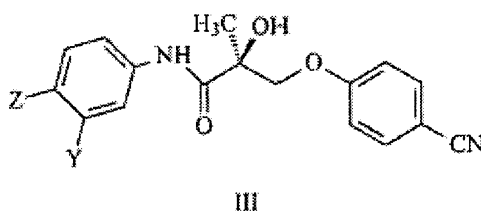
具體例中，SARM化合物為式II化合物其中Q為 NHCOCH_3 。

另一具體例中，SARM化合物為式II化合物其中Q為 F 。

20 一具體例中，式II化合物之取代基R為烷基。另一具體例中，取代基R為鹵烷基。另一具體例中，取代基R為二鹵烷基。另一具體例中，取代基R為三鹵烷基。另一具體例中，

取代基R為CH₂F部分。另一具體例中，取代基R為CHF₂部分。另一具體例中，取代基R為CF₃部分。另一具體例中，取代基R為CF₂CF₃部分。另一具體例中，取代基R為芳基。另一具體例中，取代基R為苯基。另一具體例中，取代基R為F。另一具體例中，取代基R為I。另一具體例中，取代基R為Br。另一具體例中，取代基R為Cl。另一具體例中，取代基R為烯基。另一具體例中，取代基R為OH部分。各個取代基表示本發明之一分開具體例。

另一具體例中，本發明SARM化合物為式III結構式表示之化合物，



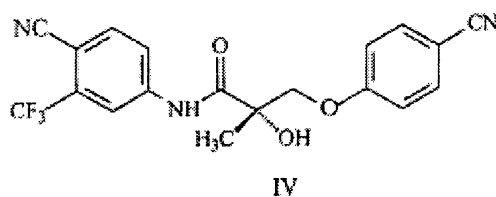
其中

Z為NO₂、CN、COR或CONHR；以及

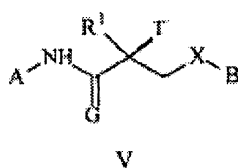
Y為I、CF₃、Br、Cl或SnR₃。

一具體例中，化合物(III)之Z為NO₂。另一具體例中，化合物(III)之Z為CN。另一具體例中，化合物(III)之Y為CF₃。另一具體例中，化合物(III)之Q為CN。

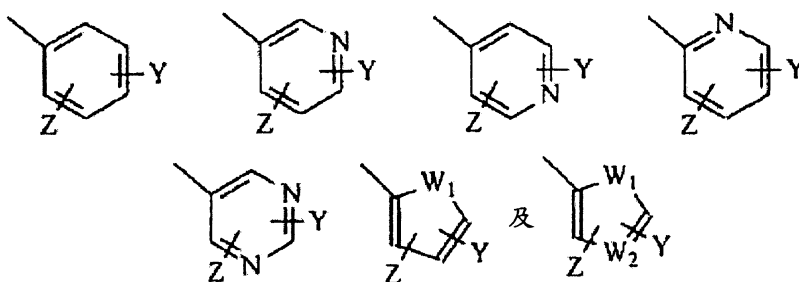
另一具體例中，SARM化合物為式IV結構式表示之化合物：



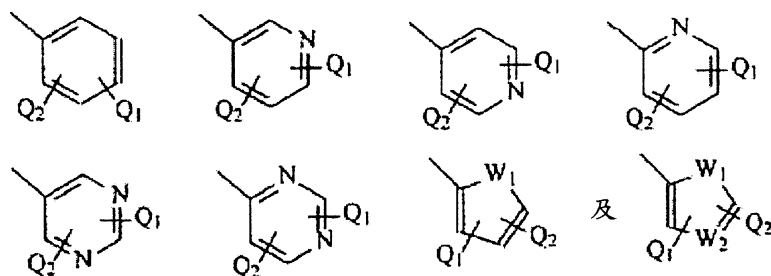
另一具體例中，本發明SARM化合物為式V結構式表示之化合物，



- 5 其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；
- G為O或S；
- R¹為CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃或CF₂CF₃；
- T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；
- R為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、
- 10 CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或OH；
- A為一環其係選自：



B為一環其係選自：

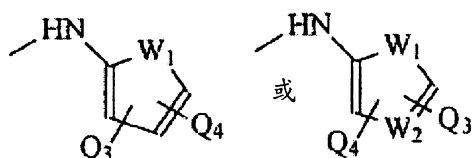


其中A及B非同時為苯環；

Z為NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

Y為CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃或SnR₃；

- 5 Q₁及Q₂各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN或NCO，



10

- Q₃及Q₄各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、
- 15 OCOR、OSO₂R、SO₂R或SR、SCN、NCS、OCN、或NCO；

W₁為O、NH、NR、NO或S；以及

W₂為N或NO。

一具體例中，SARM化合物為式V化合物其中X為O。

另一具體例中，SARM化合物為式V化合物其中G為O。另

一具體例中，SARM化合物為式V化合物其中T為OH。一具體例中，SARM化合物為式V化合物其中R¹為CH₃。一具體例中，SARM化合物為式V化合物其中Z為NO₂。一具體例中，SARM化合物為式V化合物其中Z為CN。一具體例中，

5 SARM化合物為式V化合物其中Y為CF₃。一具體例中，SARM化合物為式V化合物其中Q₁為NHCOCH₃。一具體例中，SARM化合物為式V化合物其中Q₁為F。

一具體例中，取代基Z及Y可於載有此等取代基之環(後文稱作為「A環」)之任何位置。一具體例中，取代基Z係位於A環之對位。另一具體例中，取代基Y係位於A環之間位。另一具體例中，取代基Z係位於A環之對位及取代基Y係於A環之間位。

10

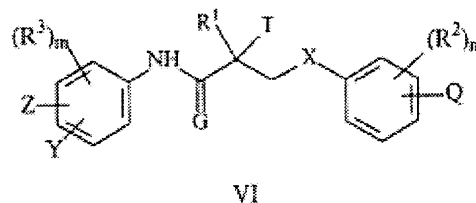
一具體例中，取代基Q₁及Q₂可於載有此等取代基之環(後文稱作為「B環」)之任何位置。一具體例中，取代基Q₁係位於B環之對位。另一具體例中，取代基Q₂為H。另一具體例中，取代基Q₁位於B環之對位，以及取代基Q₂為H。另一具體例中，取代基Q₁為NHCOCH₃且係位於B環之對位，以及取代基Q₂為H。

15

以上各變數之各個取代基表示本發明之一分開具體例。此外，前文說明之各取代基之位置表示本發明之一分開具體例。

20

另一具體例中，本發明SARM化合物為式VI結構式表示之化合物，



其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

G為O或S；

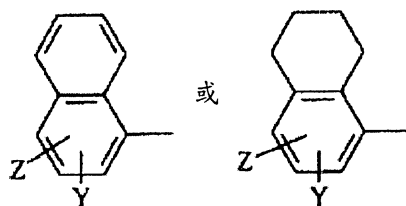
T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；

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

R¹為CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃或CF₂CF₃；

- R²為F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、烷基、芳烷基、OR、NH₂、NHR、
10 NR₂、SR、SCN、NCS、OCN或NCO；

R₃為F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃、SnR₃、或R₃與其附接之苯環共同形成一個以如下結構式之一表示之稠環系：



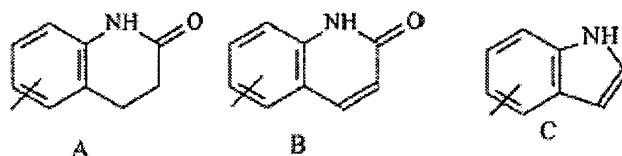
- 15 Z為NO₂、CN、COR、COOH或CONHR；

Y為CF₃、F、Br、Cl、I、CN或SnR₃；

Q為H、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、

NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、OH、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、或SR；

或Q與其附接之苯環共同形成為一個結構式A、B或C表示之稠環系：



5

n為1、2、3或4之整數；以及

m為1、2或3之整數。

一具體例中，SARM化合物為式VI化合物其中X為O。

另一具體例中，SARM化合物為式VI化合物其中G為O。另

10 一具體例中，SARM化合物為式VI化合物其中Z為NO₂。另

一具體例中，SARM化合物為式VI化合物其中Z為CN。另一

具體例中，SARM化合物為式VI化合物其中Y為CF₃。另一

具體例中，SARM化合物為式VI化合物其中Q為

NHCOCH₃。另一具體例中，SARM化合物為式VI化合物其

15 中Q為F。另一具體例中，SARM化合物為式VI化合物其中T

為OH。另一具體例中，SARM化合物為式VI化合物其中R₁

為CH₃。另一具體例中，SARM化合物為式VI化合物其中Q

為F以及R₂為CH₃。另一具體例中，SARM化合物為式VI化

合物其中Q為F以及R₂為Cl。

20 一具體例中，取代基Z、Y及R₃可於載有此等取代基之

環(後文稱作為「A環」)之任何位置。一具體例中，取代基

Z係位於A環之對位。另一具體例中，取代基Y係位於A環之

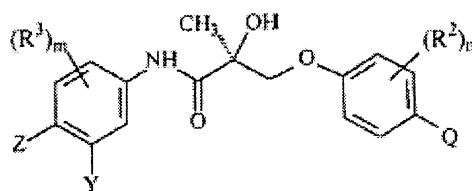
間位。另一具體例中，取代基Z係位於A環之對位及取代基Y係於A環之間位。

一具體例中，取代基Q及R₂可位於載有此等取代基之環(後文稱作為「B環」)之任何位置。一具體例中，取代基Q係位於B環之對位。另一具體例中，取代基Q係位於B環之對位。另一具體例中，取代基Q為NHCOCH₃且係位於B環之對位。

一具體例中，當整數m及n大於1時，取代基R²及R³非僅限於一個特定取代基，而可為前文列舉之取代基之任一組合。

前述各變數及各取代基表示本發明之一分開具體例。此外，前文對各取代基列舉之各別位置表示本發明之一分開具體例。此外，前述各整數之各別列舉之數目表示本發明之一分開具體例。

另一具體例中，本發明之SARM化合物為式VII結構式表示之化合物：



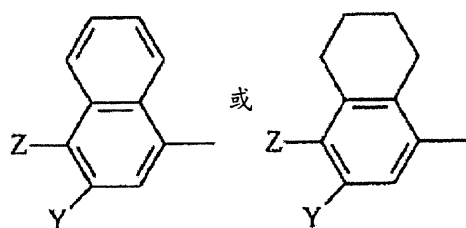
VII

其中

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

R^3 為 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 SnR_3 ；

或 R^3 與其附接之苯環共同形成一個以如下結構式之一表示之稠環系：



5

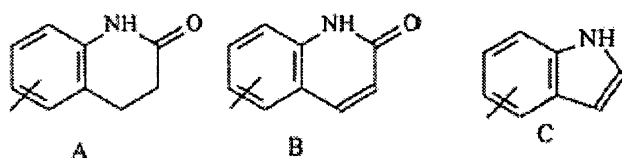
R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

Z 為 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 為 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ；

10 Q 為 H、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $ONCONHR$ 、CONHR、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、或 SR；

15 或 Q 與其附接之苯環共同形成為一個結構式 A、B 或 C 表示之稠環系：



n 為 1-4 之整數；以及

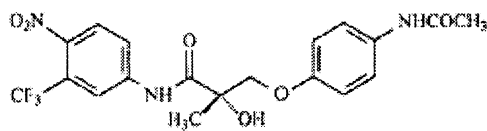
m 為 1-3 之整數。

另一具體例中，SARM為式VII化合物其中Z為NO₂。另一具體例中，SARM為式VII化合物其中Z為CN。另一具體例中，SARM為式VII化合物其中Y為CF₃。另一具體例中，SARM為式VII化合物其中Q為NHCOCH₃。另一具體例中，SARM為式VII化合物其中Q為F。另一具體例中，SARM為式VII化合物其中Q為F及R²為CH₃。另一具體例中，SARM為式VII化合物其中Q為F及R²為Cl。

一具體例中，取代基Z、Y及R³可於A環之任何位置，以及於一具體例中，取代基Q及R²可於B環之任何位置，如前文對化合物VI之說明。此外，如前文討論，當整數m及n大於1時，取代基R²及R³非僅限於一個特定取代基，而可為前文列舉之取代基之任一種組合。

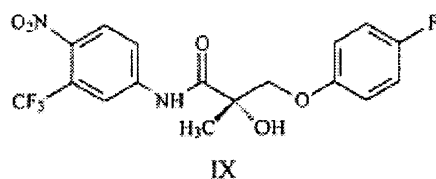
前述變數之各別取代基表示本發明之一分開具體例。此外，前文對各取代基列舉之各別位置表示本發明之一分開具體例。此外，前述各整數之各別列舉之數目表示本發明之一分開具體例。

另一具體例中，本發明之SARM化合物為式VIII結構式表示之化合物。

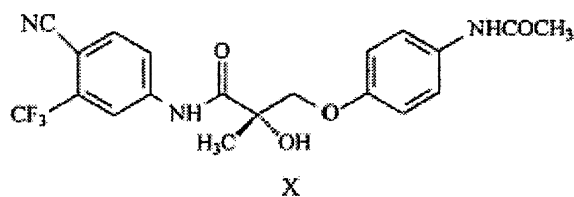


VIII

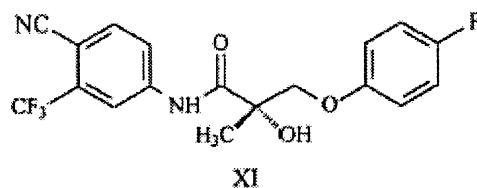
另一具體例中，本發明之SARM化合物為式IX結構式表示之化合物。



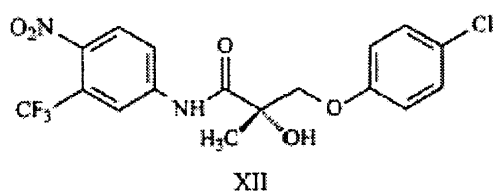
另一具體例中，本發明之SARM化合物為式X結構式表示之化合物。



5 另一具體例中，本發明之SARM化合物為式XI結構式表示之化合物。

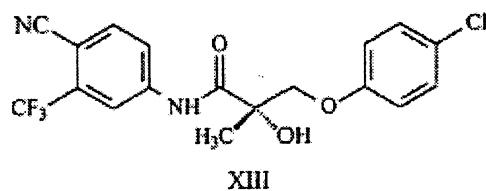


另一具體例中，本發明之SARM化合物為式XII結構式表示之化合物。



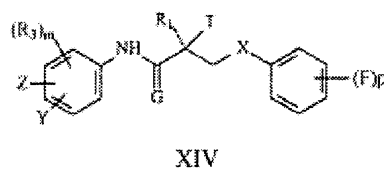
10

另一具體例中，本發明之SARM化合物為式XIII結構式表示之化合物。



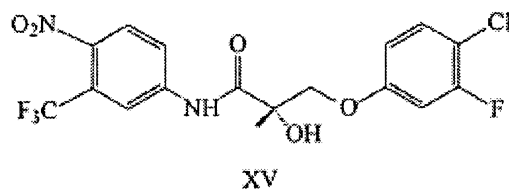
另一具體例中，本發明之SARM化合物為式XIV結構式

表示之化合物：

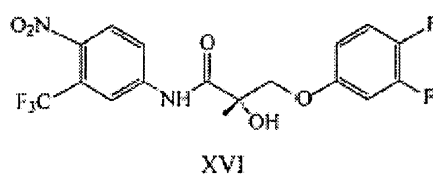


一具體例中，p為2。另一具體例中，p為3。另一具體例中，p為4。另一具體例中，p為5。其餘取代基係如前文式VI之定義。

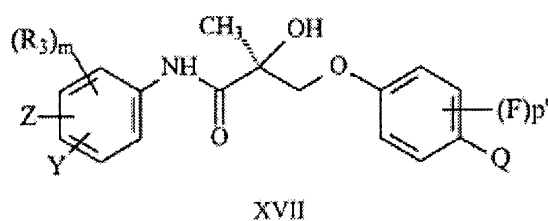
另一具體例中，本發明之SARM化合物為式XV結構式表示之化合物：



另一具體例中，本發明之SARM化合物為式XVI結構式表示之化合物。



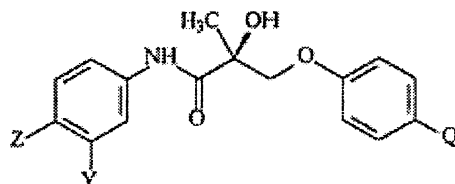
另一具體例中，本發明之SARM化合物為式XVII結構式表示之化合物。



另一具體例中，p為1。另一具體例中，p為2。另一具

體例中，p為3。另一具體例中，p為4。其餘取代基係如前文式VII之定義。

另一具體例中，本發明之SARM化合物為式XVIII結構式表示之化合物：



XVIII

5

一具體例中，SARM為式XVIII化合物其中Q為乙醯胺基(NHCOCH₃)。另一具體例中，SARM為式XVIII化合物其中Q為三氟乙醯胺基(NHCOCF₃)。

另一具體例中，SARM為式XVIII化合物其中Z為NO₂。

10 另一具體例中，SARM為式XVIII化合物其中Z為CN。另一具體例中，SARM為式XVIII化合物其中Z為COR。另一具體例中，SARM為式XVIII化合物其中Z為CONHR。

另一具體例中，SARM為式XVIII化合物其中Y為CF₃。

另一具體例中，SARM為式XVIII化合物其中Y為I。另一具

15 體例中，SARM為式XVIII化合物其中Y為Br。另一具體例中，SARM為式XVIII化合物其中Y為Cl。另一具體例中，SARM為式XVIII化合物其中Y為SnR₃。

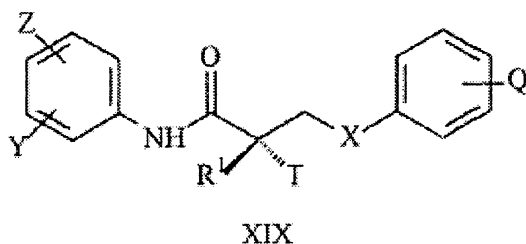
另一具體例中，SARM為式XVIII化合物其中R為烷基。另一具體例中，SARM為式XVIII化合物其中R為OH。

20 前述各變數及各取代基表示本發明之一分開具體例。

此外，前文對各取代基列舉之各別位置表示本發明之一分

開具體例。

另一具體例中，SARM化合物為式XIX結構式表示之化合物：



5 其中

X為O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

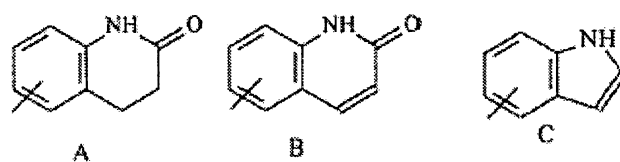
T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；

Z為NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

Y為CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃或SnR₃；

10 Q為烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHOSO₂CH₃、NHOSO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R或SR；

15 或Q連同其附接之苯環而形成由結構式A、B或C表示之稠合環系：



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

以及

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

前述各變數及各取代基表示本發明之一分開具體例。

此外，前文對各取代基列舉之各別位置表示本發明之一分

5 開具體例。

一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中X為O。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中X為鍵結。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中X為 CH_2 。另一具體例中，SARM化合物

10 為上式之一之化合物，其中X為NH。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中X為Se。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中X為PR。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中X為NO。

15 另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中X為NR。

一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中G為O。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中G為S。

20 一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中T為OH。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中T為OR。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中T為 $NHCOCH_3$ 。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中T為NHCOR。

另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，

其中Z為NO₂。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Z為CN。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Z為COOH。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Z為COR。另一具體例中，

5 SARM化合物為上式之一之化合物，其中Z為NHCOR。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Z為CONHR。

另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Y為CF₃。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之

10 化合物，其中Y為F。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Y為I。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Y為Br。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Y為Cl。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Y為CN。另一具

15 體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Y為CR₃。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Y為SnR₃。

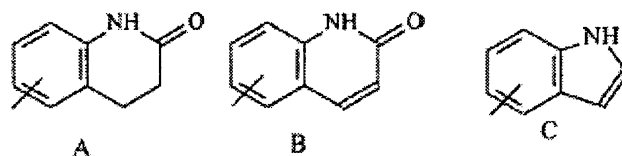
另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為NHCOCH₃。另一具體例中，SARM化合物為上式

20 之一之化合物，其中Q為F。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為烷基。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為I。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為Br。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為Cl。另

一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為CF₃。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為CN。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為CR₃。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為SnR₃。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為NR₂。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為NHCOCF₃。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為NHCOR。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為NHCONHR。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為NHCOOR。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為OCONHR。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為NHCSCH₃。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為NHCSCF₃。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為NHCSR。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為NHCH₂SO₂CH₃。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為NHCH₂SO₂R。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為OR。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為COR。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為OCOR。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q

為OSO₂R。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為SO₂R。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為SR。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為SCN。另一具體例中，SARM
 5 化合物為上式之一之化合物，其中Q為NCS。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為OCN。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中Q為NCO。

另一具體例中，SARM化合物為以上各式之一表示之化合物，其中Q連同其附接之苯環而形成由結構式A、B或C
 10 表示之稠合環系：



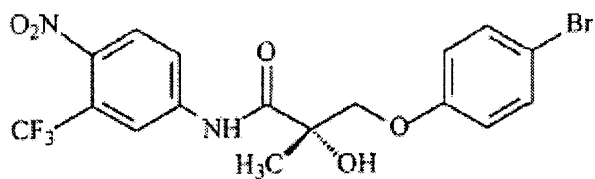
另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R為烷基。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R為鹵烷基。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R為二鹵烷基。另一具體例中，SARM
 15 化合物為上式之一之化合物，其中R為三鹵烷基。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R為CH₂F。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R為CFH₂。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R為CF₃。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R為CF₂CF₃。另一具體例中，SARM
 20 化合物為上式之一之化合物，其中R為芳基。另一具體例

中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R為苯基。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R為F。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R為I。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R為Br。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R為Cl。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R為烯基。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R為OH。

另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R¹為CH₃。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R¹為CH₂F。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R¹為CHF₂。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R¹為CF₃。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R¹為CH₂CH₃。另一具體例中，SARM化合物為上式之一之化合物，其中R¹為CF₂CF₃。

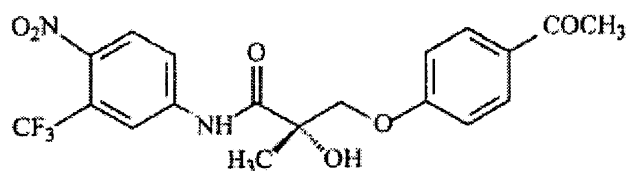
對以上各式之X、Y、Z、G、T、Q、R及R¹各自之各個取代基表示本發明之一分開具體例。此外，前文對各取代基列舉之各別位置表示本發明之一分開具體例。此外，前述各整數之各別列舉之數目表示本發明之一分開具體例。

另一具體例中，SARM化合物為式XX結構式表示之化合物：



XX

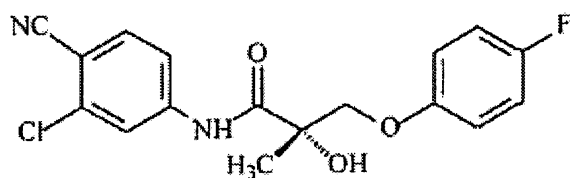
另一具體例中，SARM化合物為式XXI結構式表示之化合物：



XXI

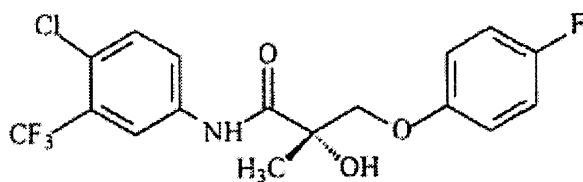
5

另一具體例中，SARM化合物為式XXII結構式表示之化合物：



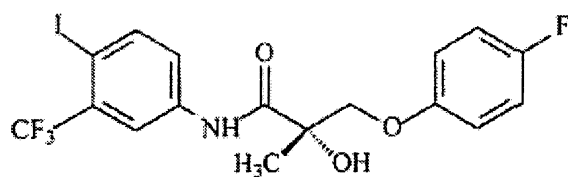
XXII

10 另一具體例中，SARM化合物為式XXIII結構式表示之化合物：



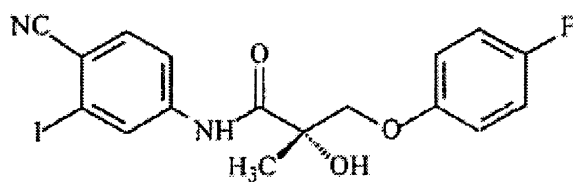
XXIII

另一具體例中，SARM化合物為式XXIV結構式表示之化合物：



XXIV

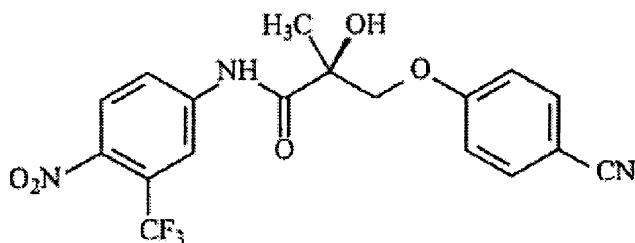
另一具體例中，SARM化合物為式XXV結構式表示之化合物：



XXV

5

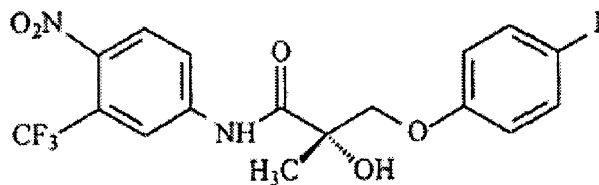
另一具體例中，SARM化合物為式(XXVI)結構式表示之化合物：



XXVI

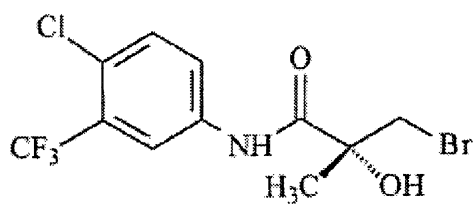
另一具體例中，SARM化合物為式(XXVII)結構式表示

10 之化合物：



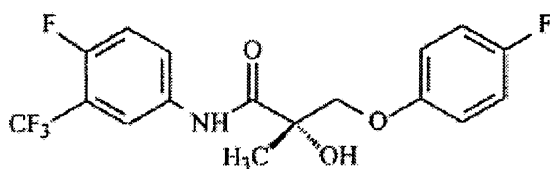
XXVII

另一具體例中，SARM化合物為式(XXVIII)結構式表示之化合物：



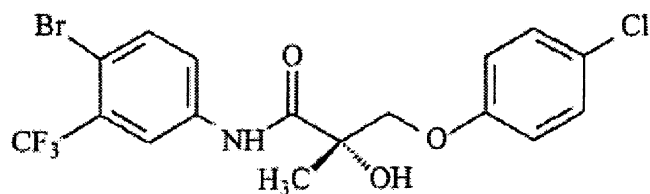
XXVIII

另一具體例中，SARM化合物為式(XXIX)結構式表示之化合物：



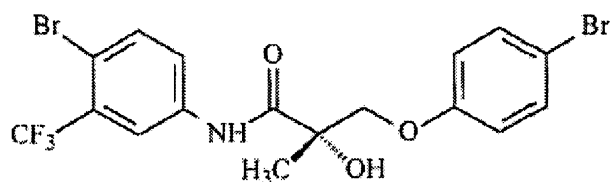
XXIX

5 另一具體例中，SARM化合物為式(XXX)結構式表示之化合物：



XXX

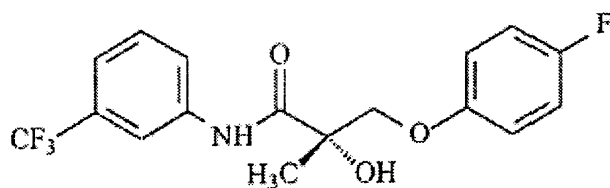
另一具體例中，SARM化合物為式(XXXI)結構式表示之化合物：



XXXI

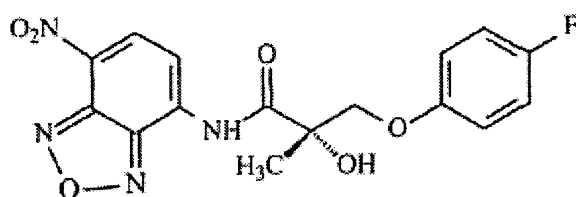
10

另一具體例中，SARM化合物為式(XXXII)結構式表示之化合物：



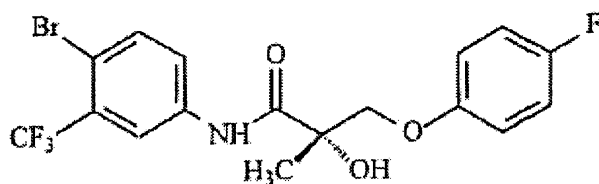
XXXII

另一具體例中，SARM化合物為式(XXXIII)結構式表示之化合物：



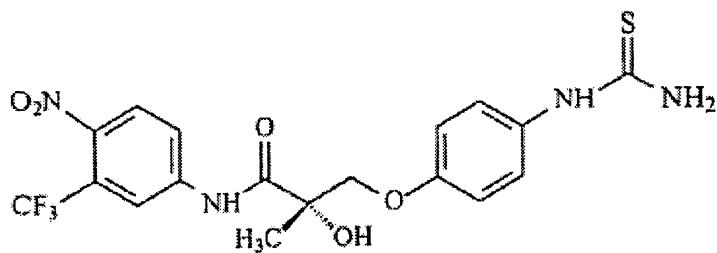
XXXIII

5 另一具體例中，SARM化合物為式(XXXIV)結構式表示之化合物：



XXXIV

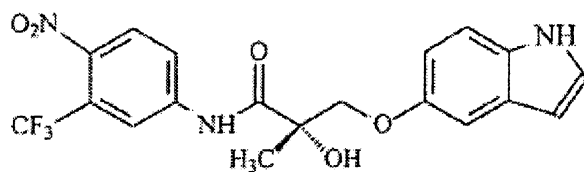
另一具體例中，SARM化合物為式(XXXV)結構式表示之化合物：



XXXV

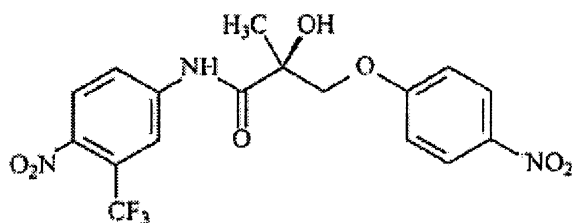
10

另一具體例中，SARM化合物為式(XXXVI)結構式表示之化合物：



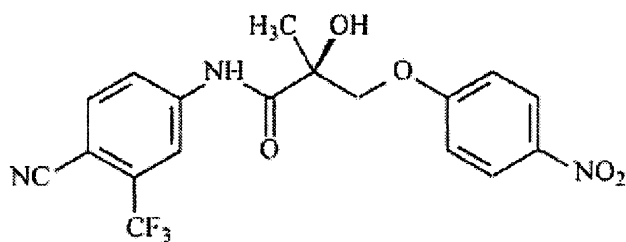
XXXVI

另一具體例中，SARM化合物為式(XXXVII)結構式表示之化合物：



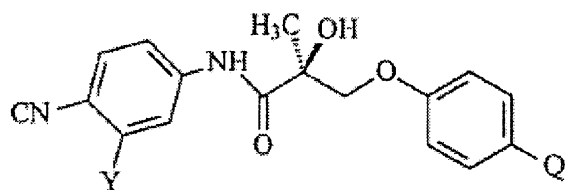
XXXVII

5 另一具體例中，SARM化合物為式(XXXVIII)結構式表示之化合物：



XXXVIII

另一具體例中，SARM化合物為式(XXXIX)結構式表示之化合物：

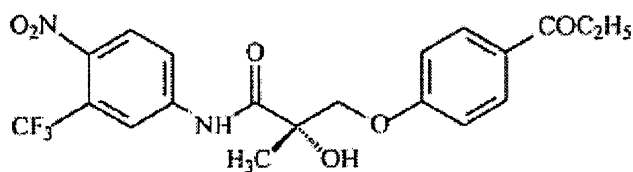


XXXIX

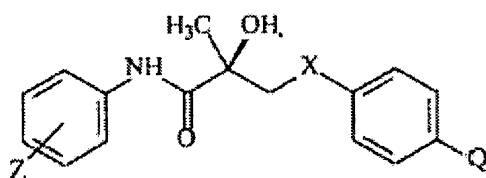
另一具體例中，SARM化合物為式XXIX化合物，其中Q為F。另一具體例中，SARM化合物為式XXIX之化合物，其中Q為Cl。另一具體例中，SARM化合物為式XXIX化合物，其中Q為Br。另一具體例中，SARM化合物為式XXIX化合物，其中Q為I。另一具體例中，SARM化合物為式XXIX化合物，其中Q為NHCOCH₃。另一具體例中，SARM化合物為式XXIX化合物，其中Q為NHCOCF₃。

另一具體例中，SARM化合物為式XXIX化合物，其中Y為I。另一具體例中，SARM化合物為式XXIX化合物，其中Y為CF₃。另一具體例中，SARM化合物為式XXIX化合物，其中Y為Br。另一具體例中，SARM化合物為式XXIX化合物，其中Y為Cl。另一具體例中，SARM化合物為式XXIX化合物，其中Y為SnR₃。式XXIX之Y及Q各別之取代基表示式XXIX之分開具體例。

另一具體例中，SARM化合物為式(XL)結構式表示之化合物：



另一具體例中，SARM化合物為式(L)結構式表示之化合物：

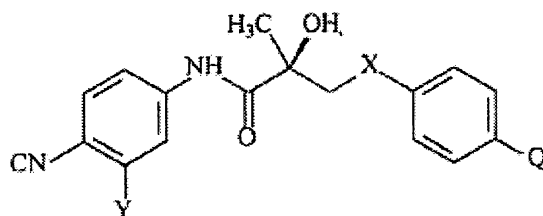


L

- 另一具體例中，SARM化合物為式L化合物，其中Q為F。另一具體例中，SARM化合物為式L之化合物，其中Q為Cl。另一具體例中，SARM化合物為式L化合物，其中Q為Br。另一具體例中，SARM化合物為式L化合物，其中Q為I。
- 5 另一具體例中，SARM化合物為式L化合物，其中Q為NHCOCH₃。另一具體例中，SARM化合物為式L化合物，其中Q為NHCOCF₃。

- 另一具體例中，SARM化合物為式L化合物，其中Z為NO₂。另一具體例中，SARM化合物為式L之化合物，其中Z
- 10 為CN。另一具體例中，SARM化合物為式L化合物，其中Z為COOH。另一具體例中，SARM化合物為式L化合物，其中Z為COR。另一具體例中，SARM化合物為式L化合物，其中Z為NHCOR。另一具體例中，SARM化合物為式L化合物，其中Z為CONHR。式L之Z及Q各自之各個取代基表示
- 15 式L之一分開具體例。

另一具體例中，SARM化合物為式(LI)結構式表示之化合物：



LI

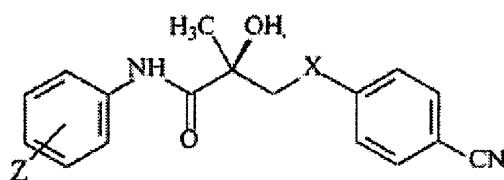
- 另一具體例中，SARM化合物為式LI化合物，其中Q為
- 20 F。另一具體例中，SARM化合物為式LI之化合物，其中Q

為Cl。另一具體例中，SARM化合物為式LI化合物，其中Q為Br。另一具體例中，SARM化合物為式LI化合物，其中Q為I。另一具體例中，SARM化合物為式LI化合物，其中Q為NHCOCH₃。另一具體例中，SARM化合物為式LI化合物，

5 其中Q為NHCOCF₃。

另一具體例中，SARM化合物為式LI化合物，其中Y為I。另一具體例中，SARM化合物為式LI化合物，其中Y為CF₃。另一具體例中，SARM化合物為式LI化合物，其中Y為Br。另一具體例中，SARM化合物為式LI化合物，其中Y為Cl。另一具體例中，SARM化合物為式LI化合物，其中Y為SnR₃。式LI之Y及Q各別之取代基表示式LI之分開具體例。

另一具體例中，SARM化合物為式(LII)結構式表示之化合物：



LII

15 另一具體例中，SARM化合物為式LII化合物，其中Z為NO₂。另一具體例中，SARM化合物為式LII之化合物，其中Z為CN。另一具體例中，SARM化合物為式LII化合物，其中Z為COOH。另一具體例中，SARM化合物為式LII化合物，其中Z為COR。另一具體例中，SARM化合物為式LII化合物，其中Z為NHCOR。另一具體例中，SARM化合物

為式LII化合物，其中Z為CONHR。式LII之Z及Q各自之各個取代基表示式LII之一分開具體例。

- 一具體例中，「烷基」表示飽和脂肪族烴，包括直鏈烷基、分支鏈烷基及環狀烷基。一具體例中，烷基含1-12個
5 碳。另一具體例中，烷基含1-7個碳。另一具體例中，烷基含1-6個碳。另一具體例中，烷基含1-4個碳。烷基可未經取代或經以一或多個選自F、I、Br、Cl、羥基、烷氧基、羰基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羧基、硫基及硫烷基之基團取代。
- 10 一具體例中，「烯基」表示不飽和烴基，包括含有一或多個雙鍵之直鏈、分支鏈及環狀基團。烯基可有一個雙鍵、兩個雙鍵、三個雙鍵等。烯基例如為乙烯基、丙烯基、丁烯基、環己烯基等。烯基可為未經取代或經以一或多個選自F、I、Br、Cl、羥基、烷氧基、羰基、醯胺基、烷基醯
15 胺基、二烷基醯胺基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羧基、硫基及硫烷基之基團取代。

於一具體例中，「鹵烷基」表示如前文定義之烷基，其經以一或多個鹵原子例如F、Cl、Br或I取代。

- 於一具體例中，「芳基」表示含有至少一個碳環系芳香
20 族基或族環系芳香族基之芳香族基團，其可未經取代或經以一或多個選自下列之基團取代：F、I、Br、Cl、鹵烷基、羥基、烷氧基、羰基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羧基或硫基或硫烷基。芳基環之非限制性範例為苯基、萘基、吡喃基、

吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、異噁唑基等。

一具體例中，「羥基」表示OH基。「烯基」表示含有至少一個碳-碳雙鍵之基團。一具體例中，鹵基表示F、Cl、

5 Br或I。

一具體例中，「芳基烷基」表示烷基鍵結至芳基，其中烷基及芳基定義如前。芳烷基之一例為苄基。

藥學組成物

一具體例中，「藥學組成物」表示治療有效量之活性成分，亦即SARM化合物連同藥學上可接受之載劑或稀釋劑。一具體例中，「治療有效量」表示可對指定病情及投藥計畫提供療效之用量。

含有SARM化學劑之藥學組成物可藉業界人士已知之任一種方法投予個體，例如腸道外、癌症旁、經黏膜、經皮、肌肉、靜脈、皮內、皮下、腹內、腦室內、顱內、陰道內或腫瘤內投藥。

一具體例中，藥學組成物係經口投藥，因此調配成適合經口投藥之劑型，亦即調配成固體或液體製劑。適當固體口服調配物包括錠劑、膠囊劑、丸劑、粒劑、片劑等。適當液體口服調配物包括溶液劑、懸浮液劑、分散劑、乳液劑、油劑等。本發明之一具體例中，SARM化合物調配成膠囊劑。根據本具體例，本發明組成物除了SARM活性化合物及惰性載劑或稀釋劑外也包括硬明膠膠囊。

此外，另一具體例中，藥學組成物可經由靜脈、動脈

或肌肉注射液體製劑投予。適當液體調配物包括溶液劑、懸浮液劑、分散劑、乳液劑、油劑等。一具體例中，藥學組成物係經靜脈投藥，因此調配成適合靜脈投藥之劑型。另一具體例中，藥學組成物係經動脈內投藥，因此調配成適合動脈投藥之劑型。另一具體例中，藥學組成物係經肌肉投藥，因此調配成適合肌肉投藥之劑型。

此外，另一具體例中，藥學組成物係局部投予體表，如此調配成適合局部投藥劑型。適當局部調配物包括凝膠劑、軟膏劑、乳膏劑、洗劑、滴劑等。供局部投藥用，SARM作用劑及其生理可忍受之衍生物例如鹽類、酯類、N-氧化物類等經製備，且於生理可接受之稀釋劑，含或不含藥學載劑，呈溶液劑、懸浮液劑或乳液劑施用。

此外，另一具體例中，藥學組成物係呈栓劑例如直腸栓劑或尿道栓劑劑型投藥。又另一具體例中，藥學組成物係藉皮下植入片劑投藥。又一具體例中，片劑提供經歷一段時間以控制方式釋放SARM作用劑。

另一具體例中，活性化合物於囊胞輸送，特別係於微脂粒輸送(參考Langer，科學249：1527-1533 (1990)；Treat等人，微脂粒用於傳染病及癌症之治療，Lopez-Berestein及Fidler(編輯)，Liss，紐約，353-365頁(1989年)；Lopez-Berestein，同文，317-327頁；概略參考同文)。

如此處使用，「藥學上可接受之載劑或稀釋劑」為業界人士眾所周知。載劑或稀釋劑可為固體調配物用之固體載劑或稀釋劑、液體調配物用之液體載劑或稀釋劑、或其混

合物。

固體載劑/稀釋劑包括(但非限制性)樹膠、澱粉(例如玉米澱粉、預膠化澱粉)、糖(例如乳糖、甘露糖醇、蔗糖、右旋糖)、纖維素材料(例如微晶纖維素)、丙烯酸酯(例如聚甲基丙烯酸甲酯)、碳酸鈣、氧化鎂、滑石、或其混合物。

用於液調配物，藥學上可接受之載劑可為水性或非水性溶液劑、懸浮液劑、乳液劑或油劑。非水性溶劑例如為丙二醇、聚乙二醇及注射用有機酯類如油酸乙酯。水性載劑包括水、醇性/水性溶液、乳液或懸浮液，包括食鹽水及經緩衝之介質。油類例如為礦物、動物、植物或合成來源之油，例如花生油、大豆油、礦油、橄欖油、葵花籽油及魚肝油。

腸道外媒劑(供皮下、靜脈、動脈或肌肉注射用)包括氯化鈉溶液、林格氏右旋糖、右旋糖及氯化鈉、乳酸化林格氏溶液及固定油。靜脈媒劑包括流體及營養補充劑、電解質補充劑例如基於林格氏右旋糖之補充劑等。範例為無菌液體例如水及油類，添加或未添加界面活性劑及其它藥學上可接受之輔劑。通常，以水、食鹽水、水性右旋糖及相關糖類溶液，及甘醇類例如丙二醇類或聚乙二醇為較佳液體載劑，特別係供注射液用之液體載劑。油類例如為礦物、動物、植物或合成來源之油，例如花生油、大豆油、礦油、橄欖油、葵花籽油及魚肝油。

此外，組成物可進一步包含黏結劑(例如阿拉伯膠、玉米澱粉、明膠、卡波莫(carbomer)、乙基纖維素、瓜爾膠、

羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、普維隆
 (povidone))、崩散劑(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、褐藻酸、
 二氧化矽、交聯甲基纖維素鈉、交聯普維隆、瓜爾膠、乙
 醇酸澱粉鈉)、各種pH及各種離子強度之緩衝劑(例如
 5 Tris-HCl、乙酸鹽、磷酸鹽)、防止吸附至表面之添加劑例
 如白蛋白或明膠、清潔劑(例如吞恩(Tween)20、吞恩40、普
 隆尼克(Pluronic)F68、膽酸鹽)、蛋白酶抑制劑、界面活性
 劑(例如硫酸月桂酯鈉)、滲透促進劑、增溶劑(例如甘油、
 聚乙二醇)、抗氧化劑(例如抗壞血酸、偏亞硫酸氫鈉、丁基
 10 化羥基茴香醚)、安定劑(如羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基
 纖維素)、黏度增高劑(例如卡波莫、膠體二氧化矽、乙基纖
 維素、瓜爾膠)、增甜劑(例如阿斯巴甜、檸檬酸)、保藏劑(例
 如柳硫汞、苜醇、對羥基苯甲酸酯類)、潤滑劑(例如硬脂酸、
 硬脂酸鎂、聚乙二醇、硫酸月桂酯鈉)、流動助劑(例如膠體
 15 二氧化矽)、增塑劑(例如鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸三乙
 酯)、乳化劑(例如卡波莫、羥基丙基纖維素、硫酸月桂酯
 鈉)、聚合物包衣(例如波洛沙莫(poloxamers)或波洛沙明
 (poloxamines))、包衣及薄膜形成劑(例如乙基纖維素、丙烯
 酸酯類、聚甲基丙烯酸酯類)及/或輔劑。

20 一具體例中，此處提供之藥學組成物為控制釋放組成
 物，亦即其中SARM化合物係於投藥後經歷一段時間釋放之
 組成物。控制釋放組成物或持續釋放組成物包括調配物親
 脂沉積物(例如脂肪酸類、蠟類、油類)。另一具體例中，組
 成物為中間釋放組成物，亦即其中全部SARM化合物於投藥

後即刻釋放之組成物。

又另一具體例中，藥學組成物可以控制釋放系統輸送。例如藥劑可使用靜脈輸注、植入式滲透幫浦、經皮貼片、微脂粒或其它投藥模式投藥。一具體例中，可使用幫
5 浦(參考Langer，參見上文；Sefton，CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14：201 (1978)；Buchwald等人，手術88：507 (1980)；Saudek等人，N. Engl. J. M. 321：574 (1989))。另一具體例中，可使用聚合物料。又另一具體例中，控制釋放系統可
10 放置於治療目標亦即腦部附近，如此只需要系統劑量之一部分(例如參考Goodson，控制釋放之藥物應用，參見上文，第2期，115-138頁(1984年))。其它控制釋放系統討論於Langer之綜論(科學249：1527-1533 (1990))。

組成物也包括攪混活性材料至聚合物(例如聚乳酸、聚乙醇酸、水凝膠等)之顆粒製劑內部或顆粒製劑上，或將活
15 性材料攪混至微粒體、微乳液、膠束、單層囊或多層囊、紅血球精靈、或球粒體上。此種組成物將影響物理狀態、溶解度、安定性、活體內釋放速率及活體廓清率。

本發明也涵蓋塗覆有聚合物(例如波洛沙莫或波洛沙明)之顆粒組成物，以及化合物係偶合至針對組織特異性受
20 體、配位子或抗原之抗體，或化合物係偶合至組織特異性受體配位子。

本發明也包含經由共價附接水溶性聚合物改性之化合物，該聚合物例如為聚乙二醇、聚乙二醇與聚丙二醇之共聚物、羧基甲基纖維素、葡萄聚糖、聚乙烯醇、聚乙基

吡咯啉酮或聚脯胺酸。改性化合物已知比對應未經改性化合物，於靜脈注射後於血中有實質較長的半生期 (Abuchowski 等人，1981；Newmark 等人，1982；及 Katre 等人，1987)。此種改性也可增加化合物於水溶液之溶解度，可消除凝聚、可提升化合物之物理安定性及化學安定性，且大為減少化合物之免疫原性及反應性。結果，經由以比使用未經改性化合物更不頻繁、或更低劑量投予此種聚合物-化合物加合物，可達成期望之活體內生物活性。

含有活性成分之藥學組成物之製備為業界眾所周知，例如經由混合、造粒或打錠過程製造。活性治療成分經常混合藥學可接受且可與活性成分相容之賦形劑。供口服投藥，SARM 作用劑或其生理容許之衍生物例如鹽類、酯類、N-氧化物類等混合用於此項目的之常用添加劑，例如媒劑、安定劑或惰性稀釋劑；且藉習知方法而轉化成適當投藥劑型例如錠劑、包衣錠、硬明膠膠囊或軟明膠膠囊、水性溶液劑、醇性溶液劑或油性溶液劑。供腸道外投藥，SARM 作用劑或其生理容許衍生物例如鹽類、酯類、N-氧化物類等若有所需使用此項目的之習用適當物質(例如增溶劑等)而轉成溶液劑、懸浮液劑或乳液劑。

活性成分可呈現中和之藥學上可接受之鹽形式而調配成組成物。藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽(與多肽或抗體分子之游離胺基形成之酸加成鹽)，其可與無機酸如鹽酸或磷酸或有機酸如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等形成。由游離羧基形成之鹽也可衍生自無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧

化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣或氫氧化鐵；以及衍生自有機鹼例如異丙基胺、三甲基胺、2-乙基胺基乙醇、組胺酸、普羅卡因(procaine)等。

供用於藥物，SARM之鹽類將為藥學上可接受之鹽類。但其它鹽類可用於製備本發明化合物或其藥學上可接受之鹽。本發明化合物之適當藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽，其形成方式例如可經由混合本發明化合物溶液與藥學上可接受之酸溶液而製備，藥學上可接受之酸例如為鹽酸、硫酸、甲烷磺酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、丁二酸、乙酸、苯甲酸、草酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。

用於此處，「投予」一詞表示將個體接觸本發明SARM化合物。如此處使用，投予可於試管內，換言之於試管內達成，或於活體內達成，換言之於活有機體例如人體之細胞或組織達成。一具體例中，本發明涵蓋將本發明化合物投予個體。

另一具體例中，「接觸」一詞表示本發明SARM化合物被導入接受處理之個體體內，且允許SRAM化合物於活體接觸AR。

一具體例中，本發明方法包含投予SARM化合物作為唯一活性成分。但本發明之範圍也涵蓋骨骼相關病症之治療及/或預防方法，該方法包含投予SARM化合物組合一或多種治療劑。此等治療劑包括(但非限制性)：LHRH類似物、可逆性抗雄激素類、抗雌激素類、抗癌藥物、5- α 還原酶抑制劑、芳香化酶抑制劑、孕激素類、透過其它細胞核

激素受體作用之化學劑、選擇性雌激素受體調節劑 (SERM)、孕酮、雌激素、PDE5抑制劑、阿朴嗎啡、雙膦酸鹽、及一或多種其它 SARMS。

如此於一具體例中，本發明方法包含投予 SARM 化合物組合 LHRH 類似物。另一具體例中，本發明方法包含投予 SARM 化合物組合可逆性抗雄激素。另一具體例中，本發明方法包含投予 SARM 化合物組合抗雌激素。另一具體例中，本發明方法包含投予 SARM 化合物組合抗癌藥物。另一具體例中，本發明方法包含投予 SARM 化合物組合 5- α 還原酶抑制劑。另一具體例中，本發明方法包含投予 SARM 化合物組合芳香化酶抑制劑。另一具體例中，本發明方法包含投予 SARM 化合物組合孕激素。另一具體例中，本發明方法包含投予 SARM 化合物組合透過其它細胞核激素受體作用之化學劑。另一具體例中，本發明方法包含投予 SARM 化合物組合選擇性雌激素受體調節劑 (SERM)。另一具體例中，本發明方法包含投予 SARM 化合物組合孕酮。另一具體例中，本發明方法包含投予 SARM 化合物組合雌激素。另一具體例中，本發明方法包含投予 SARM 化合物組合 PDE5 抑制劑。另一具體例中，本發明方法包含投予 SARM 化合物組合阿朴嗎啡。另一具體例中，本發明方法包含投予 SARM 化合物組合雙膦酸鹽。另一具體例中，本發明方法包含投予 SARM 化合物組合一或多種其它 SARMS。

下列實施例係供更完整舉例說明本發明之較佳具體例。但絕非視為圍限本發明之廣義範圍。

實驗細節章節實施例1SARM化合物之合成

化合物VIII之合成說明如後。化合物XI之合成也同時說明，但使用不同之起始物料，如以下各段所述。

步驟1：(2R)-1-甲基丙烯醯基吡咯啉-2-羧酸(前驅化合物A之合成)

D-脯胺酸(14.93克，0.13莫耳)溶解於71毫升2N氫氧化鈉且於冰浴冷卻；所得鹼性溶液以丙酮(71毫升)稀釋。甲基
 10 丙烯醯氯(13.56克，0.13莫耳)及2N氫氧化鈉溶液(71毫升)之丙酮溶液(71毫升)以40分鐘時間同時添加至於冰浴之D-脯胺酸水溶液。於甲基丙烯醯氯添加期間，混合物溫度維持於10-11℃。攪拌(3小時，室溫)後，混合物於35-45℃經蒸發去除丙酮。結果所得溶液以乙醚洗滌，以濃鹽酸酸化
 15 至pH 2。酸性混合物以氯化鈉飽和，且以乙酸乙酯(100毫升×3)萃取。組合萃取物以硫酸鈉脫水，經西來特(Celite)過濾，真空蒸發獲得粗產物呈無色油。油由乙醚及己烷再結晶，獲得16.2克(68%)所需化合物呈無色晶體；mp 102-103℃ (lit. [214] mp 102.5-103.5℃)；此化合物之NMR光譜證實
 20 存在有標題化合物之兩種幾何異構物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.28(s)及5.15(s)為第一幾何異構物，5.15(s)及5.03(s)為第二幾何異構物(兩種幾何異構物共2H, 乙烯基CH₂)，4.48-4.44為第一幾何異構物，4.24-4.20(m)為第二幾何異構物(兩種幾何異構物共1H，於對掌中心之

CH), 3.57-3.38 (m, 2H, CH₂), 2.27-2.12(1H, CH), 1.97-1.72 (m, 6H, CH₂, CH, Me); ¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆) δ 主要幾何異構物173.3, 169.1, 140.9, 116.4, 58.3, 48.7, 28.9, 24.7, 19.5; 次要幾何異構物174.0, 170.0, 141.6, 115.2, 60.3, 45.9, 31.0, 22.3, 19.7; IR (KBr) 3437 (OH), 1737 (C=O), 1647 (CO, COOH), 1584, 1508, 1459, 1369, 1348, 1178 cm⁻¹; [α]_D²⁶+80.8°(c=1, MeOH); C₉H₁₃NO₃之分析計算值: C 59.00, H 7.15, N 7.65。實測值: C 59.13, H 7.19, N 7.61。

步驟2: (3R,8aR)-3-溴甲基-3-甲基-四氫-吡咯并[2,1c][1,4]

10 喹啉-1,4-二酮(前驅化合物B)之合成

NBS(N-溴丁二醯亞胺)(23.5克, 0.132莫耳)於100毫升DMF之溶液於氬氣氣氛下於室溫, 逐滴添加至化合物A (16.1克, 88毫莫耳)於70毫升DMF之經攪拌之溶液內, 所得混合物攪拌3日。溶劑經真空去除, 沉澱出黃色固體。固體懸浮於水, 於室溫攪拌隔夜, 過濾及乾燥獲得18.6克 (81%)(乾燥時重量較輕約34%)標題化合物, 呈黃色固體: mp 152-154°C (lit. [214] mp 107-109°C 為S-異構物); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 4.69 (dd, J=9.6 Hz, J=6.7 Hz, 1H, 於對掌中心之CH), 4.02 (d, J=11.4 Hz, 1H, CHH_a), 3.86 (d, J=11.4 Hz, 1H, CHH_b), 3.53-3.24 (m, 4H, CH₂), 2.30-2.20 (m, 1H, CH), 2.04-1.72 (m, 3H, CH₂及CH), 1.56 (s, 2H, Me); ¹³C NMR (75MHz, 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,

1062 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 124.5^\circ$ ($c=1.3$, 氯仿); $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$ 之分析計算值: C 41.24, H 4.61, N 5.34。實測值: C 41.46, H 4.64, N 5.32。

步驟3: (2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基丙酸(第1圖化合物#1)之合成

- 5 溴內酯(化合物B)(18.5克, 71毫莫耳)於300毫升24%溴化氫之混合物回流加熱1小時。所得溶液以食鹽水(200毫升)稀釋, 及以乙酸乙酯(100毫升 $\times$ 4)萃取。組合萃取物以飽和碳酸氫鈉(100毫升 $\times$ 4)洗滌。水性溶液以濃鹽酸酸化至pH=1, 其又以乙酸乙酯(100毫升 $\times$ 4)萃取。組合有機溶液以
- 10 硫酸鈉脫水, 經西來特過濾, 真空蒸發至乾。由甲苯再結晶獲得10.2克(86%)所需化合物, 呈無色晶體: mp 107-109 $^\circ\text{C}$ (lit. [214] mp 109-113 $^\circ\text{C}$ 為S-異構物); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.63 (d, $J=10.1$ Hz, 1H, CHH_a), 3.52 (d, $J=10.1$ Hz, 1H, CHH_b), 1.35 (s, 3H, Me); IR (KBr) 3434 (OH),
- 15 3300-2500 (COOH), 1730 (C=O), 1449, 1421, 1380, 1292, 1193, 1085 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 10.5^\circ$ ($c=2.6$, MeOH); $\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}_3$ 之分析計算值: C 26.25, H 3.86。實測值: C 26.28, H 3.75。

步驟4: N-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]-(2R)-3-溴-2-羥基-2-甲基丙醯胺(第1圖化合物#4)之合成

- 20 亞磺醯氯(8.6克, 72毫莫耳)於-5 $^\circ\text{C}$ 至-10 $^\circ\text{C}$ 於氫下逐滴添加至溴酸(第1圖化合物#1)(11.0克, 60毫莫耳)於70毫升二甲基乙醯胺(DMA)之溶液。(用於化合物XI之合成, 使用四氫呋喃(THF)來替代DMA)。所得混合物於相同條件下攪拌2小時獲得第1圖化合物#2。4-硝基-3-三氟甲基-苯胺(第1圖化

合物#3；12.4克，60毫莫耳)於80毫升DMA之溶液逐滴添加
 至前述溶液，所得混合物於室溫攪拌隔夜。(用於化合物XI
 之合成，使用四乙基溴化銨(TEA)及THF之混合物來替代
 DMA)。於旋轉蒸發器，使用高度真空油幫浦去除溶劑，殘
 5 餘物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，及以乙酸乙酯(100毫升×3)
 萃取。組合萃取物以無水硫酸鈉脫水，經西來特過濾及於
 矽膠藉急速層析術使用二氯甲烷作為洗提劑純化，獲得
 18.0克(80%)所需化合物：mp 98-100 °C (R_f =0.2 矽膠，
 CH_2CH_2)； ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H,
 10 NH), 8.54 (d, J =2.1 Hz, 1H, ArH), 8.34 (dd, J =9.0 Hz, J =2.0
 Hz, 1H, ArH), 8.18 (d, J =9.0 Hz, 1H, ArH), 6.37 (s, 1H, OH),
 3.82 (d, J =10.4 Hz, 1H, CHH_a), 3.58 (d, J =10.4 Hz, 1H,
 CHH_b), 1.48 (s, 3H, Me)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ
 173.6 (C=O), 143.0, 127.2, 123.2, 122.6 (q, J =33.0 Hz),
 15 122.0 (q, J =271.5 Hz), 118.3 (q, J =6.0 Hz), 74.4, 41.4,
 24.9；IR (KBr) 3344 (OH), 1680 (C=O), 1599, 1548 (C=C,
 Ar), 1427, 1363, 1161 cm^{-1} ；MS (ESI)： m/z 370.8 (M) $^+$ ；
 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_4$ 之分析計算值：C 35.60, H 2.72, N 7.55。實測
 值：C 35.68, H 2.72, N 7.49。

20 步驟5：N-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]-(2S)-[4-(乙醯胺基)苯
 氧基]-2-羥基-2-甲基丙醯胺(化合物VIII；第1圖化合物#6)

化合物VIII係由化合物#4製備如後：化合物#4(0.37
 克，1.0毫莫耳)，4-乙醯胺基酚(0.23克，1.5毫莫耳)，碳酸
 鉀(0.28克，2.0毫莫耳)，及10%苄基三丁基氯化銨作為相轉

移催化劑，於20毫升異丁酮於氫下回流加熱隔夜。於此種反應，偕溴醇被轉成環氧化物，環氧化物被開環獲得相同期望之醚產物。(用於化合物XI之合成，此項反應係以二步驟進行：於第一步，環氧化物係使用丙酮作溶劑形成。然後置換反應係使用丁酮作溶劑進行)。反應接著為薄層層析術(TLC)，所得混合物經西來特過濾及真空濃縮至乾。於矽膠(己烷-乙酸乙酯，3：1)藉急速管柱層析術純化，獲得0.38克(86%)($R_f=0.18$ 己烷-乙酸乙酯，3：1)所需化合物，呈淺黃色粉末：mp 70-74°C；(固體由乙酸乙酯及己烷再結晶)；

10 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H, NH), 9.75 (s, 1H, NH), 8.56 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, ArH), 8.36 (dd, $J=9.1$ Hz, $J=1.9$ Hz, 1H, ArH), 8.18 (d, $J=9.1$ Hz, 1H, ArH), 7.45-7.42 (m, 2H, ArH), 6.85-6.82 (m, 2H, ArH), 6.25 (s, 1H, OH), 4.17 (d, $J=9.5$ Hz, 1H, CHH_a), 3.94 (d, $J=9.5$ Hz, 1H, CHH_b), 1.98 (s, 3H, Me), 1.43 (s, 3H, Me)； ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 174.6 (C=O), 167.7, 154.2, 143.3, 141.6, 132.8, 127.4, 123.0, 122.7 (q, $J=33.0$ Hz), 122.1 (q, $J=271.5$ Hz), 120.1, 118.3 (q, $J=6.0$ Hz), 114.6, 74.9, 73.8, 23.8, 23.0；IR (KBr) 3364 (OH), 1668 (C=O), 1599, 1512 (C=C, Ar), 1457, 1415, 1351, 1323, 1239, 1150, 1046 cm^{-1} ；MS (ESI)：m/z 464.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺； $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$ 之分析計算值：C 51.71, H 4.11, N 9.52。實測值：C 52.33, H 4.40, N 9.01。

20

各種SRAM化合物之合成係使用所述反應圖之變化而達成。例如為了合成含有對氟基取代基、間-三氟甲基取代

基於A環之SARM化合物例如化合物IV、XI及XIII，使用4-氟基-3-三氟甲基-苯胺來替代4-硝基-3-三氟甲基-苯胺。

使用溴中間物其允許各酚系化合物置換溴，來獲得所需醚產物。例如，為了合成含對氟取代基於B環之SARM化合物例如化合物IX及XI，使用4-氟酚替代4-乙醯胺基酚。

例如化合物XI之合成顯示於第2圖(步驟1-6)。

實施例2

SARM前藥之合成

SARM化合物用作為起點，來合成經磷酸酯改性之前藥及經磷酸二乙酯改性之前藥。下述方案說明由化合物XI製備SARM前藥之製備。

磷酸1-(4-氟基-3-三氟甲基-苯基胺基甲酯基)-2-(4-氟-苯氧基)-1-甲基-乙酯二乙酯(第2圖結構式7)係如後述合成：於N-(4-氟基-3-三氟甲基-苯基)-3-(4-氟-苯氧基)-2-羥基-2-甲基-丙醯胺(結構式6；化合物XI；1.792克，4.6872毫莫耳)於無水THF(10毫升)及1N NaOH(18.2毫升)之經攪拌之混合物內，於氬氣氣氛下以30分鐘時間逐滴加入氯磷酸二乙酯(5.4毫升，37.5毫莫耳)於THF(25毫升)之溶液。反應混合物於室溫攪拌隔夜(15小時)，於其中加入2N氫氧化鈉水溶液。所得澄清溶液於室溫攪拌30分鐘。添加乙酸乙酯至反應混合物，分離各相。有機相以0.1N氫氧化鈉洗滌，組合水相調整至pH 5且以乙酸乙酯萃取。收集之有機相以洗滌，及以無水硫酸鈉脫水。真空去除溶劑，粗產物殘餘物使用10%-50%乙酸乙酯/己烷藉急速層析術純化，獲得磷酸

1-(4-氟基-3-三氟甲基-苯基胺基甲醯基)-2-(4-氟-苯氧基)-1-
 甲基-乙酯二乙酯(第2圖結構式7)，呈油狀物質(1.495克，
 61.5%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H,
 NH), 8.38 (d, J=1.5 Hz, 1H, ArH), 8.24 (d, J=8.5 Hz, 1H,
 5 ArH), 8.15 (d, J=9.0 Hz, 1H, ArH), 7.13-7.09 (m, 2H, ArH),
 6.97-6.95 (m, 2H, ArH), 4.46 (d, J=10.5 Hz, 1H, -CH₂), 4.41
 (d, J=10.5 Hz, 1H, -CH₂), 4.13-4.02 (m, 4H, 2*-CH₂), 1.77 (s,
 3H, -CH₃), 1.22 (t, J=7 Hz, 7 Hz, 3H, -CH₃)。

磷酸壺-[1-(4-氟基-3-三氟甲基-苯基胺基甲醯基)-2-(4-
 10 氟-苯氧基)-1-甲基-乙基]酯(第2圖結構式8)由結構式7合成
 如後：於結構式7(0.353克，0.6809毫莫耳)於無水二氯甲烷
 (10毫升)之經攪拌之冷溶液內，於氬氣氣氛下於0°C逐滴加
 入碘三甲基矽烷(0.817克，4.0854毫莫耳)。混合物於0°C攪
 拌1小時及於室溫攪拌1小時。真空去除溶劑，殘餘物冷卻
 15 至0°C，以丙酮(25毫升)及水(1毫升)之混合物處理而水解中
 間物矽烷基酯。於0°C攪拌1小時後，反應混合物於室溫攪
 拌隔夜(16小時)。真空去除溶劑，殘餘物以乙酸乙酯萃取，
 以無水硫酸鈉脫水。真空去除溶劑，殘餘物以二氯甲烷(10
 毫升)處理，再度於真空去除溶劑，獲得磷酸壺-[1-(4-氟基
 20 -3-三氟甲基-苯基胺基甲醯基)-2-(4-氟-苯氧基)-1-甲基-乙
 基]酯(結構式8；0.309克，98%)，呈暗紅色固體。¹H NMR
 (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60-11.59 (bs, 2H, OH), 10.59 (s,
 1H, NH), 8.36 (s, 1H, ArH), 8.19-8.11 (m, 2H, ArH),
 7.12-7.06 (m, 2H, ArH), 6.96-6.92 (m, 2H, ArH), 4.39 (d,

J=9.6 Hz, 1H, -CH₂), 4.27 (d, J=9.9 Hz, 1H, -CH₂)&1.74 (s, 3H, -CH₃)。質譜(ESI) m/z : (M-H)⁺, 461。

實施例3

SARM化合物具有比睪固酮更高的合成代謝活性, 雄激素活

5 性比

此處所述SARM化合物及其前藥經設計、合成及評比
試管內藥理活性及活體內藥理活性。研究試管內雄激素受
體結合親和力, 及於去勢動物維持雄激素依賴性組織生長
的能力。監視雄激素活性作為SARM化合物維持及/或刺激
10 攝護腺及精囊生長的能力, 以重量測定。合成代謝活性係
監視SARM化合物維持及/或刺激提肛肌生長的能力, 以重
量測定。

SARM化合物特別化合物VIII之試管內活性驗證高雄
激素受體結合親和力(K_i=7.5nM)。以SARM化合物特別化合
15 物VIII進行動物研究驗證其為強力雄激素性及合成代謝性
非類固醇作用劑。本研究採用四組大鼠:(1)完好對照組,
(2)去勢對照組,(3)接受睪固酮丙酸鹽(100微克/日)處理之
去勢動物, 以及(4)以化合物VIII(1000微克/日)處理之去勢
動物。睪固酮及化合物VIII經皮下滲透幫浦以恆定速率輸送
20 14日。

研究結果顯示於第3圖。去勢可顯著減少雄激素性組織
(例如攝護腺及精囊)及合成代謝組織(例如提肛肌)之重
量, 但對動物體重(BW)之影響極小。去勢動物接受睪固酮
丙酸鹽或化合物VIII處理, 可維持雄激素性組織重量至相等

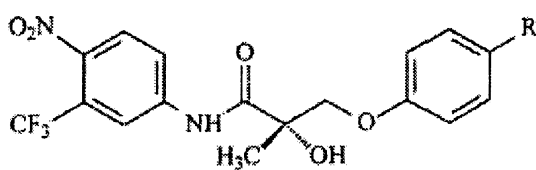
程度。化合物VIII具有類似睪固酮丙酸鹽之雄激素性活性(換言之攝護腺重量及精囊重量相等),但合成代謝作用劑之活性遠較有效。於試驗劑量,化合物VIII顯示比睪固酮丙酸鹽更高之合成代謝活性(亦即提肛肌可維持與完好對照組動物相等重量,但大於睪固酮觀察得之重量)。

此等發現證實SARM化合物對雄激素受體具有組織選擇性之雄激素性活性及合成代謝性活性(換言之具有不同的雄激素性強度及合成代謝性強度)。

實施例4

10 選擇性合成代謝性活性為SARM之一般性質

檢驗四種新穎非類固醇雄激素(化合物IX、VIII、XXI及XL)之活體內功效及急性毒性。試管試驗檢定分析確立此等化合物以高度親和力而與雄激素受體結合。四種化合物之結構式及名稱提供如後：



化合物III R=F

化合物IV R=NHCOCH₃

化合物VI R=COCH₃

化合物VII R=COC₂H₅

20 實驗方法

材料。化合物IX、VIII、XXI及XL之S-異構物及化合物IX之R-異構物係如實施例1所述合成。睪固酮丙酸鹽

(TP)、聚乙二醇300(PEG300，試藥級)及中性緩衝福馬林(10% w/v)係購自西格馬(Sigma)化學公司(蒙大拿州，聖路易)。亞吉特(Alzet)滲透幫浦(型號2002)係購自亞查(Alza)公司(加州，保羅奧圖)。

- 5 動物。體重90至100克之未成熟史柏格拉利大鼠係購自哈蘭(Harlan)生科公司(印地安納州，印地安納玻利)。動物維持12小時明暗週期，自由給予進食及飲水。動物研究計畫係經過實驗動物照顧與使用委員會檢討且核准。

- 研究設計。大鼠隨機分成29組，每組5頭。各個處理組
10 係如表1所述。藥物處理開始前一日，第2組至第29組動物個別由籠內移出，稱量體重，以腹內投藥劑量之k他命(ketamine)/西拉琴(xylazine)(87/13毫克/千克；約1毫升/千克)麻醉。適當麻醉時(換言之，掐足趾而無反應時)，將動物耳作記號以供識別。然後動物置於無菌襯墊上，動物腹部及
15 陰囊以優碘(betadine)及70%酒精洗滌。透過正中陰囊切開取出睪丸，以無菌縫線用來接紮上睪丸組織，隨後以手術去除各睪丸。手術傷口位置以無菌不鏽鋼傷口夾封閉，該位置以優碘清潔。讓動物於無菌墊上復原(復原至可站立為止)，然後送回其籠舍。

20

表1.動物分組與實驗設計

組編號	去勢	藥物	劑量	動物頭數
1	否	無	無	5
2	是	無	只有媒劑	5
3	是	睪固酮	0.1毫克/日	5
4	是	睪固酮	0.3毫克/日	5
5	是	睪固酮	0.5毫克/日	5
6	是	睪固酮	0.75毫克/日	5
7	是	睪固酮	1.0毫克/日	5
8	是	R-IX	1.0毫克/日	5
9	是	S-IX	0.1毫克/日	5
10	是	S-IX	0.3毫克/日	5
11	是	S-IX	0.5毫克/日	5
12	是	S-IX	0.75毫克/日	5
13	是	S-IX	1.0毫克/日	5
14	是	S-XXI	0.1毫克/日	5
15	是	S-XXI	0.3毫克/日	5
16	是	S-XXI	0.5毫克/日	5
17	是	S-XXI	0.75毫克/日	5
18	是	S-XXI	1.0毫克/日	5
19	是	S-XL	0.1毫克/日	5
20	是	S-XL	0.3毫克/日	5
21	是	S-XL	0.5毫克/日	5
22	是	S-XL	0.75毫克/日	5
23	是	S-XL	1.0毫克/日	5
24	是	S-VIII	0.1毫克/日	5
25	是	S-VIII	0.3毫克/日	5
26	是	S-VIII	0.5毫克/日	5
27	是	S-VIII	0.75毫克/日	5
28	是	S-VIII	1.0毫克/日	5
29	是	無	只有媒劑	5

24小時後，第2組至第29組動物再度以k他命/西拉琴麻醉，亞吉特滲透幫浦(型號2002)安置於肩部皮下。本例中，肩部經過剃毛與清潔(優碘與酒精)，以無菌手術刀做個小切口(1厘米)。插入滲透幫浦，傷口以無菌不鏽鋼傷口夾關閉。

- 5 讓動物復原，且送回籠舍。滲透幫浦含有適當處理(如表1所示)溶解於聚乙二醇300 (PEG300)。滲透幫浦植入前一日填充以適當溶液。每日監視動物對藥物處理之急性毒性徵象(例如昏睡、皮毛粗糙)。

- 藥物處理經14日後，大鼠以k他命/西拉琴麻醉。然後
- 10 動物於麻醉下藉放血犧牲。藉靜脈主動脈之血管穿刺採集血樣，血樣送至接受完整血球分析。部分血液置於另一根試管，以1分鐘12,000g離心，移開血漿層於-20℃冷凍。移除腹面攝護腺、精囊、提肛肌、肝、腎、脾、肺及心，清除額外組織，稱重，置於含10%中性緩衝福馬林之小瓶。
- 15 保藏組織送至GTx公司進行組織病理分析。

供資料分析之用，全部器官皆依據體重而規度化，藉單一因素ANOVA來分析任何統計上之顯著差異。攝護腺重量及精囊重量用作為雄激素性活性的評比指標，而提肛肌重量用來評比合成代謝性活性。

20 結果

化合物IX、VIII、XXI及XL之S異構物、及化合物IX之R異構物之雄激素性活性及合成代謝性活性於投藥14日後於去勢大鼠研究模式檢驗。遞增劑量之睪固酮丙酸鹽用作為合成代謝性效果及雄激素效果之陽性對照。

如第4圖及第5圖所示，由於內生性雄激素產量的消蝕，經去勢且經媒劑處理大鼠之攝護腺、精囊及提肛肌重量顯著降低。外生性投予睪固酮丙酸鹽，此乃雄激素性類固醇及合成代謝性類固醇，可以劑量相依性方式增加去勢動物之攝護腺、精囊及提肛肌重量。化合物IX之R異構物、及化合物XXI及XL之S異構物用於去勢動物對攝護腺、精囊及提肛肌重量未產生任何影響(資料未顯示)。投予化合物VIII之S異構物(第圖)及化合物IX之S異構物(第5圖)，結果獲得攝護腺、精囊及提肛肌重量之劑量相依性增高。比較睪固酮丙酸鹽，化合物VIII對增加提肛肌重量顯示較高強度及特有活性，而對增加攝護腺及精囊重量顯示較低強度及特有活性。於低抵0.3毫克/日之劑量，化合物VIII可維持去勢動物提肛肌重量於完好動物的程度。

化合物IX具有比化合物VIII甚至又更高之組織選擇性，但總強度略為降低(比較第4圖及第5圖中對攝護腺及精囊)的效果。類似化合物VIII，化合物IX也可顯著增加提肛肌重量而未刺激攝護腺及精囊的生長(換言之，攝護腺及精囊重量比完好動物或接受睪固酮丙酸鹽處理動物觀察得之重量低20%)。

如此，選擇性刺激合成代謝性組織之AR(比較刺激雄激素性組織之AR)為SARMS之一般性質，且非化合物VIII之特殊性質。

此外，SARM化合物並未對體重或其它器官(亦即肝、腎、脾、肺及心)重量產生顯著影響。經由診斷血液試驗及

接受處理動物之視覺檢驗測定，任何化合物也未產生任何急性毒性。要緊地，化合物VIII於0.5毫克/日劑量(亦即，具有最大合成代謝功效之劑量)並未抑制黃體化激素(LH)或濾泡刺激激素(FSH)的產量，如表2-3所示：

5 表2：化合物VIII及TP對血漿FSH濃度的影響。

對照	化合物VIII (0.5毫克/日)	TP (0.5毫克/日)
68.6±6.3 ^{†‡}	69.6±11.7 ^{†‡}	58.0±6.9 ^{*†‡}

表3：化合物VIII及TP對血漿LH濃度的影響。

對照	化合物VIII (0.5毫克/日)	TP (0.5毫克/日)
8.704 ± 1.709 ^{†‡}	8.644 ± 2.799 ^{†‡}	6.702 ± 1.513 ^{†‡}

* 比較對照組p<0.05。

† 比較完好組p<0.05。

10 ‡ 比較半睪丸切除組p<0.05。

摘要言之，化合物VIII及IX具有合成代謝活性，於去除內生性雄激素後可維持提肛肌重量。合成代謝活性選擇性係高於睪固酮丙酸鹽之選擇性。此外，化合物IV於可提
 15 引出提肛肌生長最大刺激之劑量不會抑制FSH濃度。如此，SARMS於雄性及雌性具有調節繁殖能力、紅血球生成、鬆骨病、性慾以及用於患有攝護腺癌或有攝護腺癌高風險男性具有治療用途。

實施例5

20 化合物VIII用於犬之藥力學

S-化合物VIII之藥力學係於小獵犬擷取特徵。研究採用

四項處理4週期交叉設計，共用六頭小獵犬，雌雄各三頭。以隨機指定之順序，各動物接受3毫克/千克靜脈劑量、10毫克/千克靜脈劑量、10毫克/千克口服劑量之溶液劑、及10毫克/千克口服劑量之膠囊劑。各次處理間有一周時間的滌淨期。投藥後至72小時收集血漿樣本。以有效HPLC方法分析血漿化合物VIII濃度。廓清率(CL)、分佈體積(V_{ss})、半生期(T_{1/2})、及其它藥力學參數係藉非分隔方法測定。結果顯示於靜脈投藥後，化合物VIII由小獵犬血漿清除，最終T_{1/2}為約4小時，以及CL為4.4毫升/分鐘/千克。第6、7及8圖顯示分別於投予靜脈溶液劑、口服溶液劑及口服膠囊劑後，化合物VIII之血漿濃度-時間作圖。藥力學為劑量相依性且為性別相依性。化合物VIII之口服生物利用率隨著劑型而改變，溶液劑及膠囊劑平均為38%及19%。如此，化合物VIII於小獵犬顯示中等半生期、緩慢廓清及中等生物利用率，識別為口服生物可利用之組織選擇性雄激素受體調節劑新一類中之第一者。

實施例6

化合物VIII藉HPLC分析

發展出反相高壓液相層析(HPLC)檢定分析，來定量犬血漿之化合物VIII濃度。犬血樣係經血管穿刺取得，於1000g離心15分鐘。血樣於-20℃冷凍儲存至分析。個別血樣快速解凍，一整份(0.5毫升)以內部標準品(20微升之200微克/毫升CM-II-87水溶液)激發。一整份1毫升乙腈添加至試樣來沉澱血漿蛋白。試樣經翻轉然後於1000g離心15分鐘。上清液

傾析入玻璃萃取管內，加入7.5毫升乙酸乙酯。萃取混合物置於室溫20分鐘，於此間隔期間翻轉數次。然後試樣於1000g離心10分鐘，取出有機相，置於錐形底燒玻璃瓶內。有機相於氮下蒸發去除。試樣重新於200微升動相(35：65
5 乙腈：水)調製，移至HPLC注入用的自動採樣器小瓶內(瓦特氏(Waters)717+自動採樣器，瓦特氏公司，麻省，密弗得)。35%(v/v)乙腈於水之等張動相以1毫升/分鐘流速泵送(型號510，瓦特氏公司)。靜相為C18反相管柱(諾瓦沛(Novapak)C18，3.9×150毫米)。被分析物以於270奈米之紫
10 外光檢測監視(型號486吸光檢測器，瓦特氏公司)。化合物VIII及CM-II-87之滯留時間分別為11.1分鐘及16.9分鐘。層析術資料係使用Millennium軟體收集與分析。各試樣之化合物VIII血漿濃度係與校準曲線比較測定。校準曲線係經由添加已知量之化合物VIII至小獵犬血漿組成。用於校準曲線之
15 犬血漿試樣之化合物VIII濃度為0.08、0.2、0.4、2、4、10及20微克/毫升。校準曲線於此濃度範圍為線性，具有交互關係係數(r^2)=0.9935或以上。標準品之一日內變化係數以及各日間之變化係數係由0.08微克/毫升之6.4%至20微克/毫升之7.9%。

20 熔點係於湯瑪士-胡弗(Thomas-Hoovr)毛細管熔點裝置測定且未經收集。紅外光譜記錄於柏金艾瑪(Perkin Elmer)系統2000 FT-IR。旋光性係於奧圖柏(Autopol)III自動偏光計(魯道夫(Rudolph)研究公司型號III-589-10，紐澤西州，費爾菲)。質磁共振光譜及碳-13磁共振光譜係於布魯克

(Bruker)AX 300光譜儀獲得(用於 ^1H 及 ^{13}C 分別為300 MHz及75 MHz)。化學位移值係以比較四甲基矽烷(TMS)之每百萬份份數(δ)記錄。光譜資料符合指定之結構式。質譜係於布魯克-HP伊斯奎爾(Esquire)LC系統測定。元素分析係由亞特蘭提(Atlantic)微實驗室公司(喬治亞州，諾可洛斯)進行，實測值係於理論值之0.4%以內。於矽膠於鋁板進行例行薄層層析術(TLC)(矽膠60 F 254，20×20厘米，亞利希(Aldrich)化學公司，威斯康辛州，密瓦基)。於矽膠(莫克(Merck)，等級60，230-400篩號，60)進行急速層析術。四氫呋喃(THF)係於鈉金屬藉蒸餾乾燥。乙腈(MeCN)及二氯甲烷(CH_2Cl_2)係藉蒸餾而由 P_2O_5 乾燥去除。

實施例7

SARM前藥具有生物活性

材料及實驗方法

15 材料。化合物XI及其磷酸酯及磷酸二酯係如實施例1-2所述合成。鞣固酮丙酸鹽(TP)、聚乙二醇300 (PEG300，試藥級)，及二甲亞磺酸(DMSO)係購自西格瑪化學公司(蒙大拿州，聖路易)。

20 動物。體重20-27克於6週齡雄CD-1小鼠係購自查爾斯河實驗室(麻省，威明頓)。動物維持12小時明暗週期，自由進食及飲水。動物計畫經過實驗動物照顧與使用委員會的複閱與核准。

研究設計。小鼠經稱量體重，隨機分配成12組，每組7頭。各處理組顯示於表4。於藥物處理之第1日，全部各組

動物個別由籠舍中移出，以腹內投予k他命/西拉琴(87/13毫克/千克)麻醉。妥為麻醉(亦即足趾捏掐無反應時)，將動物耳朵作記號來供識別。然後動物置於無菌墊上，腹部及陰囊以優碘及70%酒精洗滌。於2-12組，以中線陰囊切開取出
 5 睪丸，使用無菌夾來接紮上睪丸組織，隨後以手術割除睪丸。手術傷口位置以無菌不鏽鋼傷口夾關閉，施用抗生素軟膏至切開部位。第1組小鼠之接受假手術(正中切開接著關閉皮膚)。

於去勢完成後經口灌食或經皮下注射投予適當劑量。
 10 投藥持續為每日一次連續10日，隨後小鼠以k他命/西拉琴麻醉，然後藉放血安樂死。部分血液於3,000×g離心1分鐘，取出血漿層於-20℃冷凍。取出腹面攝護腺、精囊及提肛肌，清除外部組織及稱重。

器官重量依據體重規度化，藉單一因子ANOVA分析任何統計上之顯著差異。攝護腺及精囊重量用作為評比雄激素性活性指標，提肛肌重量用來評比合成代謝活性。

結果

發現SARM前藥具有類似親代SARM化合物之合成代謝活性與雄激素性活性比值。本初步實驗並非設計來測定
 20 SARM前藥之確切強度，反而係確定其具有類似親代化合物之生物活性。

實施例8

SARM前藥被代謝成親代SARM化合物

化合物XI及其磷酸酯及磷酸二酯之濃度係於先前各實

施例於各個時間點，於犧牲前及犧牲後得自動物之血漿樣本測定。投予前述各化合物，可獲得血漿之顯著濃度之親代SARM化合物。

實施例9

5 SARM前藥並未結合雄激素受體

化合物XI及其磷酸酯與磷酸二酯對雄激素受體(AR)之親和力於比較結合研究評比，該研究係如所述進行(Marhegka CA, J Med Chem 47(4): 993-8, 2004)。發現親代化合物比任一種前藥具有顯著較高之對雄激素受體之親和力。如此，親代化合物可能為生物活性化合物。

實施例10

SARM前藥具有與親代SARM化合物不同之水中溶解度

顯示具有生物活性之SARM前藥之水中溶解度經確定，且與親代SARM化合物之比較。發現前藥改性可變更溶解度。某些情況下，由於藥物於腸道之溶解度增加，故水中溶解度增高對生物利用率較為有利。而其它情況下，水中溶解度降低經由增加藥物通過黏膜的胃腸道上皮之穿透性而增高生物利用率。

實施例11

20 SARM前藥比親代SARM化合物具有較高強度

重複實施例7所述實驗，但本次使用6種不同濃度之各別化合物。結果顯示前藥改性可提高藥物強度。某些情況下，改性經由改良藥物之生物利用率而改善強度。其它情況下，改性則延長化合物之半生期。其它情況下，改性會

增強化合物於需要其生物活性之組織之濃度；亦即增強於骨骼組織、肌肉組織附屬性器官等之濃度。

實施例12

於試管內SARM前藥轉化成親代SRAM化合物

5 進行酶研究來測定化合物XI之磷酸酯及磷酸二酯轉化成親代化合物之機轉。發現前藥可藉肝酶(例如烷基磷酸酯)而去磷酸化成為親代化合物，增強肝內再吸收，如此延長藥物之生物半生期。如此，對前藥比親代化合物之強度增高提供說明。

10 熟諳技藝人士須了解本發明非僅受前文特定顯示及說明所限。反而本發明之範圍係由後文申請專利範圍界定。

【圖式簡單說明】

第1圖：化合物VIII之合成反應圖。

第2圖：化合物XI及其前藥之合成反應圖。

15 第3圖：化合物VIII於大鼠之雄激素性活性及合成代謝活性。大鼠係維持未經處理(完好對照)、經去勢(去勢對照)、以睪固酮丙酸鹽處理(TP)、或以化合物VIII處理，測定體重增益及雄激素反應性組織(攝護腺、精囊及提肛肌)重量。

20 第4圖：化合物VIII於大鼠之雄激素性活性及合成代謝活性。大鼠係維持未經處理(完好對照)、經去勢(去勢對照)、以0.1、0.3、0.5、0.75及1.0毫克/日TP處理、或以0.1、0.3、0.5、0.75及1.0毫克/日化合物VIII處理，測定雄激素反應性組織(攝護腺、精囊及提肛肌)重量。

第5圖：化合物IX於大鼠之雄激素性活性及合成代謝活性。大鼠係維持未經處理(完好對照)、經去勢(去勢對照)、以0.1、0.3、0.5、0.75及1.0毫克/日TP處理、或以0.1、0.3、0.5、0.75及1.0毫克/日化合物IX處理，測定雄激素反應性組織(攝護腺、精囊及提肛肌)重量。

第6圖：為小獵犬於靜脈投予3毫克/千克及10毫克/千克化合物VIII之平均血漿濃度-時間側繪圖。

第7圖：為小獵犬於口服投予10毫克/千克溶液劑化合物VIII之平均血漿濃度-時間側繪圖。

10 第8圖：為小獵犬於口服投予10毫克/千克膠囊劑化合物VIII之平均血漿濃度-時間側繪圖。

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

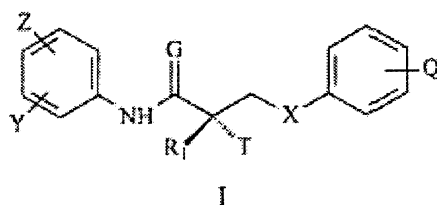
本發明提供一種選擇性雄激素受體調節劑(SARMs)前藥，及其用於治療鬆骨病、多種激素相關疾病、老年男性雄激素下降相關疾病(ADAM)、女性雄激素下降相關疾病(ADIF)及肌肉消耗疾病、肥胖、乾眼症及攝護腺癌，或降低該等疾病之罹病率之用途。該前藥也可用於口服雄激素補充療法及男性避孕。

六、英文發明摘要：

The present invention provides prodrugs of selective androgen receptor modulators (SARMs), and their use in treating or reducing the incidence of osteoporosis, a variety of hormone-related conditions, conditions associated with. Androgen Decline in Aging Male (ADAM); conditions associated with Androgen Decline in Female (ADIF), and muscular wasting conditions, obesity, dry eye conditions, and prostate cancer. The prodrugs are also useful in oral androgen replacement therapy and male contraception.

十、申請專利範圍：

1. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，
其中該SARM化合物係以式I結構式表示：



5 其中G為O或S；

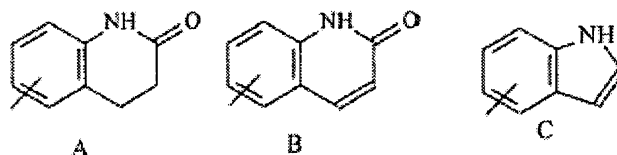
X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；

Z為NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

Y為CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃或SnR₃；

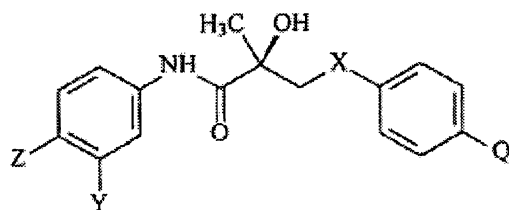
10 Q為烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、
NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、
NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、
NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、
OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN或NCO；或Q與
15 其附接之苯環共同形成為一個結構式A、B或C表示之稠
環系：



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

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

2. 如申請專利範圍第1項之前藥，其中該前藥具有改性其可變更該前藥相對於該SARM之水中溶解度。
3. 如申請專利範圍第1項之前藥，其中該前藥具有改性其可增加該前藥相對於該SARM之生物利用率。
4. 如申請專利範圍第3項之前藥，其中該生物利用率為口服生物利用率。
5. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式II結構式表示：



II

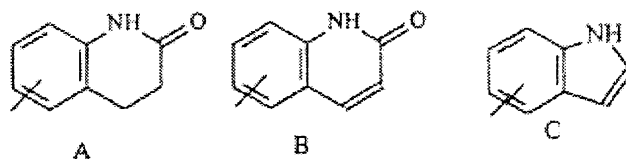
其中X為鍵結、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO或NR；

Z為 NO_2 、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

Y為 CF_3 、F、I、Br、Cl、CN、 CR_3 或 SnR_3 ；

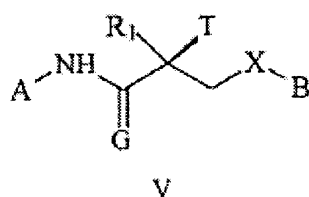
Q為烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、

NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、NHCOR、NHCONHR、
 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、CONHR、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、
 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、OCOR、
 OSO_2R 、 SO_2R 、SR、SCN、NCS、OCN或NCO；或Q與其
 其附接之苯環共同形成為一個結構式A、B或C表示之稠
 環系：



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

- 5 6. 如申請專利範圍第5項之前藥，其中該前藥具有改性其可變更該前藥相對於該SARM之水中溶解度。
7. 如申請專利範圍第5項之前藥，其中該前藥具有改性其可增加該前藥相對於該SARM之生物利用率。
8. 如申請專利範圍第7項之前藥，其中該生物利用率為口服生物利用率。
- 10 9. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式V結構式表示：



其中X為鍵結、O、 CH_2 、NH、Se、PR、NO或NR；

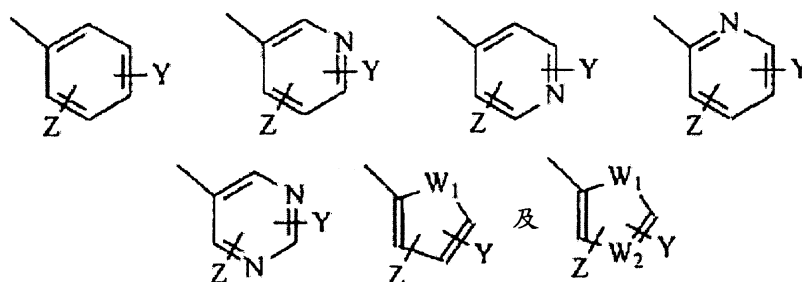
15 G為O或S；

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

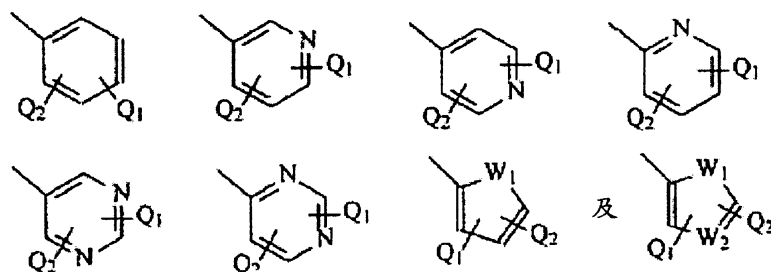
T為OH、OR、 $-\text{NHCOCH}_3$ 或 NHCOR ；

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

A為一環其係選自：



B為一環其係選自：

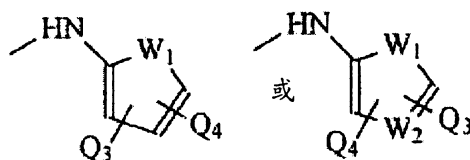


5 其中A及B非同時為苯環；

Z為NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

Y為CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃或SnR₃；

10 Q₁及Q₂各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN或NCO，



15 Q₃及Q₄各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、

NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、
 NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OR、COR、
 OCOR、OSO₂R、SO₂R或SR、SCN、NCS、OCN、或NCO；

W₁為O、NH、NR、NO或S；以及

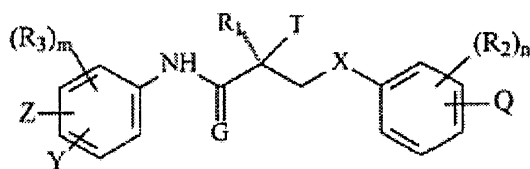
5 W₂為N或NO。

10. 如申請專利範圍第9項之前藥，其中該前藥具有改性其
 可變更該前藥相對於該SARM之水中溶解度。

11. 如申請專利範圍第9項之前藥，其中該前藥具有改性其
 可增加該前藥相對於該SARM之生物利用率。

10 12. 如申請專利範圍第11項之前藥，其中該生物利用率為口
 服生物利用率。

13. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，
 其中該SARM化合物係以式VI結構式表示：



VI

15 其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

G為O或S；

T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；

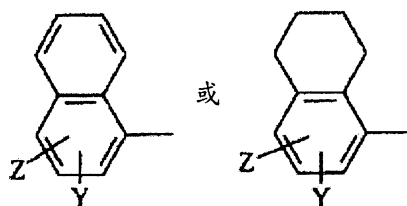
R為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、
 CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯
 20 基或OH；

R₁為CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃或CF₂CF₃；

R₂為F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、

NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、烷基、芳烷基、 OR 、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ；

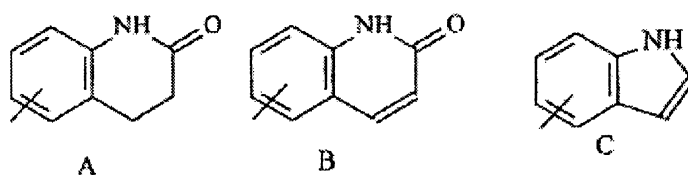
R_3 為 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 COR 、 COOH 、 CONHR 、 CF_3 、 SnR_3 、或 R_3 與其附接之苯環共同形成一個以如下結構式之一表示之稠環系：



Z 為 NO_2 、 CN 、 COR 、 COOH 或 CONHR ；

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

Q 為 H 、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OH 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 、或 SR ；或 Q 與其附接之苯環共同形成為一個結構式A、B或C表示之稠環系：



n 為1-4之整數；以及

m 為1-3之整數。

14. 如申請專利範圍第13項之前藥，其中該前藥具有改性其可變更該前藥相對於該SARM之水中溶解度。

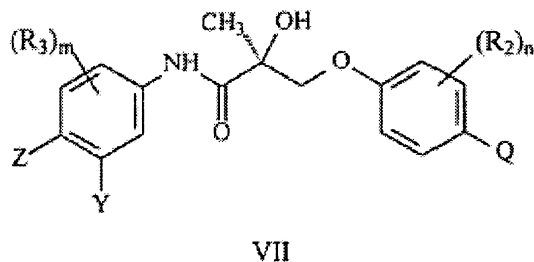
15. 如申請專利範圍第13項之前藥，其中該前藥具有改性其

可增加該前藥相對於該SARM之生物利用率。

16. 如申請專利範圍第15項之前藥，其中該生物利用率為口服生物利用率。

17. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，

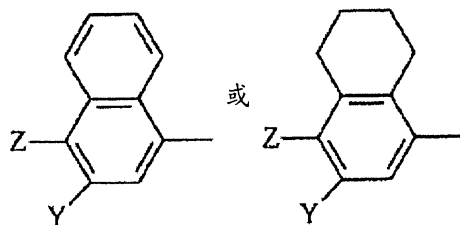
5 其中該SARM化合物係以式VII結構式表示：



其中

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

R_3 為 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 SnR_3 、或 R_3 與其附接之苯環共同形成一個以如下結構式之一表示之稠環系：

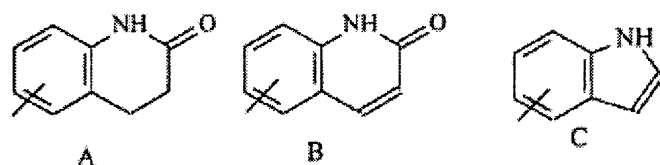


15 R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或OH；

Z 為 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y為 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN或 SnR_3 ；

Q為H、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、OH、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、或SR；或Q與其附接之苯環共同形成為一個結構式A、B或C表示之稠環系：



n為1-4之整數；以及

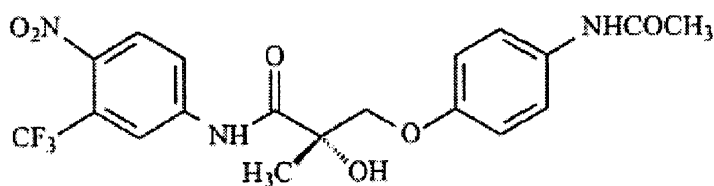
m為1-3之整數。

18. 如申請專利範圍第17項之前藥，其中該前藥具有改性其可變更該前藥相對於該SARM之水中溶解度。

19. 如申請專利範圍第17項之前藥，其中該前藥具有改性其可增加該前藥相對於該SARM之生物利用率。

20. 如申請專利範圍第19項之前藥，其中該生物利用率為口服生物利用率。

21. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式VIII結構式表示：



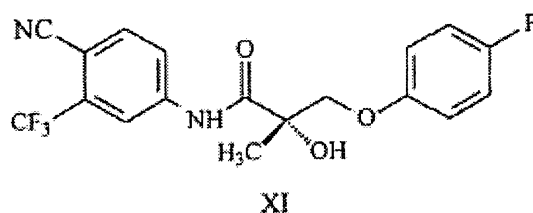
VIII

22. 如申請專利範圍第21項之前藥，其中該前藥具有改性其可變更該前藥相對於該SARM之水中溶解度。

23. 如申請專利範圍第21項之前藥，其中該前藥具有改性其可增加該前藥相對於該SARM之生物利用率。

5 24. 如申請專利範圍第24項之前藥，其中該生物利用率為口服生物利用率。

25. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式XI結構式表示：

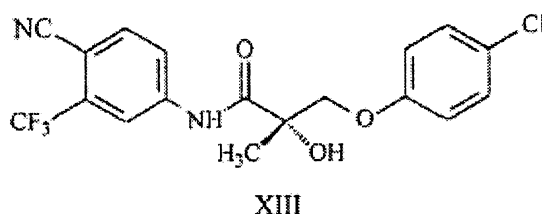


10 26. 如申請專利範圍第25項之前藥，其中該前藥具有改性其可變更該前藥相對於該SARM之水中溶解度。

27. 如申請專利範圍第25項之前藥，其中該前藥具有改性其可增加該前藥相對於該SARM之生物利用率。

15 28. 如申請專利範圍第27項之前藥，其中該生物利用率為口服生物利用率。

29. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式XIII結構式表示：

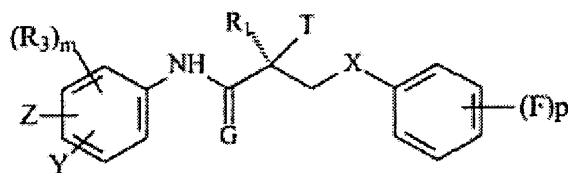


30. 如申請專利範圍第29項之前藥，其中該前藥具有改性其可變更該前藥相對於該SARM之水中溶解度。

31. 如申請專利範圍第29項之前藥，其中該前藥具有改性其可增加該前藥相對於該SARM之生物利用率。

5 32. 如申請專利範圍第31項之前藥，其中該生物利用率為口服生物利用率。

33. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式XIV結構式表示：



XIV

10 其中

X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

G為O或S；

T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；

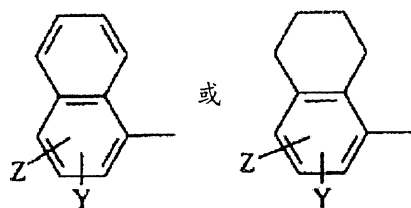
15 R為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或OH；

R₁為CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₃或CF₂CF₃；

20 R₂為F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、OH、CN、NO₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、烷基、芳烷基、OR、NH₂、NHR、NR₂、SR、SCN、NCS、OCN或NCO；

R₃為F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR、COOH、CONHR、CF₃、SnR₃、或R₃與其附接之苯環共同形成一個以如下

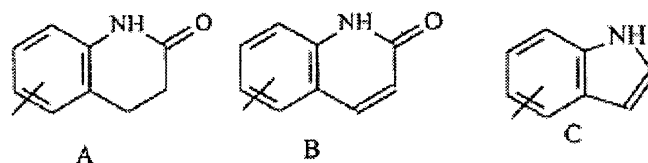
結構式之一表示之稠環系：



Z為 NO_2 、 CN 、 COR 、 COOH 或 CONHR ；

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

- 5 Q為 H 、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、
 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、
 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCF_3 、
 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OH 、 OR 、 COR 、 OCOR 、
 OSO_2R 、 SO_2R 、或 SR ；或Q與其附接之苯環共同形成為
 10 一個結構式A、B或C表示之稠環系：



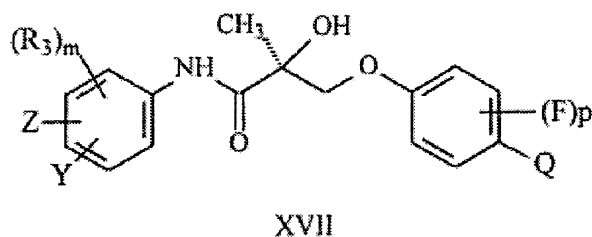
n為1-4之整數；

m為1-3之整數；以及

p為2-5(含)之整數。

- 15 34. 如申請專利範圍第33項之前藥，其中該前藥具有改性其
 可變更該前藥相對於該SARM之水中溶解度。
 35. 如申請專利範圍第33項之前藥，其中該前藥具有改性其
 可增加該前藥相對於該SARM之生物利用率。
 36. 如申請專利範圍第35項之前藥，其中該生物利用率為口
 20 服生物利用率。

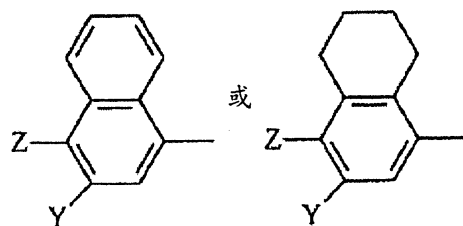
37. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，
其中該SARM化合物係以式XVII結構式表示：



其中

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

R_3 為 F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、COR、COOH、CONHR、 CF_3 、 SnR_3 、或 R_3 與其附接之苯環共同形成一個以如下
10 結構式之一表示之稠環系：



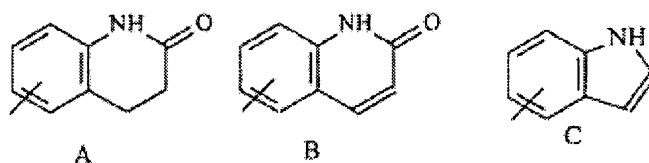
R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、F、I、Br、Cl、烯基或 OH；

15 Z 為 NO_2 、CN、COR、COOH 或 CONHR；

Y 為 CF_3 、F、Br、Cl、I、CN 或 SnR_3 ；

Q 為 H、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、

NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCF₃、
NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OH、OR、COR、OCOR、
OSO₂R、SO₂R、或SR；或Q與其附接之苯環共同形成為
一個結構式A、B或C表示之稠環系：



5

n為1-4之整數；

m為1-3之整數；以及

p'為1-4(含)之整數。

38. 如申請專利範圍第37項之前藥，其中該前藥具有改性其
可變更該前藥相對於該SARM之水中溶解度。

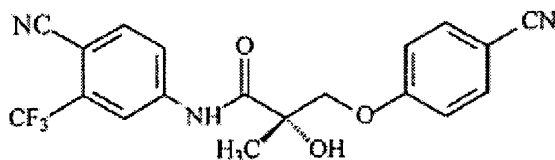
10

39. 如申請專利範圍第37項之前藥，其中該前藥具有改性其
可增加該前藥相對於該SARM之生物利用率。

40. 如申請專利範圍第39項之前藥，其中該生物利用率為口
服生物利用率。

41. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，
其中該SARM化合物係以式IV結構式表示：

15



IV

42. 如申請專利範圍第41項之前藥，其中該前藥具有改性其
可變更該前藥相對於該SARM之水中溶解度。

43. 如申請專利範圍第41項之前藥，其中該前藥具有改性其可增加該前藥相對於該SARM之生物利用率。
44. 如申請專利範圍第43項之前藥，其中該生物利用率為口服生物利用率。
- 5 45. 一種組成物，包含選擇性雄激素受體調節劑之前藥；以及適當載劑或稀釋劑。
46. 一種藥學組成物，包含有效量之選擇性雄激素受體調節劑之前藥；以及藥學上可接受之載劑或稀釋劑。
- 10 47. 一種於一個體抑制製造精子之方法，包含讓該個體與可有效抑制精子製造量之選擇性雄激素受體調節劑之前藥接觸。
48. 一種男性個體避孕之方法，包含讓該男性個體與可有效抑制該男性個體製造精子之用量之選擇性雄激素受體調節劑之前藥接觸，藉此執行個體之避孕。
- 15 49. 一種個體之激素療法，包含讓該個體與可有效執行雄激素依賴型病情改變用量之選擇性雄激素受體調節劑之前藥接觸。
50. 一種激素補充治療之方法，包含讓該個體與可有效執行雄激素依賴型病情改變用量之選擇性雄激素受體調節劑之前藥接觸。
- 20 51. 一種治療患有激素相關病症之個體之方法，包含讓該個體與可有效執行雄激素依賴型病情改變用量之選擇性雄激素受體調節劑之前藥接觸。
52. 一種於一個體治療患有攝護腺癌之方法，包含讓該個體

與可有效治療該個體之攝護腺癌用量之選擇性雄激素受體調節劑之前藥接觸。

53. 一種於一個體降低攝護腺癌罹病率之方法，包含讓該個體與可有效於該個體降低攝護腺癌罹病率用量之選擇性雄激素受體調節劑之前藥接觸。

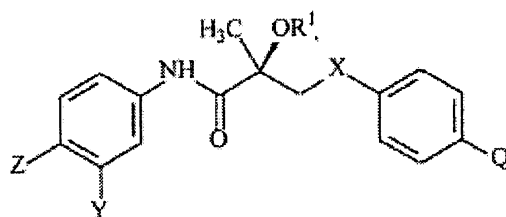
54. 一種於一患有攝護腺癌個體延遲攝護腺癌之進展之方法，包含讓該個體與可有效於該個體延遲攝護腺癌之進展用量之選擇性雄激素受體調節劑之前藥接觸。

55. 一種於一個體降低攝護腺癌復發率之方法，包含讓該個體與可有效降低該個體之攝護腺癌復發率用量之選擇性雄激素受體調節劑之前藥接觸。

56. 一種於一個體治療乾眼病之方法，包含讓該個體與可有效於該個體治療乾眼病用量之選擇性雄激素受體調節劑之前藥接觸。

57. 一種於一個體降低乾眼病罹病率之方法，包含讓該個體與可有效降低該個體之乾眼病罹病率之用量之選擇性雄激素受體調節劑之前藥接觸。

58. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式II-B結構式表示：



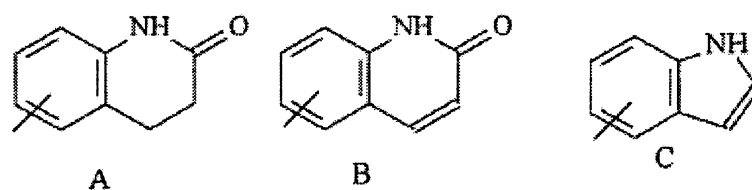
II-B

其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

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

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

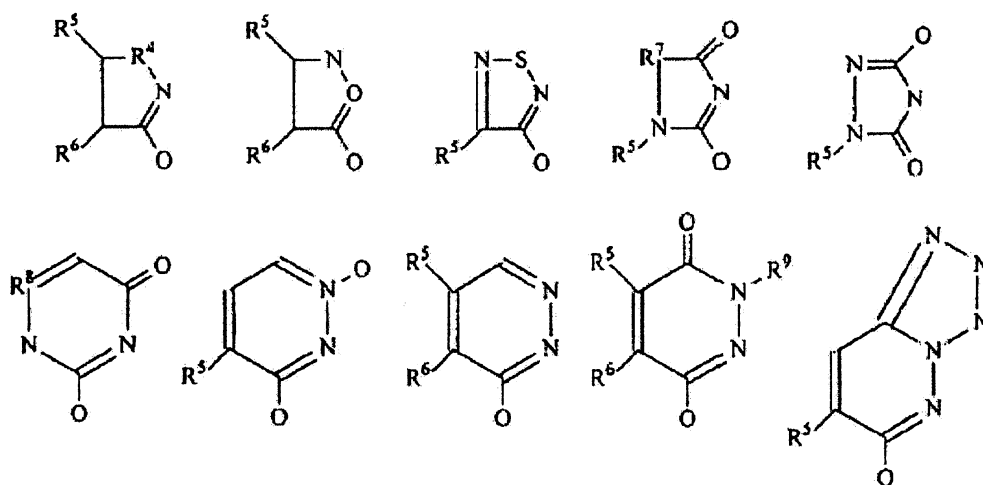
Q 為烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、
 5 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 或 NCO ；或 Q 與其
 其附接之苯環共同形成為一個結構式 A、B 或 C 表示之稠環系：



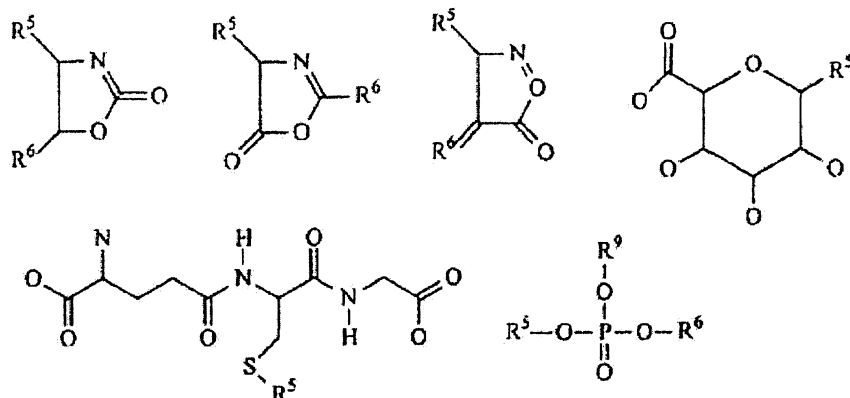
10

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

R^1 為下列結構式之一：



15



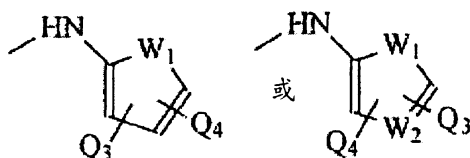
其中該 SARM 化合物係鍵結至 R^1 之任一個適當原子，

以及其中

5 R^7 為 O 或 CH_2 ；

R^8 為 N 或 CH；

R^5 、 R^6 及 R^9 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、
 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、
 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、
 10 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、
 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 SCN 、 NCS 、
 OCN 、 NCO ，鍵結至該 SARM 化合物之指示位置之鍵結，



其中 Q_3 及 Q_4 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、
 15 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、
 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、
 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、

OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R或SR、SCN、NCS、OCN、或NCO。

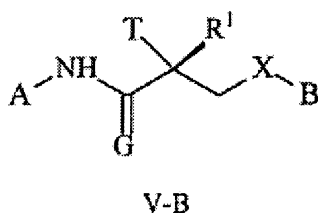
59. 如申請專利範圍第58項之前藥，其中該前藥由於該T而具有比SARM更高之水中溶解度。

5 60. 如申請專利範圍第58項之前藥，其中該前藥優於該T而具有比SARM更高之生物利用率。

61. 如申請專利範圍第60項之前藥，其中該生物利用率為口服生物利用率。

62. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，

10 其中該SARM化合物係以式V-B結構式表示：



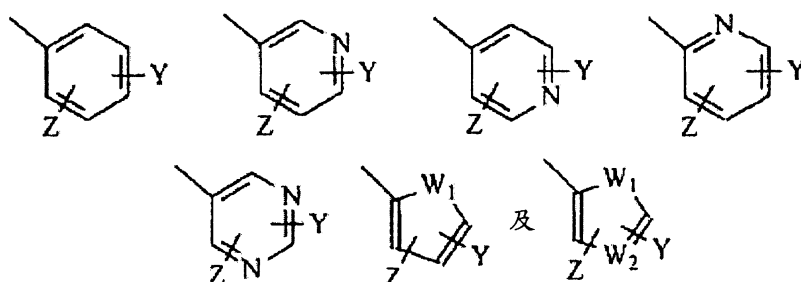
其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

G為O或S；

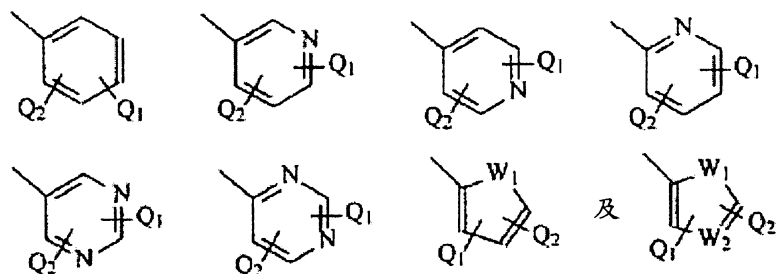
T為OH、OR、-NHCOCH₃或NHCOR；

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

A為一環其係選自：



B為一環其係選自：

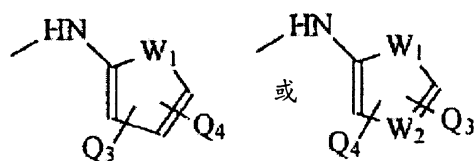


其中A及B非同時為苯環；

Z為NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

5 Y為CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃或SnR₃；

Q₁及Q₂各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、
CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、
NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、
NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OR、COR、
10 OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN或NCO，

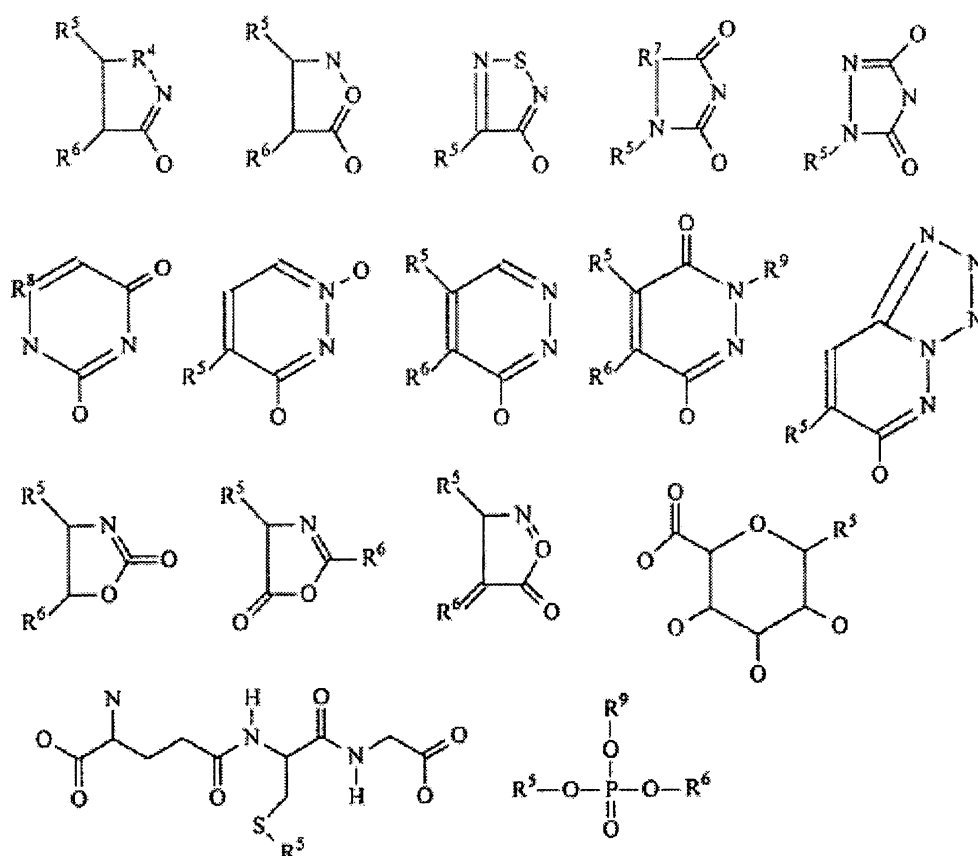


Q₃及Q₄各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、
CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、
NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、
15 NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、OR、COR、
OCOR、OSO₂R、SO₂R或SR、SCN、NCS、OCN、或NCO；

W₁為O、NH、NR、NO或S；

W₂為N或NO；以及

R¹為下列結構式之一：



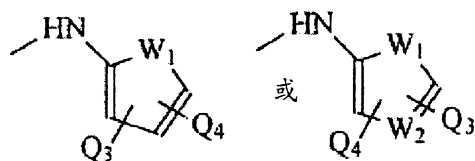
其中該SARM化合物係鍵結至R¹之任一個適當原子，

以及其中

R^7 為 O 或 CH_2 ;

R⁸ 為 N 或 CH；

R^5 、 R^6 及 R^9 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO ，鍵結至該SARM化合物之指示位置之鍵結，



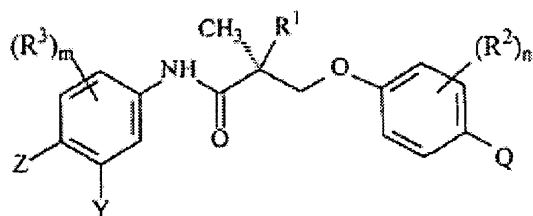
其中 Q_3 及 Q_4 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或SR、SCN、NCS、OCN、或NCO。

63. 如申請專利範圍第62項之前藥，其中該前藥由於該 R^1 而具有比SARM更高之水中溶解度。

10 64. 如申請專利範圍第62項之前藥，其中該前藥優於該 R^1 而具有比SARM更高之生物利用率。

65. 如申請專利範圍第64項之前藥，其中該生物利用率為口服生物利用率。

15 66. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式VII-B結構式表示：



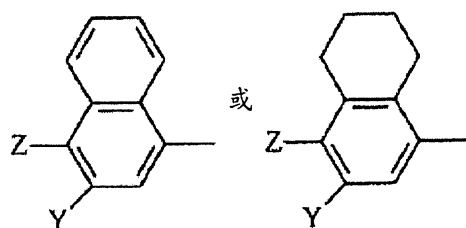
VII-B

其中

R_2 為F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、OH、CN、 NO_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、烷基、芳烷基、OR、

NH_2 、 NHR 、 NR_2 、 SR ；

R_3 為 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 COR 、 COOH 、 CONHR 、 CF_3 、 SnR_3 、或 R_3 與其附接之苯環共同形成一個以如下結構式之一表示之稠環系：

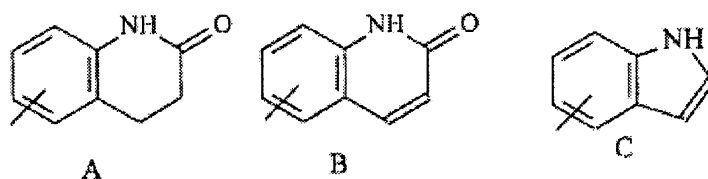


R 為烷基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、烯基或 OH ；

Z 為 NO_2 、 CN 、 COR 、 COOH 或 CONHR ；

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

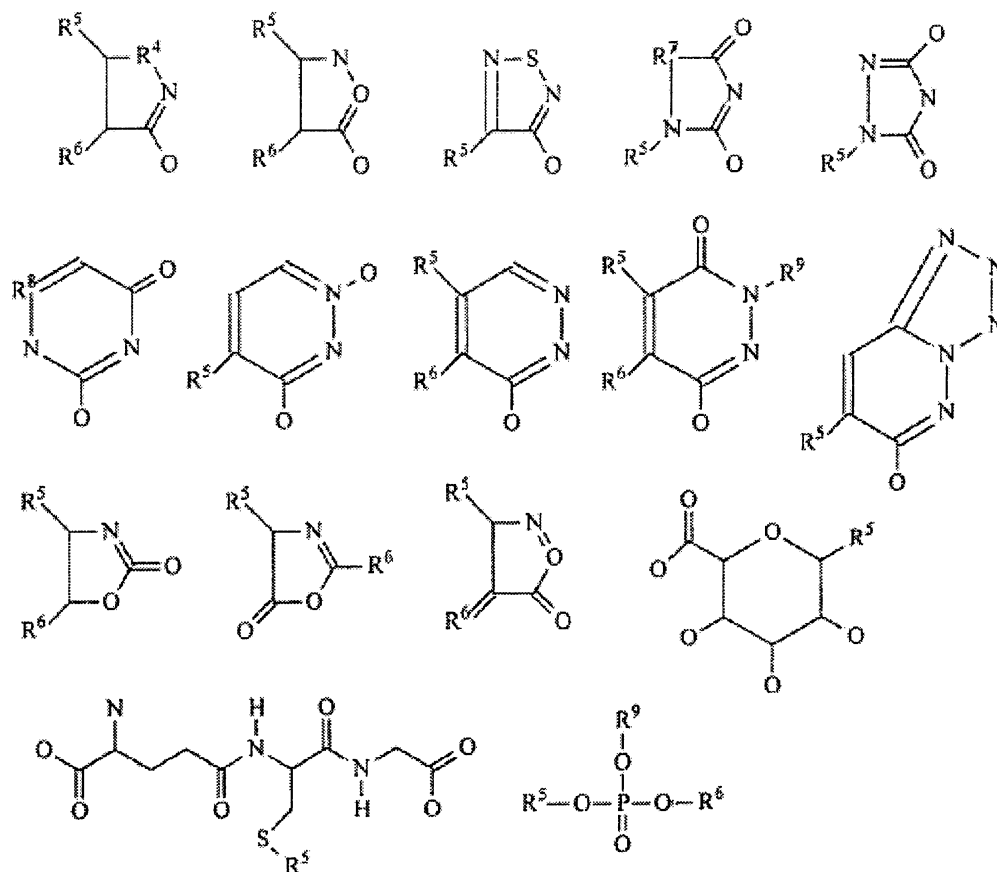
Q 為 H 、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、 NHCOR 、 NHCONHR 、 NHCOOR 、 OCONHR 、 CONHR 、 NHCSCH_3 、 NHCSCF_3 、 NHCSR 、 NHSO_2CH_3 、 NHSO_2R 、 OH 、 OR 、 COR 、 OCOR 、 OSO_2R 、 SO_2R 、或 SR ；或 Q 與其附接之苯環共同形成為一個結構式 A 、 B 或 C 表示之稠環系：



n 為1-4之整數；以及

m 為1-3之整數；

以及 R^1 為下列結構式之一：



其中

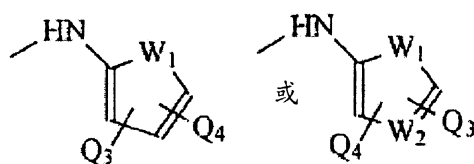
R^7 為O或 CH_2 ；

5

R^8 為N或CH；

10

R^5 、 R^6 及 R^9 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO ，鍵結至該SARM化合物之指示位置之鍵結，



其中 Q_3 及 Q_4 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、或 NCO ；以及

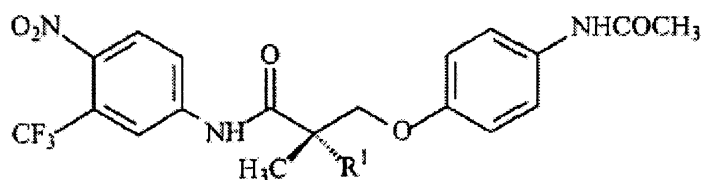
其中該SARM化合物係鍵結至 R^1 之任一個適當原子。

67. 如申請專利範圍第66項之前藥，其中該前藥由於該 R^1 而具有比SARM更高之水中溶解度。

68. 如申請專利範圍第66項之前藥，其中該前藥優於該 R^1 而具有比SARM更高之生物利用率。

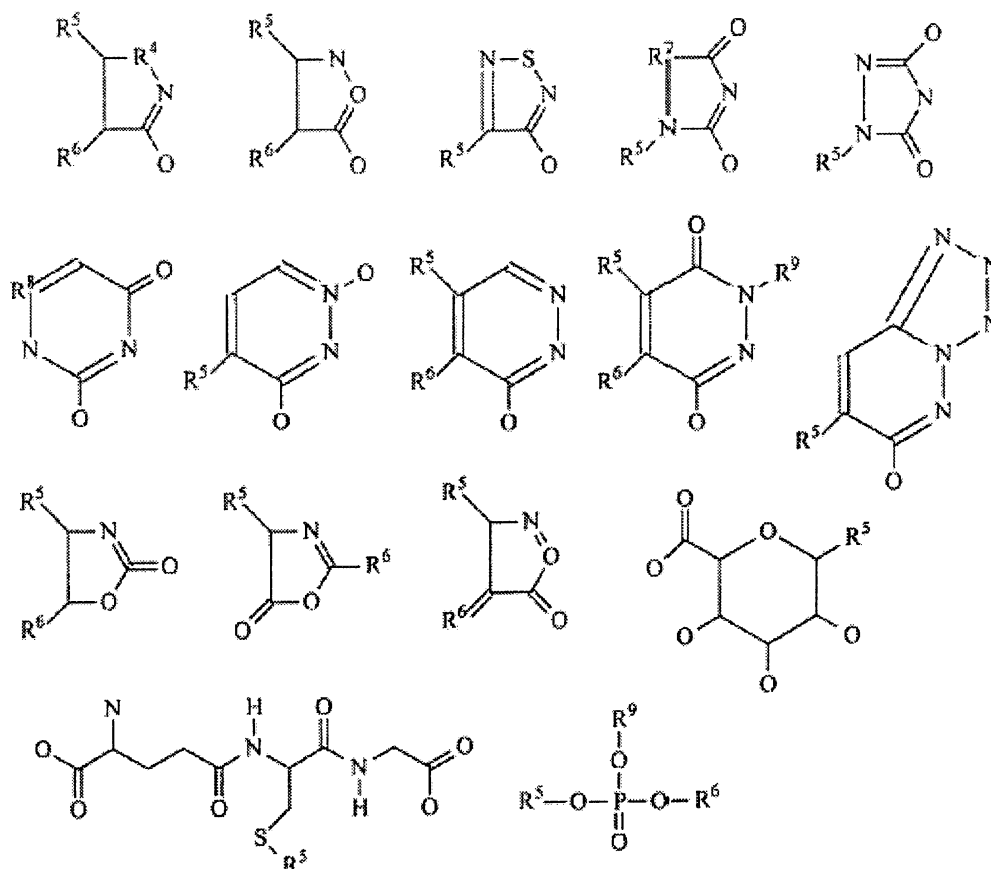
69. 如申請專利範圍第68項之前藥，其中該生物利用率為口服生物利用率。

70. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，其中該SARM化合物係以式VIII-B結構式表示：



VIII-B

其中 R^1 為下列結構式之一：

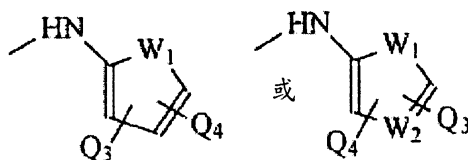


其中

R^7 為 O 或 CH_2 ；

R^8 為 N 或 CH ；

- 5 R^5 、 R^6 及 R^9 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、
 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、
 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、
 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、
 10 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 SCN 、 NCS 、
 OCN 、 NCO ，鍵結至該 SARM 化合物之指示位置之鍵結，



其中 Q_3 及 Q_4 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、
 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、
 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、
 5 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、
 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、
 OCN 、或 NCO ；

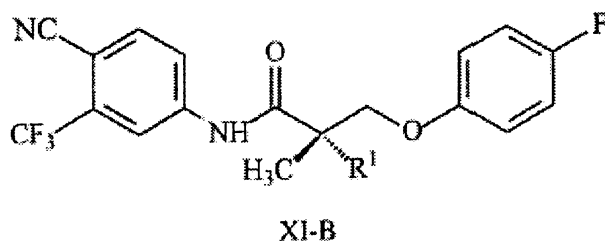
以及其中該SARM化合物係鍵結至 R^1 之任一個適當
 原子。

71. 如申請專利範圍第70項之前藥，其中該前藥由於該 R^1
 10 而具有比SARM更高之水中溶解度。

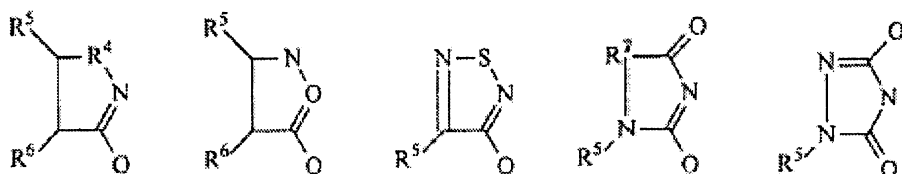
72. 如申請專利範圍第70項之前藥，其中該前藥優於該 R^1
 而具有比SARM更高之生物利用率。

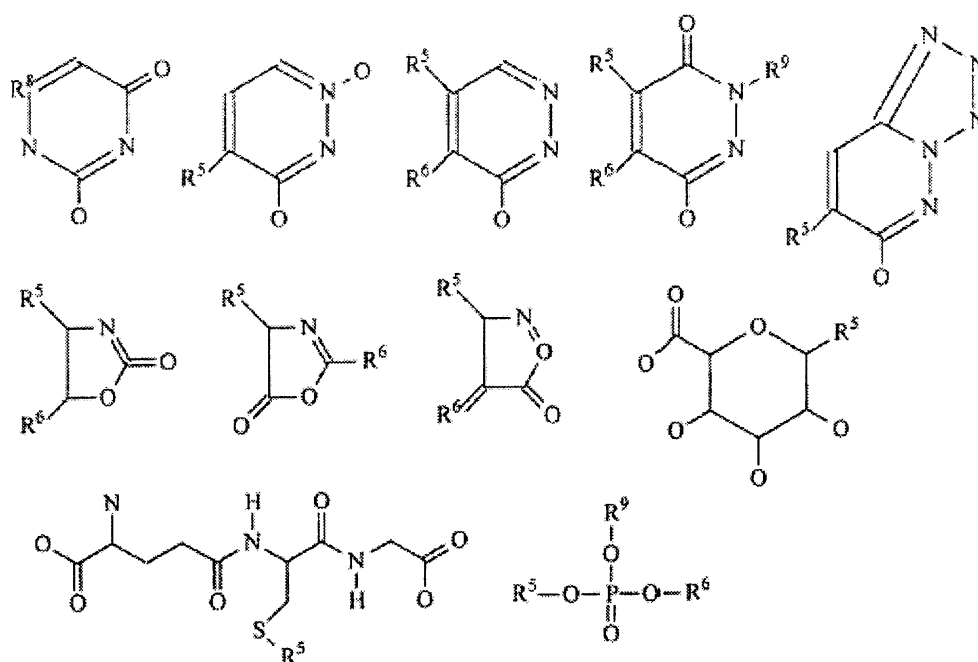
73. 如申請專利範圍第72項之前藥，其中該生物利用率為口
 服生物利用率。

15 74. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，
 其中該SARM化合物係以式XI-B結構式表示：



其中 R^1 為下列結構式之一：



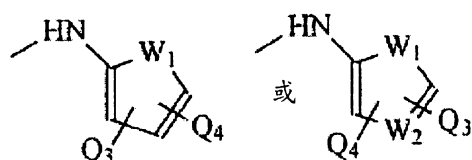


其中

R^7 為 O 或 CH_2 ;

R^8 為 N 或 CH ;

- 5 R^5 、 R^6 及 R^9 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、
 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、
 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、
 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、
 10 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 SCN 、 NCS 、
 OCN 、 NCO ，鍵結至該 SARM 化合物之指示位置之鍵結，



其中 Q_3 及 Q_4 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、
 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、
 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、

NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、
OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R或SR、SCN、NCS、
OCN、或NCO；以及

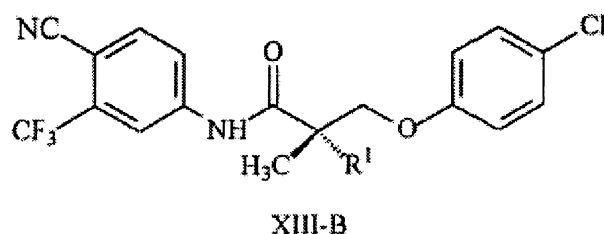
其中該SARM化合物係鍵結至R¹之任一個適當原
子。

75. 如申請專利範圍第74項之前藥，其中該前藥由於該R¹
而具有比SARM更高之水中溶解度。

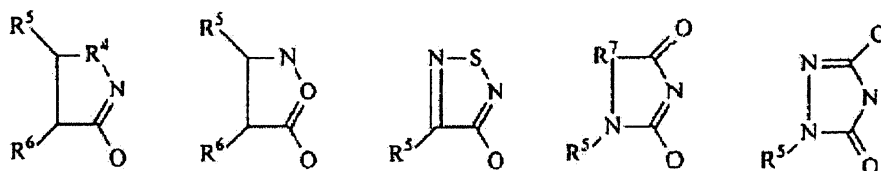
76. 如申請專利範圍第74項之前藥，其中該前藥優於該R¹
而具有比SARM更高之生物利用率。

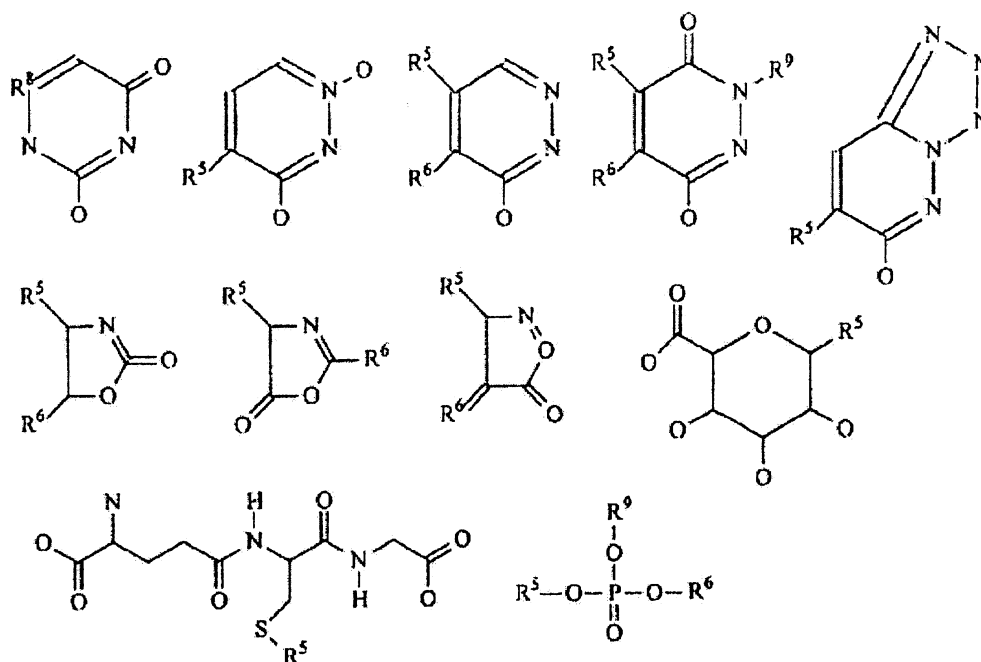
77. 如申請專利範圍第76項之前藥，其中該生物利用率為口
服生物利用率。

78. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，
其中該SARM化合物係以式XIII-B結構式表示：



其中R¹為下列結構式之一：



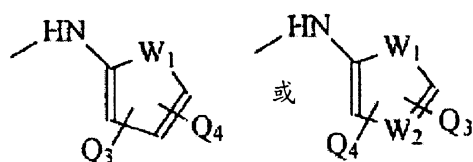


其中

R⁷為O或CH₂；

R⁸為N或CH；

- 5 R⁵、R⁶及R⁹各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、
 CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、
 NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、
 NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、
 OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、
 10 OCN、NCO，鍵結至該SARM化合物之指示位置之鍵結，



其中Q₃及Q₄各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、
 CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、
 NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、

NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、
OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R或SR、SCN、NCS、
OCN、或NCO；以及

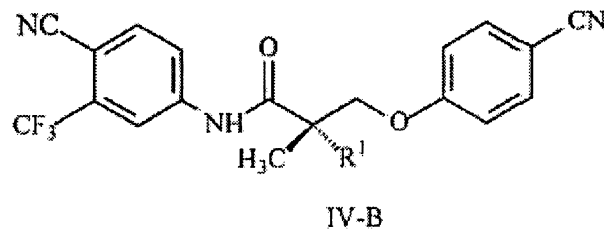
其中該SARM化合物係鍵結至R¹之任一個適當原
子。

79. 如申請專利範圍第78項之前藥，其中該前藥由於該R¹
而具有比SARM更高之水中溶解度。

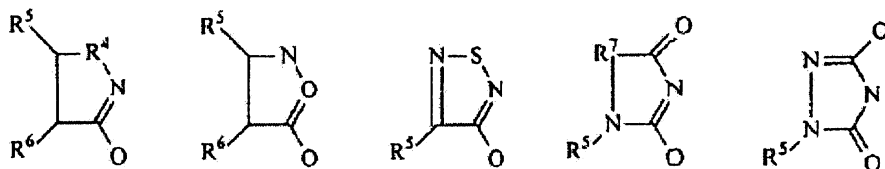
80. 如申請專利範圍第78項之前藥，其中該前藥優於該R¹
而具有比SARM更高之生物利用率。

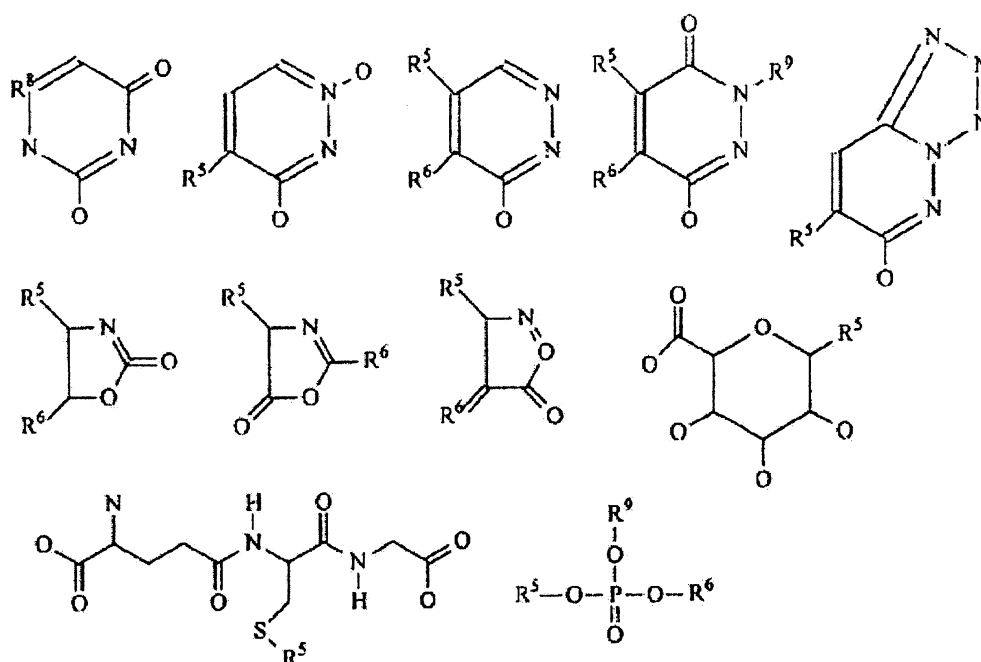
81. 如申請專利範圍第80項之前藥，其中該生物利用率為口
服生物利用率。

82. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，
其中該SARM化合物係以式IV-B結構式表示：



其中R¹為下列結構式之一：



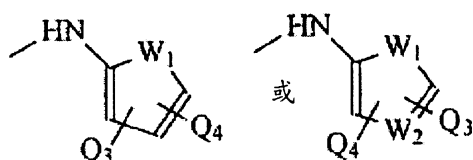


其中

R^7 為 O 或 CH_2 ;

R^8 為 N 或 CH ;

- 5 R^5 、 R^6 及 R^9 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、
 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、
 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、
 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、
 10 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 SCN 、 NCS 、
 OCN 、 NCO ，鍵結至該 SARM 化合物之指示位置之鍵結，



其中 Q_3 及 Q_4 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、
 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、
 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、

NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、
OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R或SR、SCN、NCS、
OCN、或NCO；以及

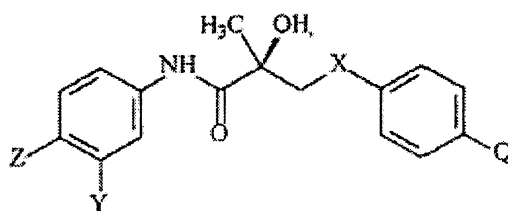
其中該SARM化合物係鍵結至R¹之任一個適當原
子。

83. 如申請專利範圍第82項之前藥，其中該前藥由於該R¹
而具有比SARM更高之水中溶解度。

84. 如申請專利範圍第82項之前藥，其中該前藥優於該R¹
而具有比SARM更高之生物利用率。

85. 如申請專利範圍第84項之前藥，其中該生物利用率為口
服生物利用率。

86. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，
其中該SARM化合物係以式II結構式表示：



II

其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

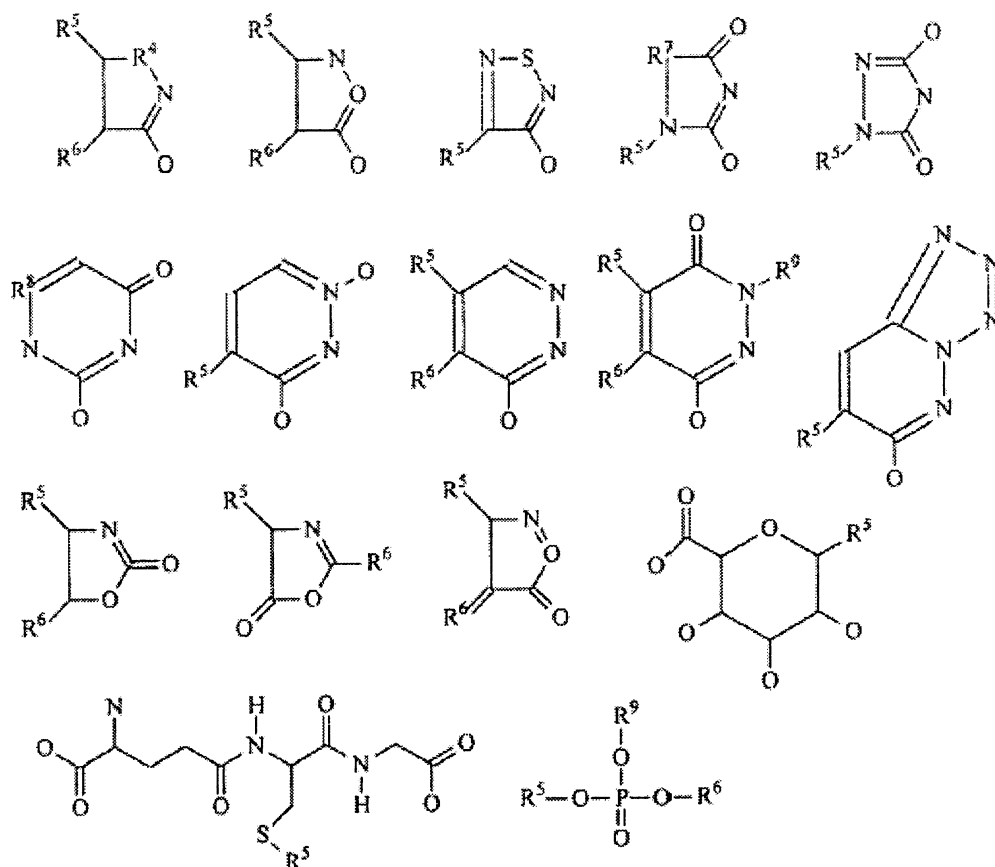
Z為NO₂、CN、COOH、COR、NHCOR或CONHR；

Y為CF₃、F、I、Br、Cl、CN、CR₃或SnR₃；

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

以及：

(a) Q為下列結構式之一：



其中

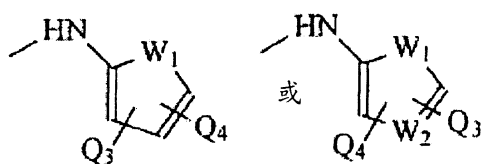
R^7 為 O 或 CH_2 ；

5

R^8 為 N 或 CH；

10

R^5 、 R^6 及 R^9 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO ，鍵結至該SARM化合物之指示位置之鍵結，

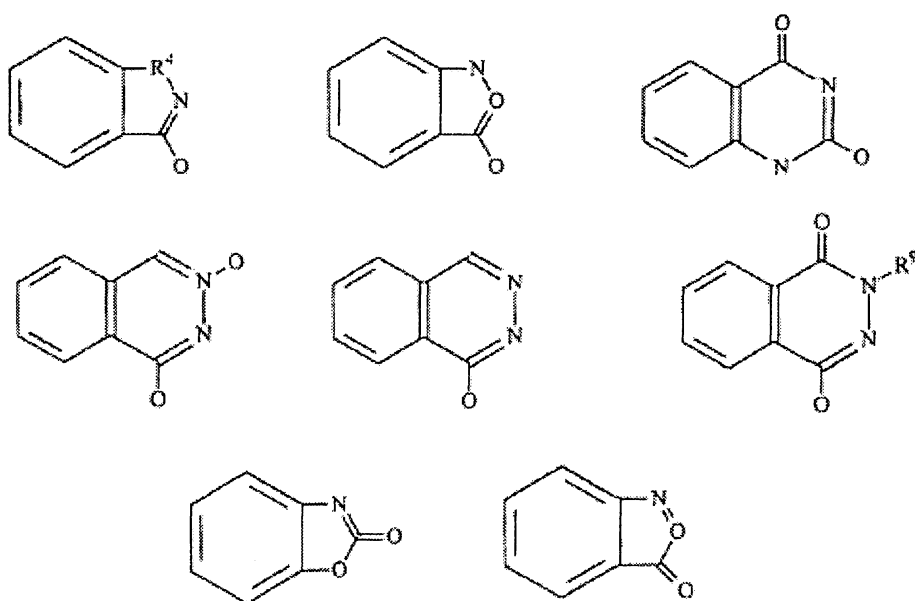


其中 Q_3 及 Q_4 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、或 NCO ；以及

其中該SARM化合物係鍵結至Q之任一個適當原子；

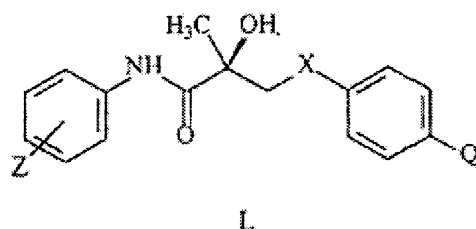
或

(b) Q連同其附接之B環共同形成一個下列結構式之一表示之稠環系：



87. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，

其中該SARM化合物係以式L結構式表示：



其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

Q為烷基、F、I、Br、Cl、CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、

5 NHCOCH₃、NHCOCF₃、NHCOR、NHCONHR、

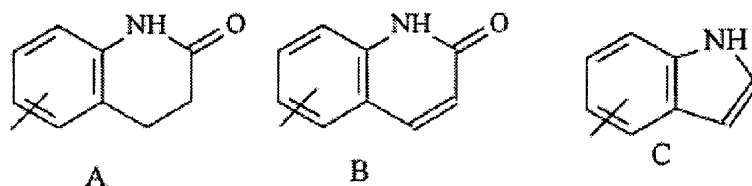
NHCOOR、OCONHR、CONHR、NHCSCH₃、NHCSCH₃、

NHCSR、NHCO₂CH₃、NHCO₂R、OR、COR、OCOR、

OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、OCN或NCO；或Q與

其附接之苯環共同形成為一個結構式A、B或C表示之稠

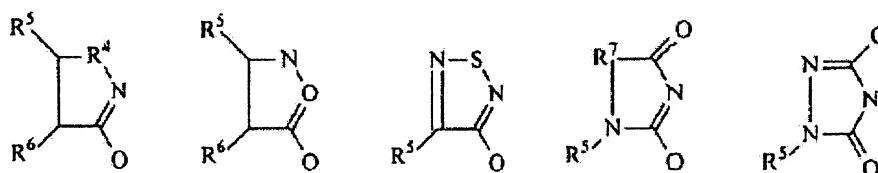
10 環系：



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

15 以及：

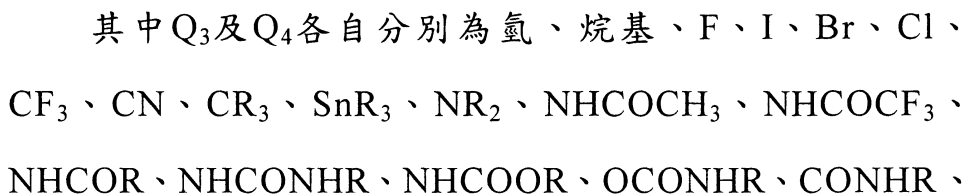
(a) Z為下列結構式之一：





R^7 為 O 或 CH_2 ;

R^5 、 R^6 及 R^9 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、 OR 、 COR 、 $OCOR$ 、 OSO_2R 、 SO_2R 、 SR 、 SCN 、 NCS 、 OCN 、 NCO ，鍵結至該SARM化合物之指示位置之鍵結，

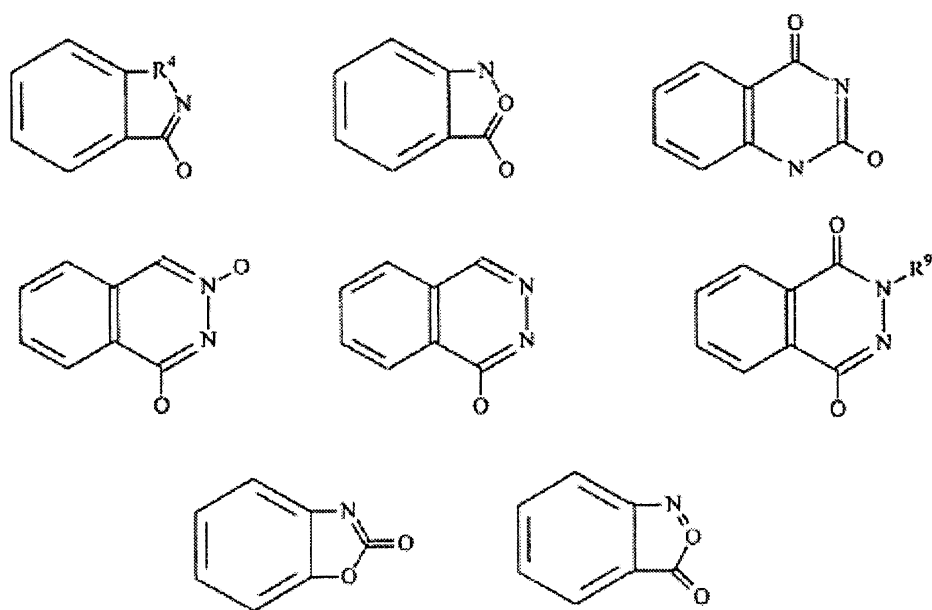


NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NH₂SO₂CH₃、NH₂SO₂R、
OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R或SR、SCN、NCS、
OCN、或NCO；以及

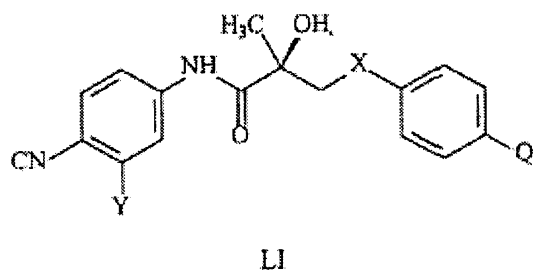
其中該SARM化合物係鍵結至Z之任一個適當原
子；

或

(b) Z連同其附接之B環共同形成一個下列結構式之
一表示之稠環系：



- 10 88. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，
其中該SARM化合物係以式LI結構式表示：



其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

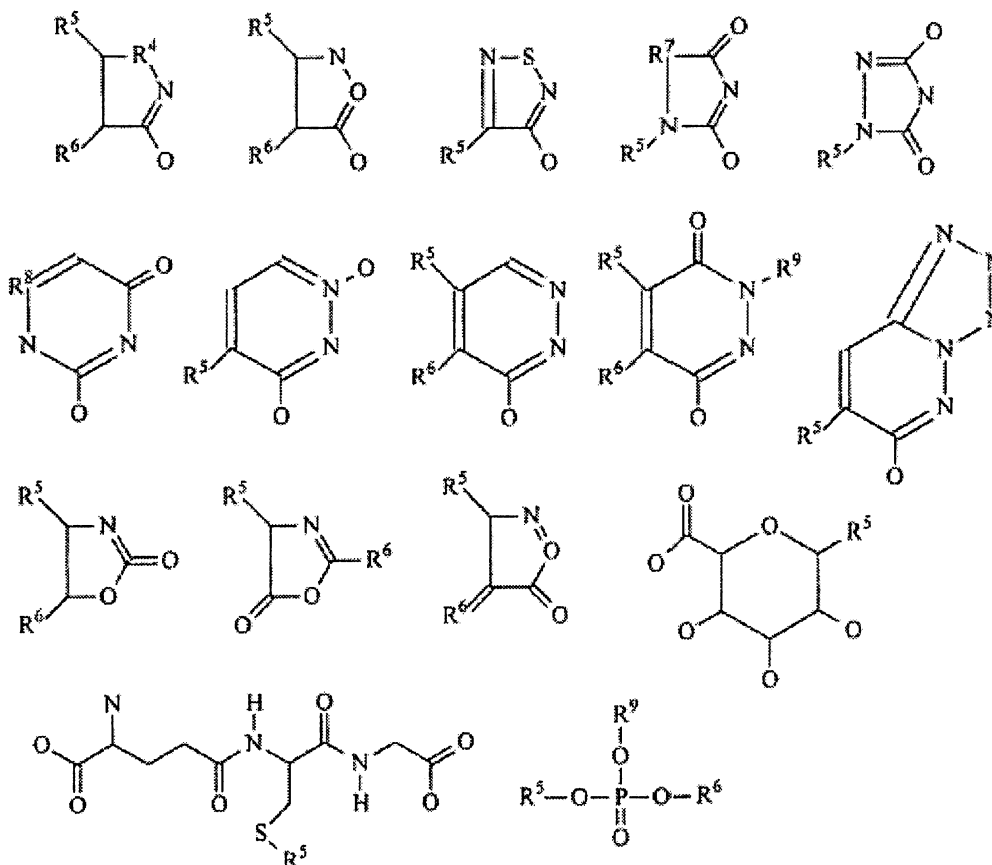
Z 為 NO_2 、 CN 、 COOH 、 COR 、 NHCOR 或 CONHR ；

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

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

以及：

(a) Q 為下列結構式之一：



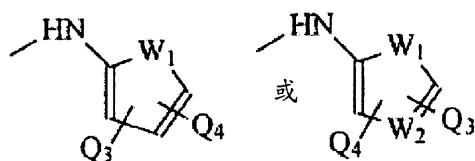
其中

R^7 為 O 或 CH_2 ；

R^8 為 N 或 CH ；

R^5 、 R^6 及 R^9 各自分別為氫、烷基、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 CF_3 、 CN 、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 NHCOCH_3 、 NHCOCF_3 、

NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、
 NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、
 OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R、SR、SCN、NCS、
 OCN、NCO，鍵結至該SARM化合物之指示位置之鍵結，



5

其中Q₃及Q₄各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、
 CF₃、CN、CR₃、SnR₃、NR₂、NHCOCH₃、NHCOCF₃、
 NHCOR、NHCONHR、NHCOOR、OCONHR、CONHR、
 NHCSCH₃、NHCSCF₃、NHCSR、NHSO₂CH₃、NHSO₂R、
 OR、COR、OCOR、OSO₂R、SO₂R或SR、SCN、NCS、
 OCN、或NCO；以及

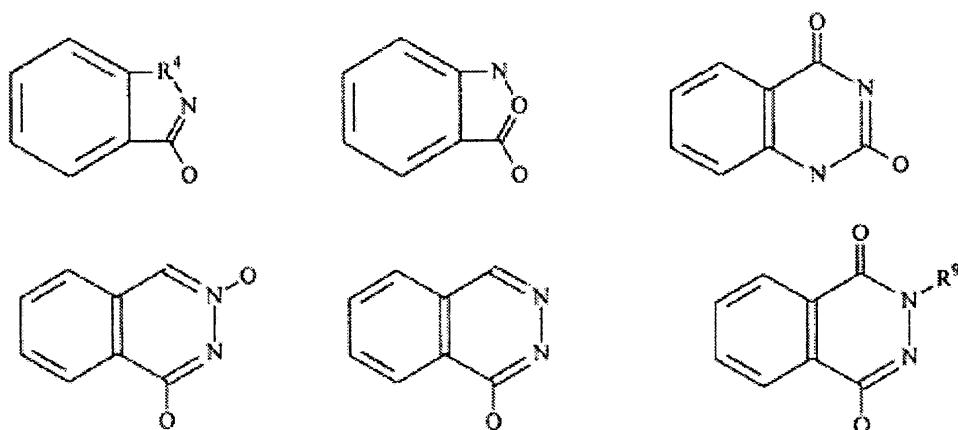
10

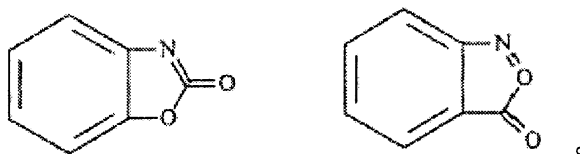
其中該SARM化合物係鍵結至Q之任一個適當原
 子；

或

15

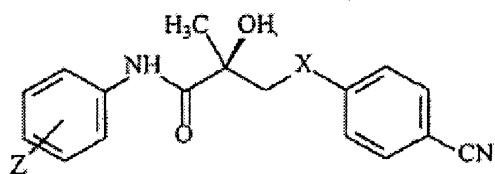
(b) Q連同其附接之B環共同形成一個下列結構式
 之一表示之稠環系：





89. 一種選擇性雄激素受體調節劑(SARM)化合物之前藥，

其中該SARM化合物係以式LII結構式表示：



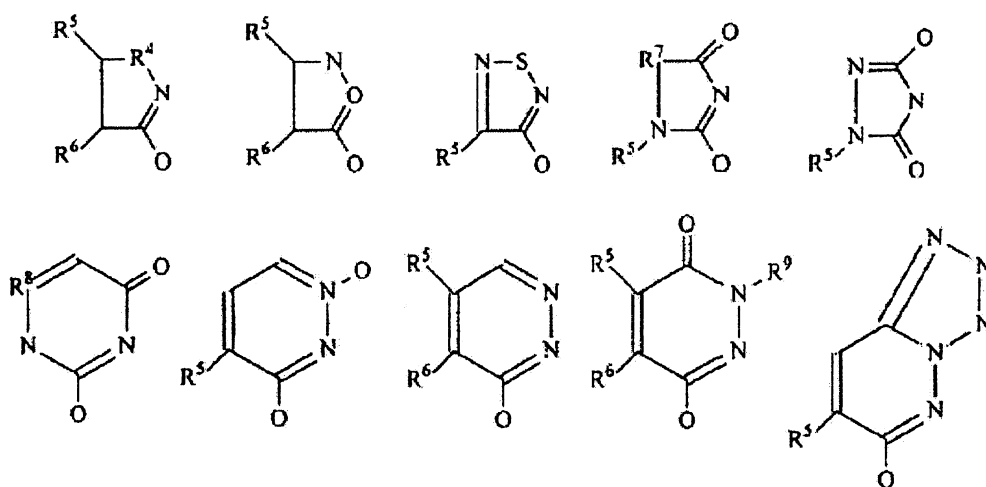
LII

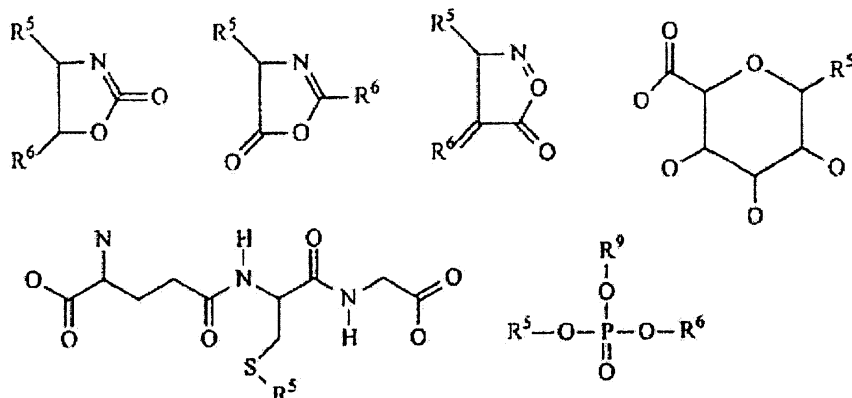
5 其中X為鍵結、O、CH₂、NH、Se、PR、NO或NR；

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

以及：

10 (a) Z為下列結構式之一：



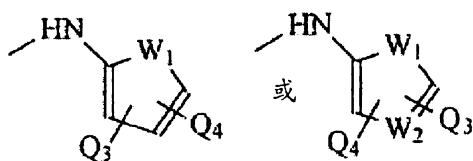


其中

R^7 為 O 或 CH_2 ；

R^8 為 N 或 CH ；

- 5 R^5 、 R^6 及 R^9 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、
 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、
 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、
 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、
 10 OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 、SR、SCN、NCS、
 OCN、NCO，鍵結至該 SARM 化合物之指示位置之鍵結，

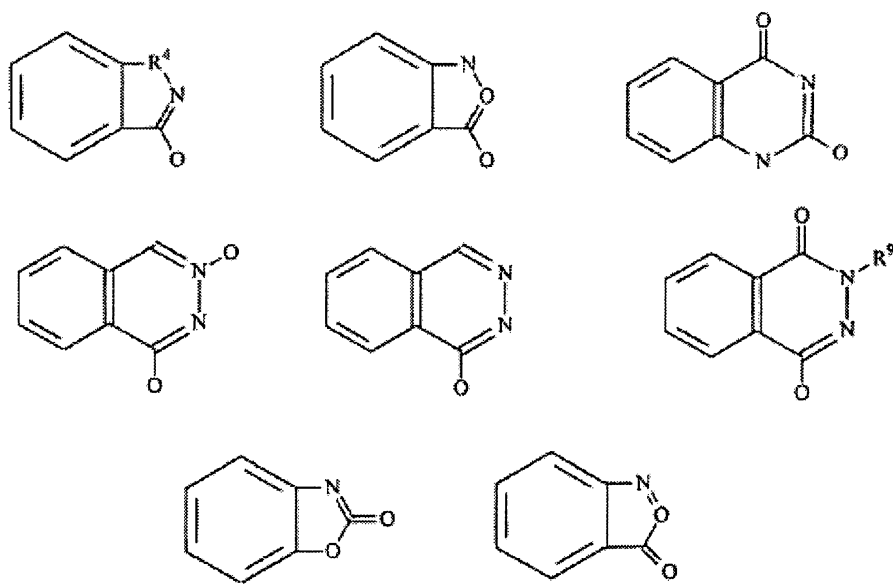


- 其中 Q_3 及 Q_4 各自分別為氫、烷基、F、I、Br、Cl、
 CF_3 、CN、 CR_3 、 SnR_3 、 NR_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCF_3$ 、
 $NHCOR$ 、 $NHCONHR$ 、 $NHCOOR$ 、 $OCONHR$ 、 $CONHR$ 、
 15 $NHCSCH_3$ 、 $NHCSCF_3$ 、 $NHCSR$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2R$ 、
 OR、COR、OCOR、 OSO_2R 、 SO_2R 或 SR、SCN、NCS、
 OCN、或 NCO；以及

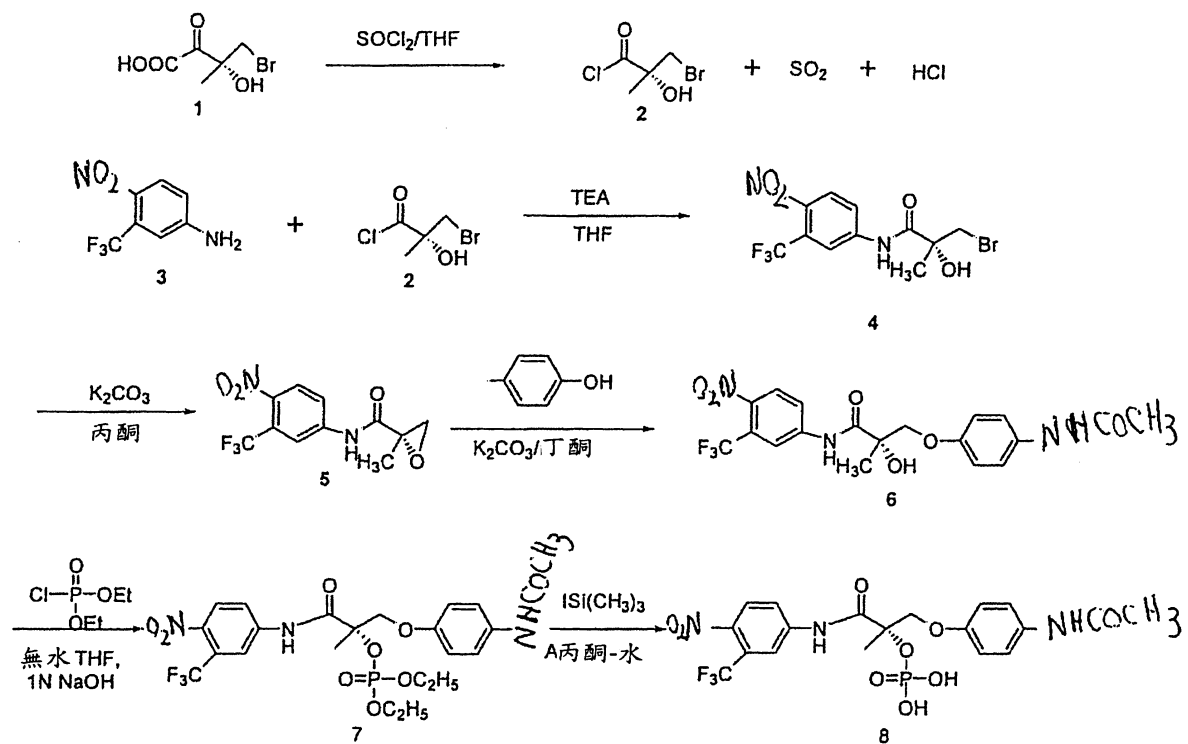
其中該 SARM 化合物係鍵結至 Z 之任一個適當原子；

或

(b) Z 連同其附接之 B 環共同形成一個下列結構式之一表示之稠環系：



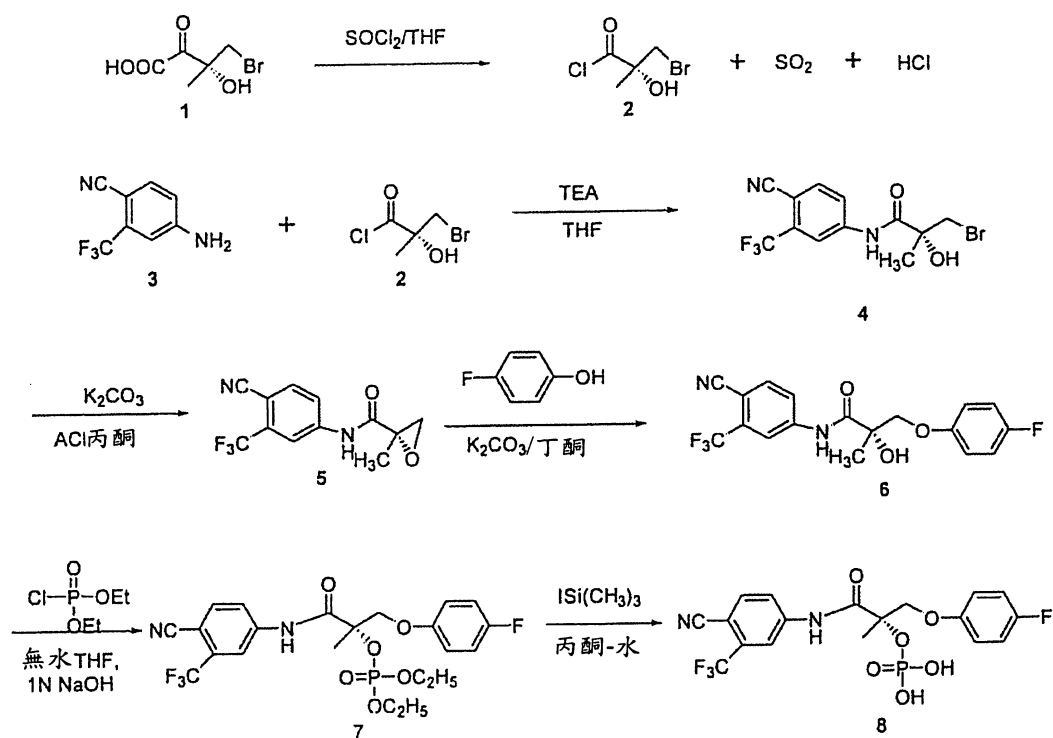
磷酸酯前藥之反應途徑與合成程序



反應圖

第 1 圖

磷酸酯前藥之反應途徑與合成程序

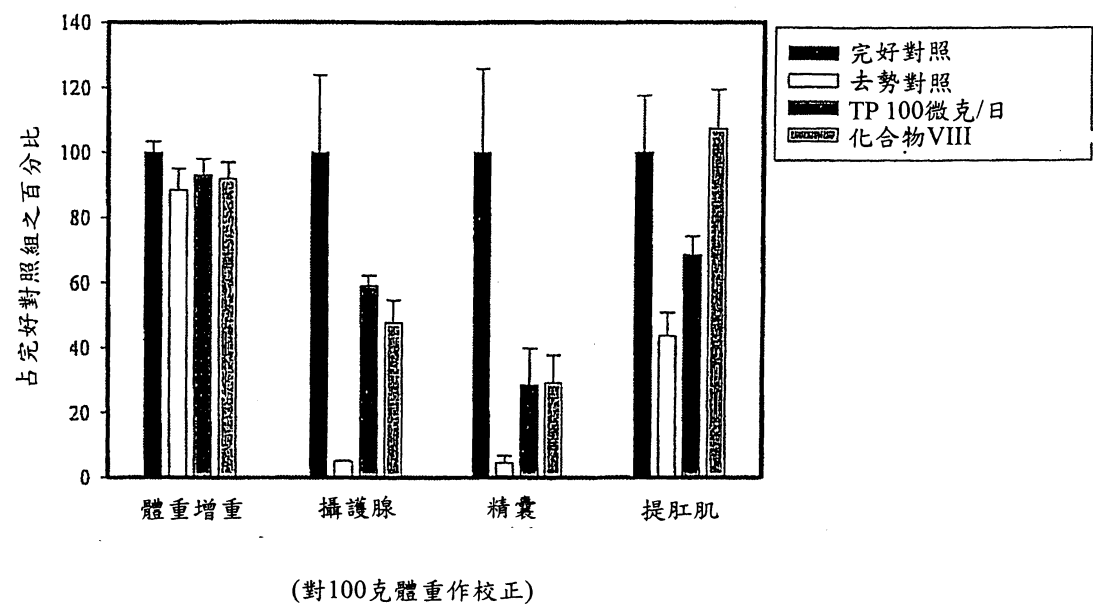


反應圖

第 2 圖

3/8

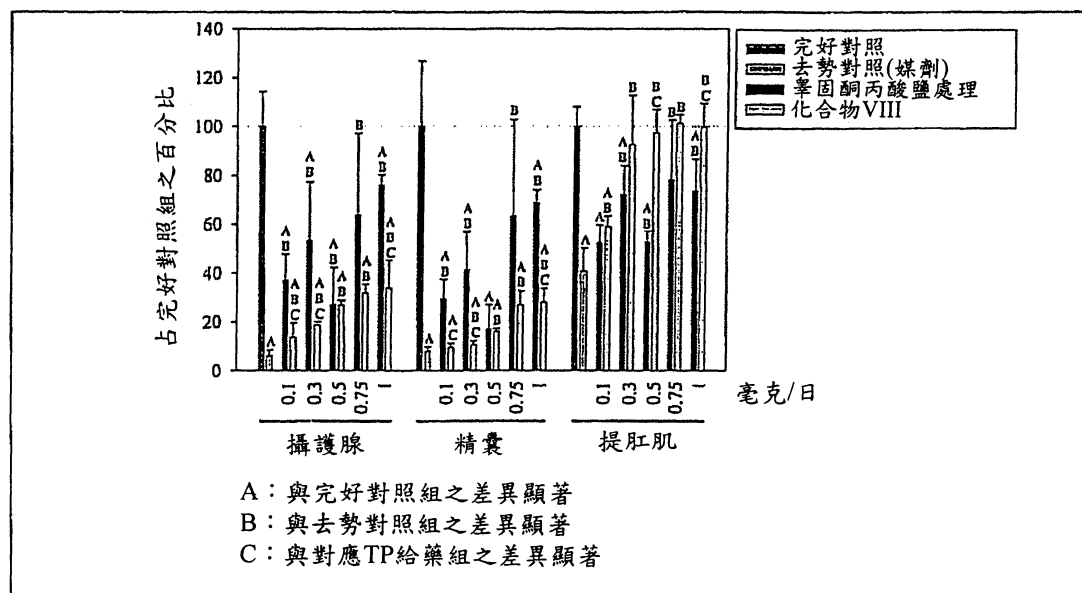
化合物VIII之雄激素性活性和合成代謝性活性



第 3 圖

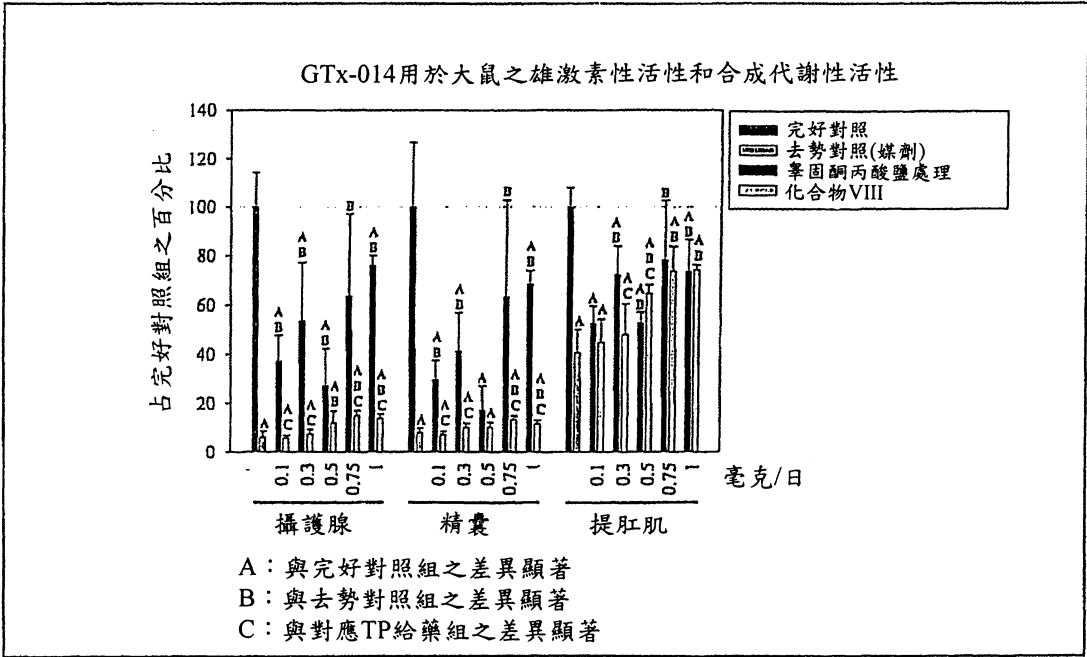
4/8

化合物VIII之雄激素性活性和合成代謝性活性



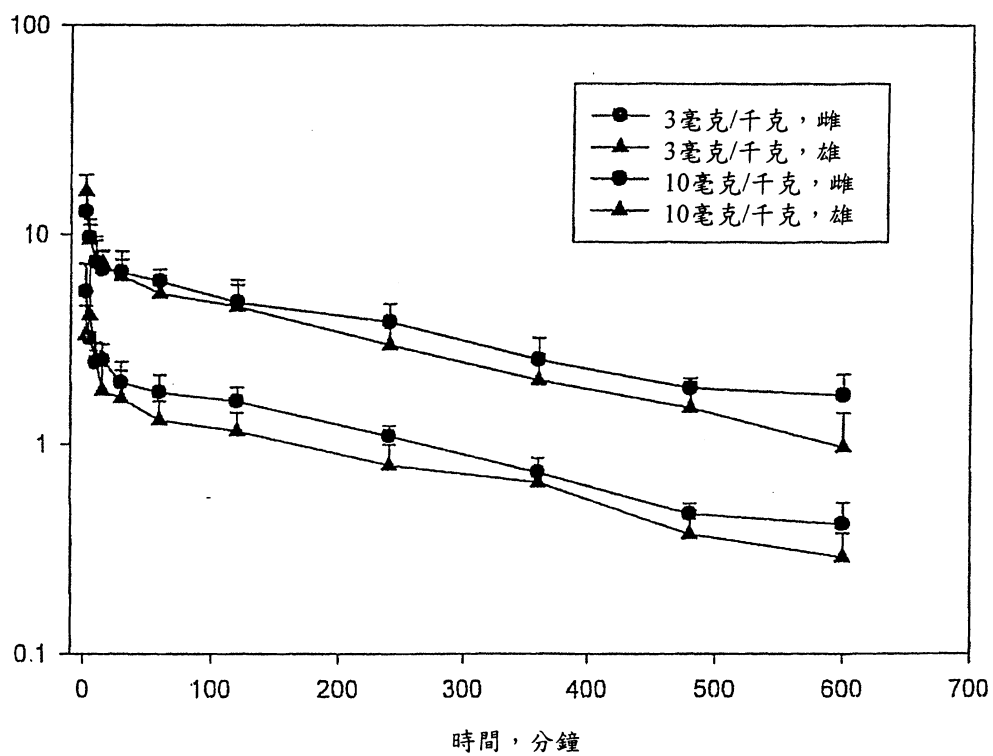
第 4 圖

化合物IX之雄激素性活性和合成代謝性活性



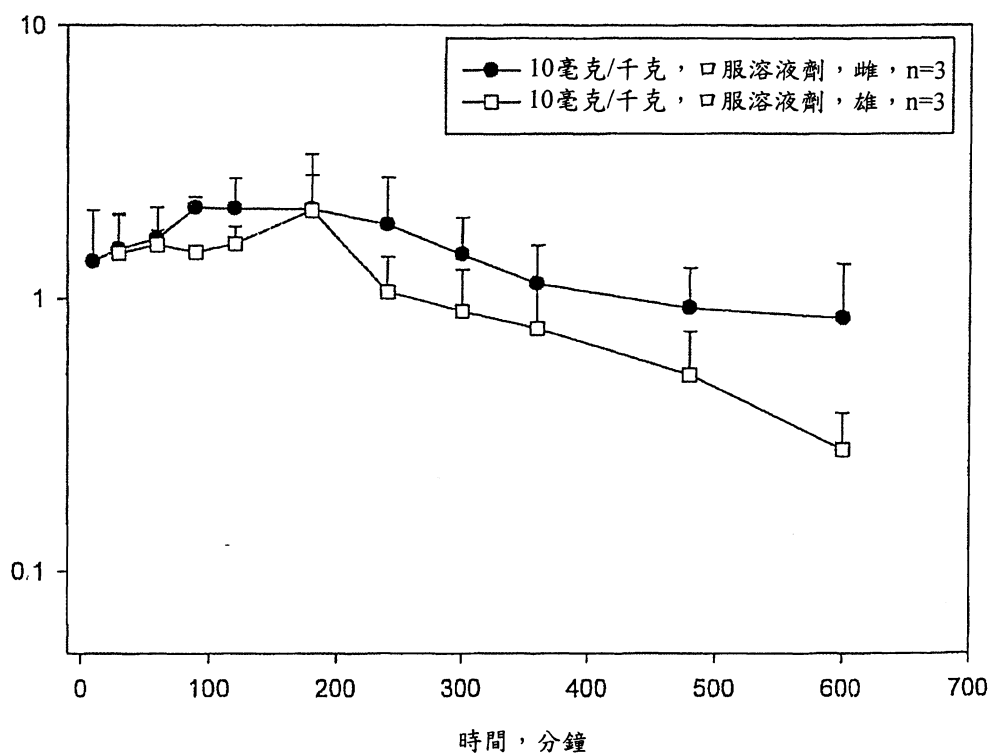
第 5 圖

化合物VIII用於小獵犬，經以3毫克/千克和10毫克/千克靜脈投藥後之平均血漿濃度-時間側繪圖。各個資料點表示三頭動物之平均 $\pm$ 標準差



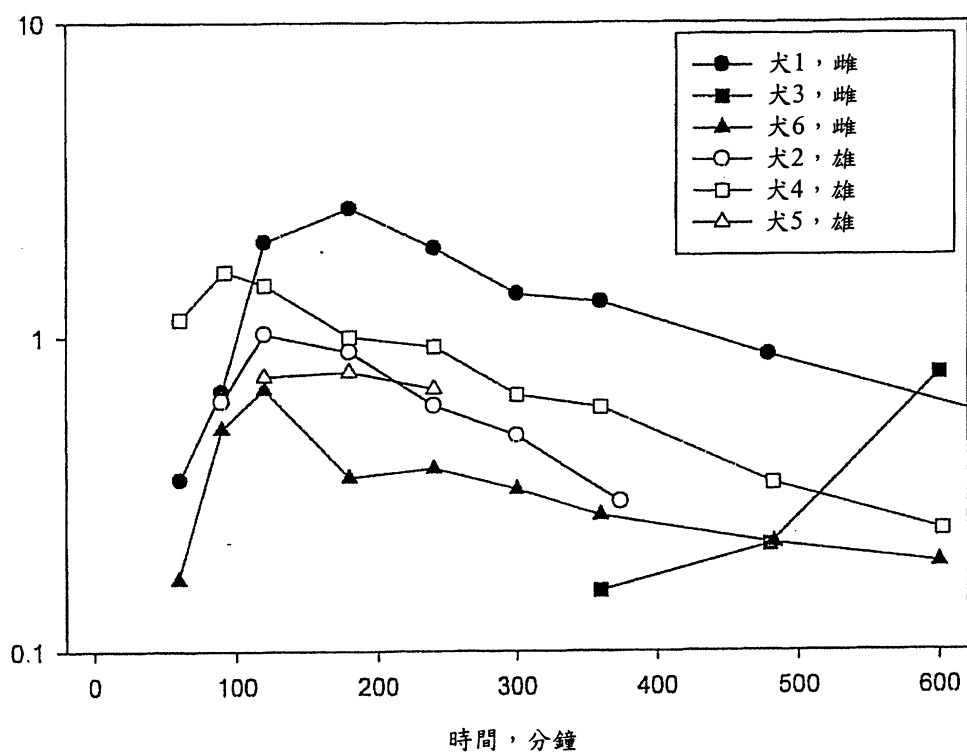
第 6 圖

化合物VIII用於小獵犬，經以10毫克/千克呈溶液劑口服投藥後之平均血漿濃度-時間側繪圖。各個資料點表示三頭動物之平均 $\pm$ 標準差



第 7 圖

化合物VIII用於小獵犬，經以10毫克/千克呈膠囊劑口服投藥後之平均血漿濃度-時間側繪圖。各個資料點表示三頭動物之平均 $\pm$ 標準差



第 8 圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)