



УКРАЇНА

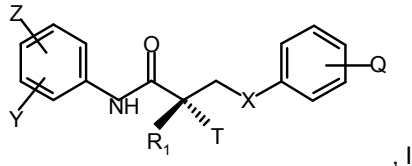
(19) **UA** (11) **87852** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

A61K 31/275**A61K 51/00****A61K 31/505****A61K 31/16****C07C 255/50** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ВИБІРКОВІ МОДУЛЯТОРИ АНДРОГЕНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**

1

(21) a200700152
(22) 07.06.2005
(24) 25.08.2009
(86) PCT/US2005/019788, 07.06.2005
(31) 10/861,923
(32) 07.06.2004
(33) US
(31) 10/863,524
(32) 09.06.2004
(33) US
(31) 10/961,380
(32) 12.10.2004
(33) US
(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.
(72) ДАЛТОН ДЖЕЙМС Т., US/US, МІЛЛЕР ДУЕЙН Д., US, ВЕВЕРКА КАРЕН А., US/US
(73) ЮНІВЕРСИТЕТІ ОФ ТЕННЕССІ РЕСЕРЧ ФАУН-ДЕЙШН, US
(56) US 4 636 505 A 13.01.1987
US 6 071 957 A 06.06.2000
US 6 160 011 A 12.12.2000
(57) 1. Сполука вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) або її проліки, аналог, ізомер, метаболіт, похідна, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтичний продукт, поліморф, кристал, домішка, N-оксид, гідрат або будь-яка їх комбінація, представлена структурною формулою (I):

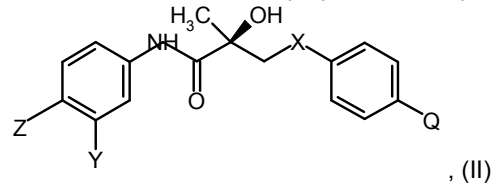


де X означає O;
Z означає NO₂, CN, COR або CONHR;
Y означає I, CF₃, Br, Cl, F або Sn(R)₃;
Q означає CN;
T означає OH, OR, -NHCOCH₃, NHCOR або OC(O)R;
R означає алкіл, галогеналкіл, дигалогеналкіл, тригалогеналкіл, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, арил, феніл, галоген, алкеніл або OH; i

2

R₁ означає CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ або CF₂CF₃.

2. Сполука SARM за п. 1, в якій вказана сполука SARM представлена структурною формулою (II):



де X означає O;

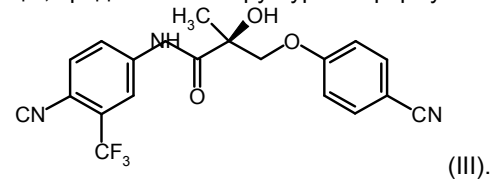
Z означає NO₂, CN, COR або CONHR;

Y означає I, CF₃, Br, Cl, F або Sn(R)₃;

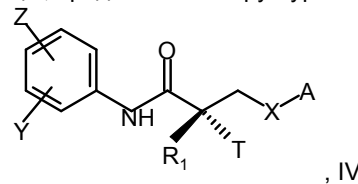
R означає алкільну групу або OH; i

Q означає CN.

3. Сполука вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) або її проліки, аналог, ізомер, метаболіт, похідна, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтичний продукт, поліморф, кристал, домішка, N-оксид, гідрат або будь-яка їх комбінація, представлена структурною формулою (III):



4. Сполука вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) або її проліки, аналог, ізомер, метаболіт, похідна, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтичний продукт, поліморф, кристал, домішка, N-оксид, гідрат або будь-яка їх комбінація, представлена структурною формулою (IV):



де X означає O;

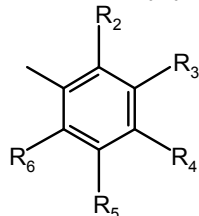
(13) **C2**(11) **87852**(19) **UA**

T означає OH, OR, NHCOCH₃, NHCOR або OC(O)R;

Z означає водень, алкіл, NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR або CONHR;

Y означає водень, алкіл, CF₃, галоген, гідроксialкіл або алкіловий альдегід;

A означає групу, вибрану з:



де

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ незалежно означають H, галоген, CN, NO₂, NHCOCF₃;

R означає алкіл, галогеналкіл, дигалогеналкіл, тригалогеналкіл, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, арил, феніл, галоген, алкеніл або OH; і

R₁ означає CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ або CF₂CF₃.

5. Композиція, що містить сполуку SARM за п. 1, 2, 3 або 4 і придатний носій або розріджувач.

6. Композиція за п. 5, яка додатково містить алендронат.

7. Застосування сполуки SARM за будь-яким з пп. 1, 2, 3 або 4 або композиції, що її містить, для лікування пацієнта, що страждає на захворювання кісток.

8. Застосування за п. 7 для збільшення міцності або маси кістки у індивідуума або для стимуляції утворення кістки у індивідуума.

9. Застосування за п. 7, в якому указаним захворюванням кісток є остеопороз, остеопенія, підви-

щена резорбція кісток, перелом кісток, крихкість кісток, втрата мінеральної щільності кісток (BMD) або будь-яка їх комбінація.

10. Застосування сполуки SARM за будь-яким з пп. 1, 2, 3 або 4 або композиції, що її містить, для лікування, профілактики, придушення, інгібування або зменшення частоти виникнення гіпотрофії м'язів у індивідуума.

11. Застосування за п. 10, в якому вказана гіпотрофія м'язів є наслідком патології, хвороби, захворювання або стану.

12. Застосування за п. 11, в якому вказана патологія, хвороба, захворювання або стан є неврологічним, інфекційним, хронічним або генетичним.

13. Застосування за п. 12, в якому вказана патологія, хвороба, захворювання або стан являє собою м'язову дистрофію, м'язову атрофію, X-зчеплену бульбарну спинальну м'язову атрофію (SBMA), кахексію, недостатнє харчування, проказу, діабет, хворобу нирок, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), злоякісну пухлину, ниркову недостатність у кінцевій стадії, саркопенію, емфізему, остеомаліцію, ВІЛ-інфекцію, СНІД, застійну серцеву недостатність (CHF) або кардіоміопатію.

14. Застосування сполуки SARM за будь-яким з пп. 1, 2, 3 або 4 або композиції, що її містить, для лікування ожиріння або діабету, пов'язаного з метаболічним синдромом, у індивідуума.

15. Застосування сполуки SARM за будь-яким з пп. 1, 2, 3 або 4 або композиції, що її містить, для стимуляції або прискорення відновлення після хірургічної операції.

16. Застосування сполуки SARM за будь-яким з пп. 1, 2, 3 або 4 або композиції, що її містить, для стимуляції або придушення сперматогенезу у чоловіка.

Андрогеновий рецептор ("AR") являє собою ліганд-активований транскрипційний регуляторний білок, що опосередковує статеве дозрівання і функціонування у чоловіків через його активність з ендогенними андрогенами. Андрогени, взагалі, відомі як чоловічі статеві гормони. Андрогенові гормони являють собою стероїди, які в організмі виробляються у яєчках та корі ниркової залози або можуть бути синтезовані у лабораторії. Андрогенові стероїди відіграють важливу роль у багатьох фізіологічних процесах, включаючи розвиток та підтримання статевих ознак у чоловіків, таких як м'язова та кісткова маса, розвиток простати, сперматогенез і чоловічий тип волосіння [Matsumoto, Endocrinol. Met. Clin. N. Am., 23:857-75 (1994)]. Ендогенні стероїдні андрогени мають у своєму складі тестостерон і дигідротестостерон ("DHT"). Тестостерон являє собою головний стероїд, секретований яєчками, і є основним циркулюючим гормоном у плазмі чоловіків. Тестостерон перетворюється на DHT під дією ферменту 5 альфа-редуктази у багатьох периферійних тканинах. Як вважають, DHT слугує внутрішньоклітинним медіатором більшості впливів андрогенів [Zhou et al., Molec.

Endocrinol., 9:208-18 (1995)]. Інші стероїдні андрогени мають у своєму складі складні ефіри тестостерону, такі як ципіонатний, пропіонатний, фенілпропіонатний, циклопентилпропіонатний, ізокарпоратний, енантатний і деканоатний складні ефіри та інші синтетичні андрогени, такі як 7-метил-нортестостерон ("MENT") і його ацетатний складний ефір [Sundaram et al., "7 Alpha-Methyl-Nortestosterone (MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception", Ann. Med., 25:199-205 (1993) ("Sundaram")]. Оскільки AR бере участь у статевому розвитку та функціонуванні у чоловіків, то AR є ймовірною мішенню для здійснення чоловічої контрацепції або інших форм гормон-замісної терапії.

BMD (мінеральна щільність кісток) знижується з віком як у чоловіків, так і у жінок. Зменшені кількості мінерального вмісту кісток (BMC) і BMD корелюють зі зниженою міцністю кісток і схильністю пацієнтів до переломів.

Остеопороз являє собою системне захворювання скелету або характеризується низькою кістковою масою та погіршенням кісткової тканини з подальшим збільшенням крихкості кісток і схильністю до переломів. У США цей стан уражає більше

25 мільйонів людей і викликає більше 1,3 мільйонів переломів щороку, у тому числі 500000 переломів хребта, 250000 переломів стегна та 240000 переломів зап'ястя щороку. Переломи стегна є найсерйознішим наслідком остеопорозу, при цьому щороку вмирають 5-20% пацієнтів, а більше 50% тих, що вижили, лишаються непрацездатними. Літні люди мають більший ризик розвитку остеопорозу, причому, за прогнозами, ця проблема значно зростає в міру старіння населення. Прогнозується, що частота переломів в усьому світі збільшиться втричі впродовж наступних 60 років і, за оцінками одного дослідження, до 2050 року буде 4,5 мільйонів випадків перелому стегна у всьому світі.

Жінки більше схильні до ризику остеопорозу, ніж чоловіки. У жінок відбувається гостре прискорення втрати кісткової маси впродовж п'яти років після менопаузи. До інших факторів, що підвищують ризик, належать куріння, зловживання алкоголем, малорухомий спосіб життя та низьке споживання кальцію. Але остеопороз також часто виникає й у чоловіків. Твердо встановлено, що мінеральна щільність кісток у чоловіків знижується з віком. Зниження величини мінерального вмісту та щільності кісток корелює зі зменшенням щільності кісток і сприяє переломам. Молекулярні механізми, що є підґрунтям плейотропних статевих гормонів у нерепродуктивних тканинах, лише починають розуміти, але ясно, що фізіологічні концентрації андрогенів та естрогенів відіграють важливу роль у підтриманні гомеостазу кісток протягом життя. Відповідно, при втраті андрогену або естрогену відбувається збільшення швидкості перебудови кістки, що зсуває баланс резорбції та утворення на користь резорбції, що сприяє загальному зменшенню кісткової маси. У чоловіків природне зниження статевих гормонів у зрілому віці (безпосереднє зниження рівня андрогенів, а також більш низький рівень естрогенів, що походять з периферійної ароматизації андрогенів) пов'язане з крихкістю кісток. Такий ефект також спостерігається у кастрованих чоловіків.

Термін «гіпотрофія м'язів» позначає прогресуюче зменшення маси м'язів та/або прогресуюче ослаблення і дегенерацію м'язів, у тому числі скелетних або м'язів, що довільно скорочуються, які контролюють рух, серцеві м'язи, що контролюють роботу серця (кардіоміопатія) і гладкої мускулатури. Хронічна гіпотрофія м'язів являє собою хронічний стан (тобто такий, що триває впродовж тривалого проміжку часу), для якого характерним є прогресуюче зниження м'язової маси, ослаблення і дегенерація м'язів. Зменшення м'язової маси, що відбувається при м'язовій гіпотрофії, може характеризуватися руйнуванням м'язового білка при катаболізмі. Катаболізм білків відбувається внаслідок незвичайно високої швидкості руйнування білка, незвичайно низької швидкості синтезу білка або комбінації обох факторів. Катаболізм м'язового білка, викликаний або високим ступенем руйнування білка, або низьким ступенем синтезу білка, призводить до зниження м'язової маси і до м'язової гіпотрофії.

Гіпотрофія м'язів пов'язана з хронічними, неврологічними, генетичними або інфекційними па-

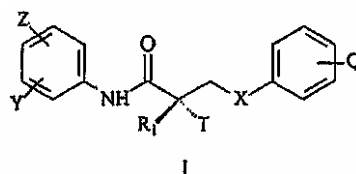
тологіями, захворюваннями, хворобами або станами. До них відносяться м'язові дистрофії, такі як м'язова дистрофія Дюшенна і міотонічна дистрофія; м'язові атрофії, такі як м'язова атрофія після поліомієліту (PPMA); кахексії, такі як серцева кахексія, кахексія при СНІДі і ракова кахексія, недоїдання, лепра, діабет, ниркові захворювання або хронічне обструктивне захворювання легенів (СОРД), рак, кінцева стадія ниркової недостатності, емфізема, остеомалія (розм'якшення кісток), ВІЛ інфекція, СНІД і кардіоміопатія. Крім того, гіпотрофія м'язів може бути пов'язана і викликана іншими обставинами та станами. До них відносяться хронічні болі у попереку, похилий вік, травми центральної нервової системи (ЦНС), травми периферійних нервів, травми або хімічні пошкодження спинного мозку, пошкодження центральної нервової системи (ЦНС), пошкодження периферійних нервів, хімічні пошкодження спинного мозку, опіки, детренованість, яка відбувається при іммобілізації кінцівки, тривала госпіталізація внаслідок хвороби або травми та алкоголізм.

Інтактний шлях передання сигналу андрогенових рецепторів (AR) є ключовим для відповідного розвитку скелетних м'язів. Крім того, інтактний шлях передачі сигналу AR збільшує низьку м'язову масу, м'язову силу і синтез м'язового білка.

Гіпотрофія м'язів, якщо її не зупинити, може мати жахливі наслідки для здоров'я. Наприклад, зміни, що відбуваються під час м'язової гіпотрофії, можуть призвести до послабленого фізичного стану, що є пагубним для здоров'я людини, призводячи до збільшеної чутливості до порушень і стану низької працездатності. Крім того, гіпотрофія м'язів є характерною прогностичною ознакою захворюваності та смертності у пацієнтів, що страждають на кахексію та СНІД.

Як на рівні базової науки, так і на клінічному рівні дуже необхідні нові способи профілактики й лікування остеопорозу та інших пов'язаних з кістками розладів і виснаження м'язів, зокрема хронічного виснаження м'язів. Цей винахід спрямований на задоволення вказаної потреби.

В одному з варіантів цей винахід стосується сполуки вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) або її проліків, аналога, ізомеру, метаболіту, похідної, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, поліморфу, кристалу, домішки, N-оксиду, гідрату або будь-якої їх комбінації, які представлені структурою формули (I):



де X означає O;

Z означає NO₂, CN, COR або CONHR;

Y означає I, CF₃, Br, Cl, F або Sn(R)₃;

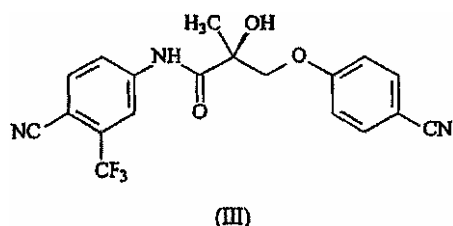
Q означає CN.

T означає OH, OR, -NHCOCH₃, NHCOR або OC(O)R;

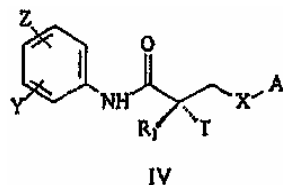
R означає алкіл, галогеналкіл, дигалогеналкіл, тригалогеналкіл, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , арил, феніл, галоген, алкеніл або OH ; і

R_1 означає CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 або CF_2CF_3 .

В іншому з варіантів цей винахід стосується сполуки вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) або її проліків, аналога, ізомеру, метаболіту, похідної, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, поліморфу, кристалу, домішки, N-оксиду, гідрату або будь-якої їх комбінації, які представлені структурою формули (III):



В іншому з варіантів винахід стосується сполуки вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) або її проліків, аналога, ізомеру, метаболіту, похідної, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, поліморфу, кристалу, домішки, N-оксиду, гідрату або будь-якої їх комбінації, які представлені структурою формули (IV):



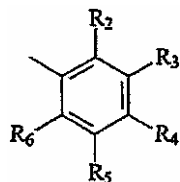
де X означає O;

T означає OH, OR, NHCOCH_3 , NHCOR або OC(O)R ;

Z означає H, алкіл, NO_2 , CN, COOH , COR, NHCOR або CONHR ;

Y означає водень, алкіл, CF_3 , галоген, гідро-ксиалкіл або алкіловий альдегід;

A означає групу, вибрану з:



де

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 незалежно означають H, галоген, CN, NO_2 , NHCOCF_3 ;

R означає алкіл, галогеналкіл, дигалогеналкіл, тригалогеналкіл, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , арил, феніл, галоген, алкеніл або OH ; і

R_1 означає CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 або CF_2CF_3 .

В одному з варіантів за цим аспектом винаходу X означає O, або в іншому з варіантів T означає OH, або в іншому з варіантів R_1 означає CH_3 , або в

іншому з варіантів Z означає NO_2 , або в іншому з варіантів Z означає CN, або в іншому з варіантів R_2 , R_3 , R_5 , R_6 означають атоми водню і R_4 означає NHCOCF_3 , або в іншому з варіантів R_2 , R_3 , R_5 , R_6 означають атоми водню і R_4 означає F, або в іншому з варіантів R_2 , R_3 , R_5 , R_6 означають атоми водню, або в іншому з варіантів Z знаходиться у пара-положенні, або в іншому з варіантів Y знаходиться у мета-положенні, або в іншому з варіантів будь-яка їх комбінація.

В іншому з варіантів винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуки SARM формул (I), (III) або (IV) і підходящий носій або розріджувач.

В іншому з варіантів винахід стосується використання сполуки формули (I), (III) або (IV) або композиції, яка містить вказані сполуки, для лікування індивідуума, що має пов'язаний з кісткою розлад.

В іншому з варіантів винахід стосується використання сполуки формули (I), (III) або (IV) або композиції, яка містить вказані сполуки, для підвищення міцності або маси кісток у індивідуума або для стимуляції утворення кістки у індивідуума.

В іншому з варіантів винахід стосується використання сполуки формули (I), (III) або (IV) для лікування, профілактики, придушення, інгібування або зменшення частоти розладу, пов'язаного з гіпотрофією м'язів, у індивідуума.

В іншому з варіантів винахід стосується використання сполуки формули (I), (III) або (IV) для підвищення працездатності м'язів, розміру м'язів, м'язової сили або будь-якої їх комбінації у індивідуума.

В іншому з варіантів винахід стосується використання сполуки формули (I), (III) або (IV) або композиції, яка містить вказані сполуки, для лікування ожиріння або діабету, пов'язаного з метаболічним синдромом у індивідуума.

В іншому з варіантів винахід стосується використання сполуки формули (I), (III) або (IV) або композиції, яка містить вказані сполуки, у стимуляції або прискоренні відновлення після хірургічної операції.

В іншому з варіантів винахід стосується використання сполуки формули (I), (III) або (IV) або композиції, яка містить вказані сполуки, для стимуляції або придушення сперматогенезу у індивідуума чоловічої статі.

Фіг.1: Вплив SARM, DHT і PTH на диференціювання клітин кісткового мозку пацієнтів у лінію остеобластів.

Фіг.2: Вплив SARM, DHT і PTH на TRAP-позитивні багатоядерні остеокласти.

Фіг.3: Максимальне навантаження стегон, яке визначають за згинанням стегна у 3 точки.

Фіг.4: Мінеральна щільність трабекулярної кістки, яку визначають pQCT-аналізом дистального відділу стегна.

Фіг.5: Фармакологія сполуки III у інтактних пацієнтів.

Фіг.6: Маса органів у кастрованих пацієнтів, які одержують сполуку III, представлена у вигляді процента від інтактного контролю. * Р-значення $<0,05$ при порівнянні з інтактними контролюми.

Фіг.7: Криві залежності збереження маси органів від дози для сполуки III у кастрованих пацюків. Значення E_{\max} і ED_{50} для levator ani (заштриховані трикутники), простати (незаштриховані кружки) і сім'яних пухирців (заштриховані квадрати) одержували аналізом нелінійних регресій із використанням сигмоїдальної моделі E_{\max} в WinNonlin®.

Фіг.8: Маса органів у кастрованих пацюків, які одержують сполуку III, представлена у вигляді процента від інтактного контролю. * Р-значення $<0,05$ при порівнянні з інтактними контролями.

Фіг.9: Криві залежності повторного росту маси органів від дози для сполуки III у кастрованих пацюків. Значення E_{\max} і ED_{50} для levator ani (заштриховані трикутники), простати (незаштриховані кружки) і сім'яних пухирців (заштриховані квадрати) одержували аналізом нелінійних регресій із використанням сигмоїдальної моделі E_{\max} у WinNonlin®.

Фіг.10: Часовий профіль концентрації у плазмі сполуки III у здорових людей добровольців при пероральній дозі у ПЕГ300.

Фіг.11: Часові профілі концентрації у плазмі сполуки III, яку використовують у розчині, порівняно з твердими пероральними дозованими формами.

Фіг.12: Часові профілі концентрації у плазмі різних дозованих форм сполуки III у дозі 30мг.

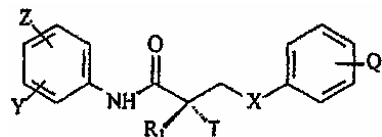
Фіг.13: Залежність $AUC_{0-\infty}$ від дози для пероральних розчинів (G100401).

Фіг.14: Залежність C_{\max} від дози для пероральних розчинів.

Фіг. 15: Зниження рівня холестерину сполукою III у пацюків.

У подальшому докладному описі наведені численні спеціальні деталі, щоб дати вичерпне уявлення про винахід. Однак спеціалістам у цій галузі буде зрозуміло, що цей винахід може бути здійснений на практиці без зазначених спеціальних деталей. В інших випадках добре відомі методики, способи і компоненти не описані докладно, аби не ускладнити розуміння цього винаходу.

В одному з варіантів цей винахід стосується сполуки вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) або її проліків, аналога, ізомеру, метаболіту, похідної, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, поліморфу, кристалу, домішки, N-оксиду, гідрату або будь-якої їх комбінації, представлених структурою формули (I):

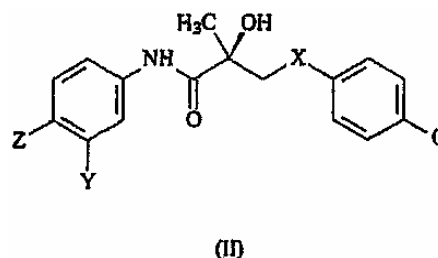


де X означає O;
Z означає NO_2 , CN, COR або CONHR;
Y означає I, CF_3 , Br, Cl, F або $Sn(R)_3$;
Q означає CN.
T означає OH, OR, $-NHCOCH_3$, NHCOR або $OC(O)R$;

R означає алкіл, галогеналкіл, дигалогеналкіл, тригалогеналкіл, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , арил, феніл, галоген, алкеніл або OH; i

R_1 означає CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 або CF_2CF_3 .

В іншому з варіантів цей винахід стосується SARM, представленої структурою формули (II):



де

X означає O;

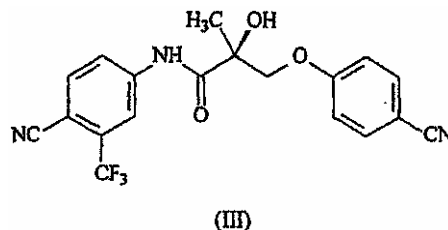
Z означає NO_2 , CN, COR або CONHR;

Y означає I, CF_3 , Br, Cl, F або $Sn(R)_3$;

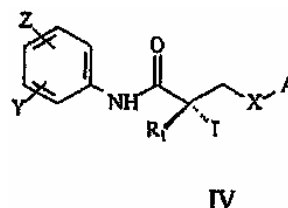
R означає алкільну групу або OH; i

Q означає CN.

В одному з варіантів винахід стосується сполуки вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) або її проліків, аналога, ізомеру, метаболіту, похідної, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, поліморфу, кристалу, домішки, N-оксиду, гідрату або будь-якої їх комбінації, представлених структурою формули (III):



В іншому з варіантів винахід стосується сполуки вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) або її проліків, аналога, ізомеру, метаболіту, похідної, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, поліморфу, кристалу, домішки, N-оксиду, гідрату або будь-якої їх комбінації, які представлені структурою формули (IV):



де

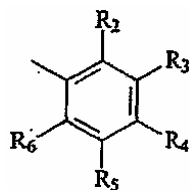
X означає O;

T означає OH, OR, $NHCOCH_3$, NHCOR або $OC(O)R$;

Z означає H, алкіл, NO_2 , CN, $COOH$, COR, NHCOR або CONHR;

Y означає водень, алкіл, CF_3 , галоген, гідроксильний алкіл або алкільний альдегід;

A означає групу, вибрану з:



де

R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 незалежно означають H, галоген, CN, NO_2 , NHCOCF_3 ;

R означає алкіл, галогеналкіл, дигалогеналкіл, тригалогеналкіл, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , арил, феніл, галоген, алкеніл або OH; i

R_1 означає CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 або CF_2CF_3 .

В одному з варіантів за цим аспектом винаходу X означає O, або в іншому з варіантів T означає OH, або в іншому з варіантів R_1 означає CH_3 , або в іншому з варіантів Z означає NO_2 , або в іншому з варіантів Z означає CN, або в іншому з варіантів R_2, R_3, R_5, R_6 означають атоми водню і R_4 означає NHCOCF_3 , або в іншому з варіантів R_2, R_3, R_5, R_6 означають атоми водню і R_4 означає F, або в іншому з варіантів R_2, R_3, R_5, R_6 означають атоми водню, або в іншому з варіантів Z знаходиться у пара-положенні, або в іншому з варіантів Y знаходиться у мета-положенні, або в іншому з варіантів будь-яка їх комбінація.

В одному з варіантів винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуки формули (I), (II), (III) або (IV) або їх проліки, аналог, ізомер, метаболіт, похідну, фармацевтично прийнятну сіль, фармацевтичний продукт, поліморф, кристал, домішку, N-оксид, гідрат або будь-яку їх комбінацію і підходящий носій або розріджувач.

В одному з варіантів група «алкіл» відноситься до насиченого аліфатичного вуглеводню, включаючи алкільні групи з нерозгалуженим ланцюгом, з розгалуженим ланцюгом і циклічні. В одному з варіантів алкільна група має 1-12 атомів вуглецю. В іншому з варіантів алкільна група має 1-7 атомів вуглецю. В іншому з варіантів алкільна група має 1-6 атомів вуглецю. В іншому з варіантів алкільна група має 1-4 атоми вуглецю. Алкільна група може бути незаміщена або заміщена однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксигрупи, алкоксикарбонілу, амідогрупи, алкіламідогрупи, діалкіламідогрупи, нітрогрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, карбоксилу, тіогрупи і тіоалкілу.

В іншому з варіантів група «алкеніл» відноситься до ненасиченого вуглеводню, включаючи групи з нерозгалуженим ланцюгом, розгалуженим ланцюгом і циклічні групи, що мають один або декілька подвійних зв'язків. Алкенільна група може мати один подвійний зв'язок, два подвійні зв'язки, три подвійні зв'язки. Прикладами алкенільних груп є етеніл, пропеніл, бутеніл, циклогексеніл та ін. Алкенільна група може бути незаміщена або заміщена однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксигрупи, алкоксикарбонілу, амідогрупи, алкіламідогрупи, діалкіламідогрупи, нітрогрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, карбоксилу, тіогрупи і тіоалкілу.

Група «галогеналкіл» відноситься до алкільної групи, що визначена вище, яка заміщена одним або декількома атомами галогену, в одному з варіантів F, в іншому з варіантів Cl, в іншому з варіантів Br, в іншому з варіантів I.

«Арильна» група відноситься до ароматичної групи, що має принаймні одну карбоциклічну ароматичну групу або гетероциклічну ароматичну групу, яка може бути незаміщена або заміщена однією або декількома групами, вибраними з галогену, галогеналкілу, гідроксигрупи, алкоксикарбонілу, амідогрупи, алкіламідогрупи, діалкіламідогрупи, нітрогрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, карбоксигрупи або тіогрупи або тіоалкілу. Не обмежувальними прикладами арильних циклів є феніл, нафтил, піраніл, піроліл, піразиніл, піримідиніл, піразоліл, піридиніл, фураніл, тіофеніл, тiazоліл, імідазоліл, ізоксазоліл і тому подібне.

«Гідроксильна» група відноситься до групи OH. Спеціалістові у цій галузі зрозуміло, що коли T у сполуках згідно з цим винаходом є OR, R не є OH.

В одному з варіантів термін «гало-» або «галоген» відноситься до F, в іншому з варіантів до Cl, в іншому з варіантів до Br або в іншому з варіантів до I.

В іншому з варіантів група «арилалкіл» відноситься до алкілу, зв'язаного з арилом, при цьому алкіл і арил мають значення, що визначені вище. Прикладом арилалкільної групи є бензильна група.

В одному з варіантів винахід стосується сполуки SARM та/або її аналога, похідної, ізомеру, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, гідрату, N-оксиду, проліків, поліморфу, домішки чи кристалу або їх комбінацій. В одному з варіантів винахід стосується аналога сполуки SARM. В іншому з варіантів винахід стосується похідної сполуки SARM. В іншому з варіантів винахід стосується ізомеру сполуки SARM. В іншому з варіантів винахід стосується метаболіту сполуки SARM. В іншому з варіантів винахід стосується фармацевтично прийнятної солі сполуки SARM. В іншому з варіантів винахід стосується фармацевтичного продукту сполуки SARM. В іншому з варіантів винахід стосується гідрату сполуки SARM. В іншому з варіантів винахід стосується N-оксиду сполуки SARM. В іншому з варіантів винахід стосується проліків сполуки SARM. В іншому з варіантів винахід стосується поліморфу сполуки SARM. В іншому з варіантів винахід стосується кристалу сполуки SARM. В іншому з варіантів винахід стосується домішки сполуки SARM. В іншому з варіантів винахід стосується композиції, що містить сполуку SARM, яка описана у цій публікації, або в іншому з варіантів комбінації аналога, похідної, ізомеру, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, гідрату, N-оксиду, проліків, поліморфу, домішки або кристалу сполук SARM згідно з цим винаходом.

Як визначено у цьому описі термін «ізомер» вміщує, але не обмежується зазначеним, оптичні ізомери та аналоги, структурні ізомери та аналоги, конформаційні ізомери та аналоги і тому подібне.

В одному з варіантів мається на увазі, що термін «ізомер» охоплює оптичні ізомери сполуки

SARM. Спеціалістам у цій галузі буде зрозуміло, що сполуки SARM за цим винаходом містять принаймні один хиральний центр. Відповідно, сполуки SARM, використані у способах за цим винаходом, можуть існувати або бути виділені у вигляді оптично активних чи рацемічних форм. Деякі сполуки також можуть виявляти поліморфізм. Слід розуміти, що цей винахід охоплює будь-які рацемічні, оптично активні, поліморфні або стерео-ізомерні форми або їх суміші, де вказані форми мають властивості, корисні в описаних тут способах. В одному з варіантів здійснення сполуки SARM являють собою чисті (R)-ізомери. В іншому варіанті здійснення сполуки SARM являють собою чисті (S)-ізомери. В іншому варіанті здійснення сполуки SARM являють собою суміш (R)- і (S)-ізомерів. В іншому варіанті здійснення сполуки SARM являють собою рацемічну суміш, що містить рівну кількість (R)- і (S)-ізомерів. У цій галузі добре відомо, яким чином одержують оптично активні форми (наприклад, поділом рацемічної форми методами перекристалізації, синтезом з оптично активних вихідних речовин, хиральним синтезом або хроматографічним поділом із використанням хиральної нерухомої фази).

Винахід стосується «фармацевтично прийнятних солей» SARM за цим винаходом, які в одному з варіантів можуть бути одержані із використанням амінозаміщеної SARM та органічних і неорганічних кислот, наприклад лимонної кислоти і хлористоводневої кислоти. В інших варіантах фармацевтично прийнятні солі можуть бути одержані з фенольних сполук при обробці неорганічними основами, наприклад гідроксидом натрію. В іншому з варіантів можуть бути одержані складні ефіри фенольних сполук з аліфатичними та ароматичними карбоновими кислотами, наприклад складні ефіри оцтової кислоти і бензойної кислоти.

Винахід також стосується N-оксидів амінозамісників SARM, зазначених у цьому описі.

Крім того, винахід має у своєму складі похідні сполук SARM. Термін «похідні» вміщує, але не обмежується зазначеним, похідні простих ефірів, похідні кислот, похідні амідів, складно-ефірні похідні і тому подібні. Окрім цього, винахід також додатково має у своєму складі гідрати сполук SARM. Термін «гідрат» вміщує, але не обмежується зазначеним, напівгідрат, моногідрат, дигідрат, тригідрат і тому подібні.

Крім того, винахід має у своєму складі метаболіти сполук SARM. Термін «метаболіт» означає будь-яку речовину, одержувану з іншої речовини при метаболізмі або метаболічному процесі.

В інших варіантах винахід стосується фармацевтичних продуктів сполук SARM. В інших варіантах термін «фармацевтичний продукт» стосується композиції, підходящої для фармацевтичного використання (фармацевтична композиція), наприклад композиції, описаної у цій публікації.

Вибіркові модулятори андрогенових рецепторів (SARM)

Вибіркові модулятори андрогенових рецепторів (SARM) являють собою клас агентів (ARIA), мішенню яких є андрогеновий рецептор, (ARTA), які виявляють андрогенну та анаболічну активність стероїдного ліганду андрогенових рецепторів. Вка-

зані нові агенти можуть бути використані у чоловіків для лікування безлічі пов'язаних з гормонами станів, таких як статевая дисфункція, знижене лібідо, порушення ерекції, гіпогонадізм, саркопенія, остеопенія, остеопороз, зміни пізнавальної здатності та настрою, депресія, анемія, втрата волосся, ожиріння, доброякісна гіперплазія простати та/або рак простати. Крім того, сполуки SARM можуть бути використані для пероральної тестостерон-замісної терапії та виявлення раку простати. Крім того, сполуки SARM можуть бути використані у жінок для лікування безлічі пов'язаних з гормонами станів, включаючи такі, як статевая дисфункція, знижене лібідо, гіпогонадізм, саркопенія, остеопенія, остеопороз, зміни пізнавальної здатності та настрою, депресія, анемія, втрата волосся, ожиріння, ендометріоз, рак молочної залози, рак матки і рак яєчника.

Як розглянуто у цьому описі, цей винахід стосується класу сполук, які являють собою сполуки вибіркового модуляторів андрогенових рецепторів (SARM). Ті сполуки, які можуть бути використані для профілактики і лікування розладів, пов'язаних з гіпотрофією м'язів, і розладів, пов'язаних з кісткою, класифікують як агоністи андрогенових рецепторів (агоністи AR), часткові агоністи або антагоністи андрогенових рецепторів (антагоністи AR).

Агоніст рецептора є речовиною, що зв'язує рецептори і активує їх. Частковий агоніст рецептора є речовиною, що зв'язує рецептори і частково їх активує. Антагоніст рецептора є речовиною, що зв'язує рецептори та інактивує їх. Як показано у цьому описі, сполуки SARM згідно з цим винаходом у деяких варіантах можуть вибірково впливати на тканини, при цьому наприклад один агент є агоністом, частковим агоністом та/або антагоністом залежно від тканини, у якій експресований рецептор. Наприклад, сполука SARM може стимулювати м'язову тканину та одночасно інгібувати тканину простати. В одному з варіантів сполуки SARM, які можуть бути використані для лікування і профілактики розладів, пов'язаних з гіпотрофією м'язів, є агоністами AR і, відповідно, можуть бути використані для зв'язування та активації AR. В іншому з варіантів сполуки SARM є антагоністами AR і тому можуть бути використані для зв'язування та інактивації AR. Аналізи для визначення того, чи є сполуки згідно з цим винаходом агоністами або антагоністами AR, добре відомі спеціалістові у цій галузі. Наприклад, активність агоністів AR можна визначити, спостерігаючи здатність сполук SARM підтримувати та/або стимулювати ріст тканини, що містить AR, такої як простата і сім'яні пухирці, масу яких вимірюють. Активність антагоністів AR можна визначити, спостерігаючи здатність сполук SARM інгібувати ріст тканини, що містить AR.

У ще одному з варіантів сполуки SARM згідно з цим винаходом можна класифікувати як часткові агоністи/антагоністи AR. Сполуки SARM є агоністами AR у деяких тканинах, викликаючи підвищену транскрипцію AR-відповідних генів (наприклад анаболічний ефект у м'язах). В інших тканинах зазначені сполуки слугують конкурентними інгібіторами тестостерону/DHT на AR, перешкоджаючи агоністичним ефектам нативних андрогенів. Термін SARM або вибіркового модулятора андрогено-

вих рецепторів в одному з варіантів відноситься до сполуки, що модулює активність андрогенових рецепторів. В одному з варіантів SARM є агоністом або в іншому з варіантів є антагоністом.

В одному з варіантів сполука SARM виявлятиме активність антагоніста у статевій залозі індивідууму і активність агоніста периферійно, наприклад у м'язі. Така активність показана у цьому описі відносно впливу на тканину простати порівняно із впливом на тканину м'язу levator ani, як проілюстровано на Фіг.3, 4 або 5.

В одному з варіантів сполуки SARM згідно з цим винаходом зв'язуються оборотним чином або в іншому з варіантів необоротним чином з рецептором андрогенів. В одному з варіантів сполуки SARM оборотним чином зв'язуються з рецептором андрогенів. В іншому з варіантів сполуки SARM необоротним чином зв'язуються з рецептором андрогенів. Сполуки згідно з цим винаходом можуть містити функціональну групу (афінну мітку), яка забезпечує можливість алкілювання андрогенових рецепторів (тобто утворення ковалентного зв'язку). Таким чином, у цьому разі сполуки необоротним чином зв'язуються з рецептором і відповідно не можуть бути замінені на стероїд, такий як ендогенні ліганди DHT і тестостерон.

В одному з варіантів модулювання андрогенових рецепторів відноситься до здатності сполуки стимулювати або підсилювати передання сигналу за допомогою рецептора і будь-який або в іншому з варіантів всі ефекти нижче на шляху трансдукції сигналу рецептора.

В іншому з варіантів модулювання андрогенових рецепторів відноситься до здатності сполуки зменшувати або відмінити передання сигналу за допомогою рецептора і будь-який або в іншому з варіантів всі ефекти нижче на шляху трансдукції сигналу рецептора.

В іншому з варіантів сполука SARM за цим винаходом може взаємодіяти з гомологом андрогенових рецепторів. В одному з варіантів термін «гомолог андрогенових рецепторів» відноситься до структурно або в іншому з варіантів функціонально споріднених рецепторів, регуляція яких потрібна. В одному з варіантів SARM за цим винаходом може взаємодіяти з рецепторами естрогенів або в іншому з варіантів з іншими молекулами клітинної поверхні, які залучені до анаболічних шляхів, або в іншому з варіантів до стероїдогенних шляхів або в іншому з варіантів до метаболічних шляхів.

В одному з варіантів винахід також стосується композиції, яка містить сполуку SARM, або в іншому з варіантів декілька сполук SARM за цим винаходом.

В одному з варіантів композиція є фармацевтичною композицією, яка в іншому з варіантів являє собою пілюлю, таблетку, капсулу, мікронізовану і немікронізовану капсулу, розчин, суспензію, емульсію, еліксир, гель, крем, супозиторій або парентеральний препарат.

В одному з варіантів мікронізовані капсули містять частки, що містять SARM за цим винаходом, при цьому термін «мікронізовані», використаний у цьому описі, відноситься до часток, що мають розмір менше 100 мікрон, або в іншому з варіантів

менше 50 мікрон, або в іншому з варіантів менше 35 мікрон, або в іншому з варіантів менше 15 мікрон, або в іншому з варіантів менше 10 мікрон, або в іншому з варіантів менше 5 мікрон.

Фармацевтичні композиції можуть бути введені будь-яким підходящим способом, у тому числі, наприклад, внутрішньосудинним (в/с), внутрішньом'язовим (в/м), інтраназальним (і/н), підшкірним (п/ш), під'язиковим, пероральним, ректальним, внутрішньовагінальним введенням або будь-яким способом, яким рекомбінантний вірус/композиція можуть бути доставлені у тканину (наприклад, голкою чи катетером). Альтернативно може бути потрібним місцеве введення для застосування на клітинах слизової оболонки, для шкірного або очного застосування. Іншим способом введення є введення за допомогою вдихуваного або аерозольного препарату.

У разі введення ссавцям і, зокрема, людині передбачають, що лікуючий лікар визначатиме фактичну дозу і тривалість лікування, що будуть найбільш підходящими для індивідууму і можуть варіюватися залежно від віку, маси та відповіді конкретного індивідуума.

В одному з варіантів композиції для введення можуть являти собою стерильні розчини або в інших варіантах водні або неводні суспензії або емульсії. В одному з варіантів композиції можуть містити пропіленгліколь, поліетиленгліколь, ін'єкційні складні органічні ефіри, наприклад етилолеат або циклодекстрини. В іншому з варіантів композиції також можуть містити зволожувачі, емульгатори та/або диспергувальні агенти. В іншому з варіантів композиції також можуть містити стерильну воду або будь-яке інше стерильне ін'єкційне середовище.

В одному з варіантів композиції за цим винаходом можуть містити сполуки SARM за цим винаходом або будь-яку їх комбінацію разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

В одному з варіантів «фармацевтична композиція» може означати терапевтично ефективну кількість однієї або декількох сполук згідно з цим винаходом разом з підходящими ексципієнтами та/або носіями, які можуть бути використані у способах за цим винаходом. В одному з варіантів композиції будуть містити терапевтично ефективну кількість SARM за цим винаходом. В одному з варіантів термін «терапевтично ефективна кількість» може відноситись до такої кількості, що забезпечує терапевтичний ефект у разі цього стану та схеми введення. В одному з варіантів такі композиції можна вводити будь-яким способом, відомим у цій галузі.

В одному з варіантів композиції згідно з цим винаходом готують у вигляді пероральних або парентеральних дозованих форм, таких як таблетки без покриття, покриті таблетки, пілюлі, капсули, порошки, гранули, дисперсії або суспензії. В іншому з варіантів композиції згідно з цим винаходом готують для внутрішньовенового введення. В іншому з варіантів сполуки згідно з цим винаходом готують у формі мазі, крему або гелю для трансдермального введення. В іншому з варіантів сполуки згідно з цим винаходом готують у вигляді аерозо-

лю або спрею для назального застосування. В іншому з варіантів композиції згідно з цим винаходом готують у рідкій дозованій формі. Приклади підходящих рідких дозованих форм включають розчини або суспензії у воді, фармацевтично прийнятних жирах і маслах, спиртах або інших органічних розчинниках, у тому числі складі ефіри, емульсії, сиропи або еліксири, розчини та/або суспензії.

Підходящі ексципієнти та носії згідно з варіантами здійснення винаходу можуть бути твердими або рідкими і їхній тип взагалі вибирають на підставі типу введення, який застосовують. Також можна використовувати ліпосоми для доставляння композиції. Прикладами підходящих твердих носіїв є лактоза, сахароза, желатин та агар. Пероральні дозовані форми можуть містити підходящі в'язівні речовини, ковзні речовини, розріджувачі, дезінтегрувальні агенти, барвники, коригенти, агенти, що індукують текучість, та денатурувальні агенти. Рідкі дозовані форми можуть містити, наприклад, підходящі розріджувачі, консерванти, емульгатори, суспендувальні агенти, розріджувачі, підсолоджувачі, загусники та денатурувальні агенти. Парентеральні та внутрішньовенні форми також повинні містити мінерали та інші речовини, щоб зробити їх сумісними з типом ін'єкції або вибраною системою доставляння. Звичайно, також можна використовувати інші ексципієнти.

Сполуки SARM за цим винаходом можна вводити у різних дозах. В одному з варіантів SARM вводять у дозі 0,1-200мг на добу. В одному з варіантів SARM вводять у дозі 0,1-10мг або в іншому з варіантів 0,1-25мг, або в іншому з варіантів 0,1-50мг, або в іншому з варіантів 0,3-15мг, або в іншому з варіантів 0,3-30мг, або в іншому з варіантів 0,5-25мг, або в іншому з варіантів 0,5-50мг, або в іншому з варіантів 0,75-15мг, або в іншому з варіантів 0,75-60мг, або в іншому з варіантів 1-5мг, або в іншому з варіантів 1-20мг, або в іншому з варіантів 3-15мг, або в іншому з варіантів 30-50мг, або в іншому з варіантів 30-75мг, або в іншому з варіантів 100-2000мг.

Сполуки SARM за цим винаходом можна вводити у різних дозах. В одному з варіантів SARM вводять у дозі 1мг. В іншому з варіантів SARM вводять у дозі 5мг, 10мг, 15мг, 20мг, 25мг, 30мг, 35мг, 40мг, 45мг, 50мг, 55мг, 60мг, 65мг, 70мг, 75мг, 80мг, 85мг, 90мг, 95мг або 100мг.

В одному з варіантів сполуки та композиції за цим винаходом можна використовувати для будь-якого зі способів згідно з винаходом, які описані у цій публікації. В одному з варіантів використання SARM або композиції, що містить SARM, матиме застосування для інгібування, придушення, підсилення або стимуляції потрібної відповіді у індивідуума, що буде зрозумілим спеціалістові у цій галузі. В іншому з варіантів композиції можуть додатково містити активні інгредієнти, активність яких є корисною для конкретного застосування, у разі якого вводять сполуку SARM.

В одному з варіантів винахід стосується застосування сполуки SARM за цим винаходом або її проліків, аналога, ізомеру, метаболіту, похідної, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, поліморфу, кристалу, домішки, N-

оксиду, гідрату або будь-якої їх комбінації для: 1) лікування пов'язаного з кістками розладу; 2) профілактики пов'язаного з кістками розладу; 3) придушення пов'язаного з кістками розладу; 4) інгібування пов'язаного з кістками розладу; 5) підвищення міцності кістки у індивідуума; 6) збільшення кісткової маси у індивідуума; 7) застосування для інгібування остеокластогенезу. В одному з варіантів сполука SARM являє собою сполуки формули I, II, III або IV, які описані у цій публікації.

В одному з варіантів пов'язаний з кістками розлад є генетичним розладом, або в іншому з варіантів розлад індукований у результаті схеми лікування певного захворювання. Наприклад, в одному з варіантів сполуки SARM за цим винаходом можуть використовуватися для лікування пов'язаного з кісткою розладу, що виникає в результаті андрогенної деприваційної терапії, яку проводять у відповідь на карциногенез простати у індивідуума.

В одному з варіантів цей винахід стосується використання сполуки SARM для профілактики пов'язаного з кістками розладу у індивідуума. В іншому з варіантів цей винахід стосується використання сполуки SARM для придушення пов'язаного з кістками розладу у індивідуума. В іншому з варіантів цей винахід стосується використання сполуки SARM для інгібування пов'язаного з кістками розладу у індивідуума. В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV). В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV) або її проліками, аналогом, ізомером, метаболітом, похідною, фармацевтично прийнятною сіллю, фармацевтичним продуктом, поліморфом, кристалом, домішкою, N-оксидом, гідратом або будь-якою їх комбінацією.

В одному з варіантів пов'язаним з кістками розладом є остеопороз. В іншому з варіантів пов'язаним з кістками розладом є остеопенія. В іншому з варіантів пов'язаним з кістками розладом є підвищена резорбція кісток. В іншому з варіантів пов'язаним з кістками розладом є перелом кістки. В іншому з варіантів пов'язаним з кістками розладом є крихкість кісток. В іншому з варіантів пов'язаним з кістками розладом є втрата BMD. В іншому з варіантів пов'язаним з кістками розладом є будь-яка комбінація остеопорозу, остеопенії, підвищеної резорбції кісток, перелому кістки, крихкості кісток і втрати BMD. Кожний розлад відноситься до окремого варіанту здійснення цього винаходу.

«Остеопороз» в одному з варіантів відноситься до гіпотрофії кісток зі зменшенням кісткової маси внаслідок виснаження кальцію та кісткового білка. В іншому з варіантів остеопороз являє собою системне захворювання скелету, що характеризується низькою кістковою масою та руйнуванням кісткової тканини з подальшим збільшенням крихкості кісток і чутливості до переломів. У пацієнтів з остеопорозом міцність кісток є ненормальною, призводячи в одному з варіантів до підвищення ризику переломів. В іншому з варіантів остеопороз призводить до гіпотрофії як кальцію, так і білка колагену, який у нормі виявляють у кістці, в одному з варіантів призводячи або до аномальної якості кісток, або до зниженої щільності кісток. В іншому з варіантів кістки, що уражені

остеопорозом, можуть ламатися лише при незначному падінні або пошкодженні, що у нормі не викликало би перелому кісток. Перелом в одному з варіантів може бути або у формі розтріскування (як при переломі стегна), або у формі сплющування (як при компресійному переломі хребта). Хребет, стегно та зап'ястя є звичайними ділянками індукованих остеопорозом переломів кісток, хоча переломи також можуть мати місце в інших ділянках скелета. Неконтрольований остеопороз може призводити в іншому з варіантів до змін постави, фізичних аномалій та зменшеної рухомості.

В одному з варіантів остеопороз виникає у результаті виснаження андрогенів. В іншому з варіантів остеопороз йде після виснаження андрогенів. В іншому з варіантів остеопороз є первинним остеопорозом. В іншому з варіантів остеопороз є вторинним остеопорозом. В іншому з варіантів остеопороз є постменопаузним остеопорозом. В іншому з варіантів остеопороз є ювенільним остеопорозом. В іншому з варіантів остеопороз є ідіопатичним остеопорозом. В іншому з варіантів остеопороз є старечим остеопорозом.

В іншому з варіантів первинний остеопороз є первинним остеопорозом типу I. В іншому з варіантів первинний остеопороз є первинним остеопорозом типу II. Кожний тип остеопорозу відноситься до окремого варіанту здійснення цього винаходу.

Остеопороз і остеопенія в іншому з варіантів являють собою системні захворювання скелета, що характеризуються низькою кістковою масою і руйнуванням мікроархітектури кісткової тканини. «Руйнування мікроархітектури» відноситься в одному з варіантів до стоншення трабекул (визначених нижче) і втрати зв'язку між трабекулами у кістці. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають як наявність BMD на 2,5 стандартних відхилення (SD) або більше нижче за середнє значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають як наявність BMC на 2,5 SD або більше нижче за середнє значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають як наявність BMD на 2,0 SD або більше нижче за середнє значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають як наявність BMC на 2,0 SD або більше за нижче середнього значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають як наявність BMD на 3,0 SD або більше за нижче середнього значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають як наявність BMC на 3,0 SD або більше за нижче середнього значення для молодих дорослих людей. Кожне визначення остеопорозу або остеопенії відноситься до окремого варіанту здійснення цього винаходу.

В іншому з варіантів «остеопороз» визначають як наявність BMD на 2,5 SD нижче за середнє значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають як наявність BMC на 2,5 SD нижче за середнє значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають як наявність BMD на 2,0 SD нижче за середнє значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають як наявність BMC на 2,0 SD нижче за

середнє значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають як наявність BMD на 3,0 SD нижче за середнє значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають як наявність BMC на 3,0 SD нижче за середнє значення для молодих дорослих людей. Кожне визначення остеопорозу відноситься до окремого варіанту здійснення цього винаходу.

Способи оцінювання остеопорозу та остеопенії добре відомі у цій галузі. Наприклад, в одному з варіантів BMD пацієнта, виміряну за допомогою денситометрії і виражену у g/cm^2 , порівнюють з «нормальним значенням», що являє собою середню BMD однакових за статтю молодих дорослих людей при максимальній масі кісток, одержуючи «оцінку T». В іншому з варіантів Z-оцінку, кількість втрати маси кісток у пацієнта, порівнюють з передбачуваною втратою для індивідуума такого самого віку і статі. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають у разі T-оцінки на 2,5 SD або більше за нижче середнього значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають у разі Z-оцінки на 2,5 SD або більше за нижче середнього значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають у разі T-оцінки на 2,0 SD або більше за нижче середнього значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають у разі Z-оцінки на 2,0 SD або більше за нижче середнього значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають у разі T-оцінки на 3,0 SD або більше за нижче середнього значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають у разі Z-оцінки на 3,0 SD або більше за нижче середнього значення для молодих дорослих людей.

В іншому з варіантів «остеопороз» визначають у разі T-оцінки на 2,5 SD нижче за середнє значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають у разі Z-оцінки на 2,5 SD нижче за середнє значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають у разі T-оцінки на 2,0 SD нижче за середнє значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають у разі Z-оцінки на 2,0 SD нижче за середнє значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають у разі T-оцінки на 3,0 SD нижче за середнє значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопороз» визначають у разі Z-оцінки на 3,0 SD нижче за середнє значення для молодих дорослих людей. Кожне визначення остеопорозу відноситься до окремого варіанту здійснення цього винаходу.

Термін «BMD» в одному з варіантів означає виміряне обчислення справжньої маси кістки. Абсолютна кількість кістки, яку визначають за допомогою BMD, звичайно корелює з міцністю кістки та її здатністю нести навантаження маси. Вимірюючи BMD, можна передбачити ризик перелому таким самим чином, як вимірювання кров'яного тиску може допомогти передбачити ризик інсульту.

BMD в одному з варіантів можна виміряти відомим способом картирування BMD. В одному з варіантів щільність кістки стегна, хребта, зап'ястя або п'яtkової кістки можна виміряти безліччю способів. Кращим способом вимірювання BMD є двоенергетична рентгенівська денситометрія (DEXA). BMD стегна, хребта у передне-задній проекції (AP), хребта у боковій проекції та зап'ястя можна виміряти із використанням вказаної методики. Вимірювання у будь-якому місці прогнозує загальний ризик перелому, але інформація з конкретного місця є найкращою прогностичною ознакою перелому у цьому місці. Кількісну комп'ютерну томографію (QCT) також використовують для вимірювання BMD хребта. [Дивись, наприклад, "Nuclear Medicine: "Quantitative Procedures" by Wahner H W, et al, published by Toronto Little, Brown & Co., 1983, pages 107-132; "Assessment of Bone Mineral Part 1," J Nucl Medicine, pp 1134-1141 (1984); і "Bone Mineral Density of The Radius" J Nucl Medicine 26:13-39 (1985)].

Кожний спосіб вимірювання BMD відноситься до окремого варіанту здійснення цього винаходу.

«Остеопенія» відноситься в одному з варіантів до випадку, коли BMD або BMC має значення від 1 до 2,5 SD нижче за середнє значення для молодих дорослих людей. В іншому з варіантів «остеопенія» відноситься до зниженої кальцифікації або щільності кістки. Вказаний термін в одному з варіантів охоплює всі системи скелета, в яких такий стан відзначений. Кожне визначення або способи діагностики розладів, описаних у цьому винаході, відносяться до окремого варіанту здійснення цього винаходу.

В одному з варіантів термін «перелом кістки» відноситься до переломів кісток і охоплює як переломи кісток хребта, так і кісток, що не відносяться до хребта. Термін «крихкість кісток» відноситься в одному з варіантів до послабленого стану кісток, яке викликає схильність до переломів.

В одному з варіантів пов'язаний з кістками розлад лікують сполукою SARM за цим винаходом або їх комбінацією. В іншому з варіантів індивідууму можна вводити інші сполуки, які стимулюють утворення кістки, перед, одночасно або після введення сполуки SARM або сполук SARM за цим винаходом. В одному з варіантів такі сполуки, що стимулюють утворення кістки, можуть містити природні або синтетичні речовини.

В одному з варіантів сполуки, що стимулюють утворення кістки, можуть містити морфогенний кістковий білок (BMP), фактор росту, такий як епідермальний фактор росту (EGF), фактор росту фібробластів (FGF), трансформуючий фактор росту (TGF- α або TGF- β), інсуліновий фактор росту (IGF), фактор росту, одержуваний з тромбоцитів (PDGF), білки hedgehog, такі як sonic, indian і desert hedgehog, гормон, такий як фолікулостимулюючий гормон, паратироїдний гормон, споріднений із паратироїдним гормоном пептид, активіни, інгібіни, білки frizzled, frzb або frazzled, BMP-в'язівні білки, такі як хордин і фетуїн, цитокін, такий як IL-3, IL-7, GM-CSF, хемокін, такий як еотаксин, колаген, остеокальцин, остеонектин та інші, як буде зрозуміло спеціалістові у цій галузі.

В іншому з варіантів композиції для використання при лікуванні кісткового розладу за цим винаходом можуть містити сполуку SARM або сполуки SARM за цим винаходом, додаткову сполуку або сполуки, що стимулюють утворення кістки, та остеогенні клітини. В одному з варіантів остеогенною клітиною може бути стовбурова клітина або клітина-попередник, яка може бути індукована до диференціювання на остеобласт. В іншому з варіантів клітиною може бути остеобласт.

В іншому з варіантів індивідууму можуть бути введені нуклеїнові кислоти, які кодують сполуки, що стимулюють кістки, які вважаються частиною винаходу.

В одному з варіантів остеопороз, остеопенія, підвищена резорбція кісток, перелом кістки, крихкість кісток, втрата BMD та інші захворювання або розлади згідно з цим винаходом викликані гормональним розладом, порушенням або дисбалансом. В іншому з варіантів вказані стани виникають незалежно від гормонального розладу, порушення або дисбалансу. Кожний можливий випадок відноситься до окремого варіанту здійснення цього винаходу.

В одному з варіантів до гормонального розладу, порушення або дисбалансу відноситься надлишок гормону. В іншому з варіантів до гормонального розладу, порушення або дисбалансу відноситься дефіцит гормону. В одному з варіантів гормон є стероїдним гормоном. В іншому з варіантів гормон є естрогеном. В іншому з варіантів гормон є андрогеном. В іншому з варіантів гормон є глюкокортикоїдом. В іншому з варіантів гормон є кортикостероїдом. В іншому з варіантів гормон є лютеїнізуючим гормоном (ЛГ). В іншому з варіантів гормон є фолікулостимулюючим гормоном (ФСГ). В іншому з варіантів гормон є будь-яким іншим гормоном, відомим у цій галузі. В іншому з варіантів гормональний розлад, порушення або дисбаланс пов'язані з менопаузою. В іншому з варіантів дефіцит гормону є результатом конкретної маніпуляції, наприклад, побічним продуктом лікування захворювання або розладу у індивідуума. Наприклад, дефіцит гормону може бути результатом виснаження андрогену у індивідуума, наприклад при терапії раку простати у індивідуума.

Кожний можливий випадок відноситься до окремого варіанту здійснення цього винаходу.

В одному з варіантів винахід стосується використання сполук SARM для збільшення міцності кісток у індивідуума. В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV). В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV) або її пролінами, аналогом, ізомером, метаболітом, похідною, фармацевтично прийнятною сіллю, фармацевтичним продуктом, поліморфом, кристалом, домішкою, N-оксидом, гідратом або будь-якою їх комбінацією, таким чином збільшуючи щільність кісток у індивідуума.

В іншому з варіантів індивідуум страждає на остеопороз. В іншому з варіантів остеопороз індукований гормонально.

В одному з варіантів винахід стосується використання сполук SARM для підвищення кісткової маси у індивідуума. В іншому з варіантів сполука

SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV). В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV) або її проліками, аналогом, ізомером, метаболітом, похідною, фармацевтично прийнятною сіллю, фармацевтичним продуктом, поліморфом, кристалом, домішкою, N-оксидом, гідратом або будь-якою їх комбінацією або композицією, що їх містить.

В іншому з варіантів індивідуум страждає на остеопороз. В іншому з варіантів остеопороз індукований гормонально. В іншому з варіантів індивідуум страждає на саркопенію або кахексію. В іншому з варіантів способи за цим винаходом забезпечують підвищення кісткової маси у індивідуума, яка являє собою масу трубчастої кістки. В іншому з варіантів кісткова маса є масою трабекулярної кістки. В іншому з варіантів кісткова маса є масою губчастих кісток.

В одному з варіантів винахід стосується застосування сполук SARM для стимуляції утворення кістки. В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV). В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV) або її проліками, аналогом, ізомером, метаболітом, похідною, фармацевтично прийнятною сіллю, фармацевтичним продуктом, поліморфом, кристалом, домішкою, N-оксидом, гідратом або будь-якою їх комбінацією або композицією, що їх містить.

В іншому з варіантів сполука SARM стимулює або підсилює остеобластогенез. В іншому з варіантів вказана сполука SARM інгібує проліферацію остеокластів.

В одному з варіантів винахід стосується утворення кістки за допомогою стимуляції остеобластів або підсиленої проліферації. В одному з варіантів термін «остеобласт» відноситься до клітини, яка бере участь в утворенні кістки. В одному з варіантів за участі остеобласту в утворенні кістки може утворюватися тканина і в ній можуть відкладатися мінерали, що надає кістці міцність. В іншому з варіантів винахід відноситься до утворення кістки за допомогою придушення індукції остеокластів, або в іншому з варіантів активності. В одному з варіантів термін «остеокласт» відноситься до клітини, яка бере участь у ремоделюванні кістки і, зокрема, у резорбції кістки.

В одному з варіантів захворювання або розлади кісток лікують способами за цим винаходом за допомогою стимулювання утворення кістки. В іншому з варіантів способи лікування за цим винаходом забезпечують підтримання кісткової маси. Кісткова маса підтримується в результаті балансу між активністю остеобластів, які утворюють кістку, та остеокластів, які її руйнують. В одному з варіантів сполуки та способи за цим винаходом забезпечують засоби, за допомогою яких такий баланс підтримується.

На Фіг.1-2 показано, що сполука SARM III індукувала диференціювання клітин кісткового мозку на остеокласти і при цьому інгібувала індукцію остеокластів, що свідчить про пряму дію SARM як на остеобласти, так і на остеокласти, які можуть бути використані для збільшення кісткової маси у пацієнтів з остеопорозом.

В одному з варіантів винахід стосується використання сполуки SARM за цим винаходом або її проліків, аналога, ізомеру, метаболіту, похідної, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, поліморфу, кристалу, домішки, N-оксиду, гідрату або будь-якої їх комбінації для: 1) лікування розладу, що виснажує м'язи; 2) профілактики розладу, що виснажує м'язи; 3) лікування, профілактики, придушення, інгібування або зменшення втрати м'язів внаслідок розладу, що виснажує м'язи; 4) лікування, профілактики, інгібування, зменшення або придушення м'язового виснаження внаслідок розладу, що виснажує м'язи; та/або 5) лікування, профілактики, інгібування, зменшення або придушення катаболізму м'язового білка внаслідок розладу, що виснажує м'язи. В одному з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV), які описані у цій публікації. В іншому з варіантів винахід відноситься до композиції, що містить SARM за цим винаходом, для використання у способах, які описані у цій публікації.

В одному з варіантів винахід стосується використання сполук SARM для лікування індивідуума, який страждає на розлад, що виснажує м'язи. В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV). В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV) або її проліками, аналогом, ізомером, метаболітом, похідною, фармацевтично прийнятною сіллю, фармацевтичним продуктом, поліморфом, кристалом, домішкою, N-оксидом, гідратом або будь-якою їх комбінацією або композицією, що їх містить, таким чином здійснюючи лікування індивідуума, який страждає на розлад, що виснажує м'язи.

В іншому з варіантів використання сполуки SARM для лікування індивідуума, який страждає на розлад, що виснажує м'язи, має у своєму складі введення фармацевтичної композиції, що містить сполуку SARM. В іншому з варіантів стадія введення має у своєму складі внутрішньовенну, внутрішньоартеріальну або внутрішньом'язову ін'єкцію згаданому індивідууму вказаної фармацевтичної композиції у рідкій формі; підшкірну імплантацію згаданому індивідууму пілюлі, що містить вказану фармацевтичну композицію; пероральне введення згаданому індивідууму вказаної фармацевтичної композиції у рідкій або твердій формі; або місцеве нанесення на поверхню шкіри згаданого індивідуума вказаної фармацевтичної композиції.

М'яз є тканиною організму, що головним чином функціонує як джерело сили. В організмі існують три типи м'язів: а) скелетний м'яз - м'яз, що відповідає за рух кінцівок і зовнішніх поверхонь тіла; б) серцевий м'яз - м'яз серця; і с) гладкий м'яз - м'яз, який знаходиться у стінках артерій і кишечника.

Виснажливий стан або розлад визначають у цьому описі як стан або розлад, що характеризується, принаймні частково, аномальною, прогресуючою втратою маси тіла, органів і тканин. Виснажливий стан може виникати у результаті такої патології, як, наприклад, злоякісна пухлина або інфекція, або він може бути наслідком фізіологічного чи метаболічного стану, такого як детренованість у результаті бездіяльності, яка може виникати, наприклад, внаслідок тривалого постільного

режиму або коли кінцівка іміобілізована, наприклад у гіпсовій пов'язці. Виснажливий стан також може бути пов'язаний з віком. Втрата м'язової маси, що відбувається при виснажливому стані, може характеризуватися втратою загальної маси тіла або втратою маси органів, наприклад втратою кісткової або м'язової маси внаслідок зниження вмісту білка в тканині.

В одному з варіантів терміни «гіпотрофія м'язів» або «м'язова гіпотрофія», які використовують у цьому описі з можливістю взаємної заміни, відносяться до прогресуючої втрати м'язової маси та/або до прогресуючого послаблення і дегенерації м'язів, у тому числі скелетних або м'язів, які вільно скорочуються, що контролюють рух, серцевих м'язів, які контролюють серце, та гладких м'язів. В одному з варіантів стан або розлад, що виснажує м'язи, є хронічним станом або розладом, що виснажує м'язи. «Хронічну гіпотрофію м'язів» визначають у цьому описі як хронічну (тобто таку, що триває впродовж тривалого періоду часу) прогресуючу втрату м'язової маси та/або хронічне прогресуюче послаблення та дегенерацію м'язів.

Втрата м'язової маси, що відбувається при гіпотрофії м'язів, може характеризуватися руйнуванням або деградацією м'язового білка, катаболізмом м'язового білка. Катаболізм білків відбувається внаслідок незвично високої швидкості деградації білка, незвично низької швидкості синтезу білка або комбінації обох факторів. Катаболізм або гіпотрофія білка, викликані або високим ступенем деградації білка, або низьким ступенем синтезу білка, призводить до зниження м'язової маси і до гіпотрофії м'язів. Термін «катаболізм» має загальновідоме у цій галузі значення, конкретно як форма метаболізму, що спалює енергію.

Гіпотрофія м'язів може відбуватися у результаті патології, захворювання, стану або розладу. В одному з варіантів патологія, хвороба, захворювання або стан є хронічними. В іншому з варіантів патологія, хвороба, захворювання або стан є генетичними. В іншому з варіантів патологія, хвороба, захворювання або стан є неврологічними. В іншому з варіантів патологія, хвороба, захворювання або стан є інфекційними. Як описано у цій публікації, патології, захворювання, стани або розлади, у разі яких вводять сполуки та композиції згідно з цим винаходом, являють собою патології, захворювання, стани або розлади, які безпосередньо або опосередковано викликають гіпотрофію (тобто втрату) м'язової маси, тобто є розладом, що виснажує м'язи.

В одному з варіантів гіпотрофія м'язів у індивідуума є результатом наявності у індивідуума м'язової дистрофії; м'язової атрофії; X-зчепленої бульбарної спинальної атрофії (SBMA), кахексії; недостатнього харчування, туберкульозу, прокази, діабету, захворювання нирок, хронічного обструктивного легеневого захворювання (COPD), злоякісної пухлини, ниркової недостатності у кінцевій стадії, саркопенії, емфіземи, остеомалії або кардіоміопатії.

В іншому з варіантів розлад, що виснажує м'язи, є наслідком інфекції ентеровірусом, вірусом Епштейна-Барра, оперізуючим герпесом, ВІЛ, трипаносомами, вірусом грипу, вірусом Коксаки, рике-

тсіями, трихінелами, шистосомами або мікобактеріями.

М'язові дистрофії є генетичними захворюваннями, які характеризуються прогресуючим послабленням і дегенерацією скелетних або тих, що вільно скорочуються, м'язів, які контролюють рух. М'язи серця і деякі інші м'язи, які не вільно скорочуються, також уражаються у разі деяких форм м'язової дистрофії. Основними формами м'язової дистрофії (MD) є: м'язова дистрофія Дюшенна, міотонічна дистрофія, м'язова дистрофія Дюшенна, м'язова дистрофія Беккера, м'язова дистрофія Лейдена, плече-лопатково-лицьова м'язова дистрофія, уроджена м'язова дистрофія, дистрофія м'язів очного яблука і глотки, дистальна м'язова дистрофія і м'язова дистрофія Емері-Дрейфусса.

М'язова дистрофія може уражати людей всіх віків. Хоча деякі форми вперше виявляються у ранньому дитинстві і дитинстві, інші не виявляються аж до середнього віку або пізніше, м'язова дистрофія Дюшенна є найпоширенішою формою, яка звичайно уражає дітей. Міотонічна дистрофія є найпоширенішим із вказаних захворювань у дорослих.

М'язова атрофія (МА) характеризується безперервною гіпотрофією або зменшенням м'язу і зниженням м'язової маси. Наприклад, МА після поліомієліту являє собою гіпотрофію м'язів, що виникає у вигляді частини постполіомієлітного синдрому (PPS). Атрофія має включає слабкість, стомлюваність м'язів і біль.

Іншим типом МА є X-зчеплена бульбарна спинальна м'язова атрофія (SBMA - також відома як хвороба Кеннеді). Вказане захворювання виникає у результаті дефекту в гені андрогенових рецепторів у X-хромосомі, уражає лише чоловіків, і воно настає у дорослому стані. Оскільки причиною первинного захворювання є мутація андрогенових рецепторів, то заміщення андрогенів не є сучасною методикою терапії. Існують деякі дослідження, в яких дають екзогенний пропінат тестостерону, щоб підвистити рівні андрогену з надією подолати нечутливість до андрогенів і, ймовірно, забезпечити анаболічний ефект. Все ж таки застосування рівнів тестостерону вище за фізіологічні як добавки матиме обмеження та інші потенційно серйозні ускладнення.

Кахексія являє собою слабкість і втрату маси, викликану захворюванням або є побічним ефектом хвороби. Кахексія серця, тобто втрата м'язового білка як серцевого, так і скелетного м'язу, є характерною ознакою застійної серцевої недостатності. Злоякісна кахексія є синдромом, що виникає у пацієнтів з твердими пухлинами та гематологічними злоякісними новоутвореннями і виявляється втратою маси з масивною гіпотрофією як жирової тканини, так і маси м'язів без жиру.

Кахексію також спостерігають при синдромі надбаного імунodefіциту (СНІДі), пов'язана з вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ) міопатія та/або слабкість/гіпотрофія м'язів є порівняно загальним проявом СНІДу. Індивідууми з міопатією або слабкістю чи гіпотрофіями м'язів, пов'язаними з ВІЛ, звичайно зазнають значної втрати маси, мають генералізовану або проксимальну м'язову слабкість, хворобливість і м'язову атрофію.

Саркопенія є захворюванням, що послаблює здоров'я, яке уражає літніх людей і хронічно хворих пацієнтів і характеризується втратою м'язової маси і функції. Крім того, зниження маси тіла пов'язано зі зниженою захворюваністю та смертністю у разі деяких розладів, що виснажують м'язи. Крім того, інші обставини та стани пов'язані і можуть викликати розлади, що виснажують м'язи. Наприклад, дослідження показали, що у важких випадках хронічного болю у нижньому відділі спини має місце гіпотрофія параспинального м'язу.

Гіпотрофія м'язів також пов'язана з похилим віком. Припускають, що загальна слабкість у похилому віці є наслідком виснаження м'язів. У міру старіння організму зростаюча частка скелетної мускулатури заміщується фіброзною тканиною. Результатом є значне зменшення м'язової сили, працездатності та витривалості.

Довгострокова госпіталізація внаслідок захворювання чи пошкодження або детренованість у результаті бездіяльності, що виникає, наприклад, у тому разі, коли кінцівка є іміобілізованою, також можуть призводити до гіпотрофії м'язів. Дослідження показали, що у пацієнтів, які страждають на пошкодження, хронічні захворювання, опіки, травми або злоякісні пухлини, яких госпіталізують впродовж тривалих періодів часу, має місце довгострокова одностороння гіпотрофія м'язів з подальшим зменшенням маси тіла.

Ураження або пошкодження центральної нервової системи (ЦНС) також пов'язані з розладами, що виснажують м'язи. Ураження або пошкодження ЦНС можуть бути, наприклад, викликані захворюваннями, травмою або хімічними речовинами. Прикладами є центральне нервовоє ураження або пошкодження, ураження або пошкодження периферійних нервів і ураження або пошкодження спинного мозку.

В іншому з варіантів гіпотрофія м'язів може бути результатом алкоголізму, і її можна лікувати сполуками та композиціями згідно з винаходом, що являють собою варіанти його здійснення.

В одному з варіантів винахід стосується використання сполук SARM для профілактики гіпотрофії м'язу у індивідуума. В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV). В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV) або її проліками, аналогом, ізомером, метаболітом, похідною, фармацевтично прийнятною сіллю, фармацевтичним продуктом, поліморфом, кристалом, домішкою, N-оксидом, гідратом або будь-якою їх комбінацією. В іншому з варіантів введення полягає у введенні фармацевтичної композиції, що містить вказану SARM та/або її проліки, аналог, похідну, ізомер, метаболіт, фармацевтично прийнятну сіль, фармацевтичний продукт, гідрат, N-оксид або будь-яку їх комбінацію і фармацевтично прийнятний носій. Таким чином здійснюють профілактику розладу, що виснажує м'язи, у індивідуума.

В одному з варіантів винахід стосується використання сполук SARM для лікування станів, що викликають гіпотрофію м'язів, пов'язаних з хронічними хворобами. В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV). В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою фо-

рмули (I), (II), (III) або (IV) або її проліками, аналогом, ізомером, метаболітом, похідною, фармацевтично прийнятною сіллю, фармацевтичним продуктом, поліморфом, кристалом, домішкою, N-оксидом, гідратом або будь-якою їх комбінацією, або композицією, що їх містить. В іншому з варіантів використання сполук SARM являє собою пероральне введення вказаному індивідууму.

В одному з варіантів цей винахід стосується використання сполуки SARM для профілактики розладу, що виснажує м'язи, у індивідуума, в іншому з варіантів для придушення розладу, що виснажує м'язи, у індивідуума, в іншому з варіантів для зменшення частоти появи виснаження м'язів у індивідуума, в іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV). В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV) або її проліками, аналогом, ізомером, метаболітом, похідною, фармацевтично прийнятною сіллю, фармацевтичним продуктом, поліморфом, кристалом, домішкою, N-оксидом, гідратом або будь-якою їх комбінацією або композицією, що їх містить.

В іншому з варіантів цей винахід стосується використання сполуки SARM за цим винаходом або її проліків, аналога, ізомеру, метаболіту, похідної, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, поліморфу, кристалу, домішки, N-оксиду, гідрату або будь-якої їх комбінації або композиції, що їх містить, для лікування, профілактики, придушення, інгібування або зменшення частоти виникнення розладу, що виснажує м'язи, у індивідуума.

В іншому з варіантів цей винахід стосується використання сполуки SARM за цим винаходом або її проліків, аналога, ізомеру, метаболіту, похідної, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, поліморфу, кристалу, домішки, N-оксиду, гідрату або будь-якої їх комбінації або композиції, що їх містить, для підвищення працездатності м'язів, розміру м'язів, м'язової сили або будь-якої їх комбінації у індивідуума.

В іншому з варіантів SARM і композиції за цим винаходом можуть бути використані для стимуляції або прискорення відновлення після хірургічної операції.

В одному з варіантів цей винахід стосується використання сполуки SARM для зменшення жирової маси у індивідуума. В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV). В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV) або її проліками, аналогом, ізомером, метаболітом, похідною, фармацевтично прийнятною сіллю, фармацевтичним продуктом, поліморфом, кристалом, домішкою, N-оксидом, гідратом або будь-якою їх комбінацією або композицією, що їх містить.

В іншому з варіантів цей винахід стосується застосування сполуки SARM за цим винаходом, такої як сполука, що має структуру формули (I), (II), (III) або (IV), або її проліків, аналога, ізомеру, метаболіту, похідної, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, поліморфу, кристалу, домішки, N-оксиду, гідрату або будь-якої їх

комбінації або композиції, що їх містить, для лікування ожиріння або діабету, пов'язаного з метаболічним синдромом, у індивідуума.

В іншому з варіантів індивідуум має гормональний дисбаланс, розлад або захворювання. В іншому з варіантів у індивідуума спостерігають менопаузу.

В одному з варіантів цей винахід стосується використання сполуки SARM для збільшення нежирової маси у індивідуума. В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV). В іншому з варіантів сполука SARM є сполукою формули (I), (II), (III) або (IV) або її проліками, аналогом, ізомером, метаболітом, похідною, фармацевтично прийнятною сіллю, фармацевтичним продуктом, поліморфом, кристалом, домішкою, N-оксидом, гідратом або будь-якою їх комбінацією. Таким чином здійснюють підвищення нежирової маси у індивідуума.

В іншому з варіантів індивідуум має гормональний дисбаланс, розлад або захворювання. В іншому з варіантів у індивідуума спостерігають менопаузу.

На Фіг.3-7 показано, що сполука III є анаболічною сполукою, однак мінімально андрогенною, таким чином, такі сполуки можуть бути використані для лікування груп пацієнтів, яким андрогени були протипоказані у минулому. Показано, що сполука III стимулює м'язовий ріст або у присутності, або у відсутності тестостерону, при цьому маючи антипроліферативну дію на простату відповідно. В одному з варіантів SARM за цим винаходом відновлюють втрачену м'язову масу у пацієнтів із саркопенією або кахексією.

В одному з варіантів SARM за цим винаходом вводять внутрішньовенно шляхом ін'єкції індивідууму фармацевтичної композиції у рідкій формі. В іншому з варіантів SARM за цим винаходом вводять внутрішньоартеріально шляхом ін'єкції індивідууму фармацевтичної композиції у рідкій формі. В іншому з варіантів SARM за цим винаходом вводять внутрішньом'язово шляхом ін'єкції індивідууму фармацевтичної композиції у рідкій формі. В іншому з варіантів SARM за цим винаходом вводять підшкірно шляхом імплантації індивідууму піллулі, що містить фармацевтичну композицію. В іншому з варіантів SARM за цим винаходом вводять перорально шляхом введення індивідууму фармацевтичної композиції у рідкій або твердій формі. В іншому з варіантів SARM за цим винаходом вводять місцево шляхом нанесення фармацевтичної композиції на поверхню шкіри індивідуума.

Цей винахід в одному з варіантів стосується безпечного та ефективного способу лікування, профілактики, придушення, інгібування або зменшення втрати м'язової маси та/або катаболізму м'язового білка внаслідок виснаження м'язів. В іншому з варіантів винахід може бути використаний для лікування індивідуума, який страждає на розлад, що виснажує м'язи, або в іншому з варіантів для лікування пов'язаного з кістками розладу. В одному з варіантів індивідуумом є ссавець.

В іншому з варіантів винахід стосується способу профілактики, придушення, інгібування або зменшення частоти розвитку ожиріння у індивіду-

ума, що має у своєму складі стадію введення індивідууму вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) за цим винаходом та/або його аналога, похідної, ізомеру, метаболіту, фармацевтично прийнятною солі, фармацевтичного продукту, гідрату, N-оксиду, проліків, поліморфу, кристалу або будь-якої їх комбінації у кількості, ефективній для профілактики, придушення, інгібування або зменшення частоти розвитку ожиріння у індивідуума.

В одному з варіантів сполуки SARM за цим винаходом змінюють рівні лептину у індивідуума. В іншому з варіантів сполуки SARM знижують рівні лептину. В іншому з варіантів сполуки SARM згідно з цим винаходом підвищують рівні лептину у індивідуума. Відомо, що лептин впливає на апетит, на втрату маси у мишей з ожирінням і таким чином залучений до ожиріння.

SARM за цим винаходом в одному з варіантів впливають на рівні лептину у циркуляції або в іншому з варіантів на тканинні рівні. В одному з варіантів термін «рівень/рівні лептину» відноситься до рівня лептину у сироватці. Як розглянуто у цій публікації, сполуки SARM згідно з цим винаходом впливають на рівні лептину *in vitro* і *in vivo*. Рівні лептину можна виміряти способами, відомими спеціалістові у цій галузі, наприклад за допомогою комерційно доступних наборів для ELISA. Крім того, рівні лептину можна визначити в аналізах *in vitro* або *in vivo* будь-яким способом, відомим спеціалістові у цій галузі.

Оскільки лептин залучений до регуляції апетиту, втрати маси, споживання їжі та споживання енергії, то модулювання та/або регулювання рівнів лептину є корисним терапевтичним способом лікування, профілактики, інгібування або зменшення частоти розвитку ожиріння у індивідуумів, які страждають на ожиріння. Модулювання рівня лептину може призводити до втрати апетиту, зменшення споживання їжі та збільшення споживання енергії у індивідуума, і таким чином може робити внесок у контроль і лікування ожиріння.

Термін «ожиріння» в одному з варіантів визначають як збільшення маси тіла понад межу, яку визначають скелетними і фізичними потребами, у результаті надлишкового накопичення жиру в організмі.

Термін «метаболічний розлад, пов'язаний з ожирінням» в одному з варіантів стосується розладу, який виникає у результаті, є наслідком, загострюється або є вторинним відносно ожиріння. Не обмежувальними прикладами такого розладу є остеоартрит, цукровий діабет типу II, підвищений кров'яний тиск, інсульт і хвороба серця.

Термін «остеоартрит» в іншому з варіантів відноситься до незапального дегенеративного захворювання суглобів, що виникає головним чином у літніх людей, яке характеризується дегенерацією суглобного хряща, гіпертрофією кісток і країв та змінами синовіальної оболонки. В інших варіантах воно супроводжується болем і ригідністю, особливо після тривалої активності.

Термін «діабет» в одному з варіантів відноситься до відносної або абсолютної відсутності інсуліну, що призводить до неконтрольованого метаболізму вуглеводів. Більшість пацієнтів мож-

на клінічно класифікувати як таких, що мають або інсулінозалежний цукровий діабет (IDDM або діабет типу I), або інсуліннезалежний цукровий діабет (NIDDM або діабет типу II).

Термін «підвищений кров'яний тиск» або «гіпертонія» відноситься в інших варіантах до високого кров'яного тиску, що часто виникає, понад 140 на 90 мм Hg. Хронічно підвищений кров'яний тиск може викликати зміни кровоносних судин у задній стінці ока, стовщення серцевого м'язу, ниркову недостатність і пошкодження головного мозку.

Термін «інсульт» в інших варіантах відноситься до пошкодження нервових клітин у головному мозку внаслідок недостатнього постачання крові, яке часто викликане розривом кровоносної судини або кров'яним згустком. В інших варіантах термін «хвороба серця» відноситься до порушення нормального функціонування та активності серця, у тому числі серцевої недостатності.

Крім того, нещодавно було виявлено, що андрогени залучені до комікування мезенхімних поліпотентних клітин на міогенну лінію та блокують диференціювання на адипогенну лінію [Singh et al., Endocrinology, 2003, Jul 24]. Відповідно, сполуки вибіркового модуляторів андрогенових рецепторів можуть бути використані у способах блокування адипогенезу та/або зміни диференціювання стовбурових клітин, які описані у цій публікації.

В іншому з варіантів цей винахід стосується способу стимуляції, підвищення або полегшення втрати маси у індивідуума, що має у своєму складі стадію введення індивідууму вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) за цим винаходом та/або його аналога, похідної, ізомеру, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, гідрату, N-оксиду, проліків, поліморфу, кристалу або будь-якої їх комбінації у кількості, ефективній для стимуляції, підвищення або полегшення втрати маси у індивідуума.

В іншому з варіантів цей винахід стосується способу зниження, придушення, інгібування або зменшення апетиту у індивідуума, який має у своєму складі стадію введення індивідууму вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) за цим винаходом та/або його аналогу, похідної, ізомеру, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, гідрату, N-оксиду, проліків, поліморфу, кристалу або будь-якої їх комбінації у кількості, ефективній для зниження, придушення, інгібування або зменшення апетиту у індивідуума.

В іншому з варіантів цей винахід стосується способу зміни будови тіла індивідуума, який має у своєму складі стадію введення індивідууму вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) за цим винаходом та/або його аналога, похідної, ізомеру, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, гідрату, N-оксиду, проліків, поліморфу, кристалу або будь-якої їх комбінації у кількості, ефективній для зміни будови тіла індивідуума. В одному з варіантів зміна будови тіла включає зміну нежирової маси тіла, маси індивідуума, яка не містить жиру, або їх комбінацій.

В іншому з варіантів цей винахід стосується способу зміни нежирової маси тіла або маси тіла, що не містить жиру, індивідуума, який має у своєму складі стадію введення індивідууму вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) за цим винаходом та/або його аналога, похідної, ізомеру, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, гідрату, N-оксиду, проліків, поліморфу, кристалу або будь-якої їх комбінації у кількості, ефективній для зміни нежирової маси тіла або маси тіла, що не містить жиру, індивідуума.

В іншому з варіантів цей винахід стосується способу перетворення жиру на м'яз, що не містить жиру, у індивідуума, який має у своєму складі стадію введення індивідууму вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) за цим винаходом та/або його аналога, похідної, ізомеру, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, гідрату, N-оксиду, проліків, поліморфу, кристалу або будь-якої їх комбінації у кількості, ефективній для перетворення жиру на м'яз, що не містить жиру, у індивідуума.

В іншому з варіантів цей винахід стосується способу лікування пов'язаного з ожирінням метаболічного розладу у індивідуума, що має у своєму складі стадію введення індивідууму вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) за цим винаходом та/або його аналога, похідної, ізомеру, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, гідрату, N-оксиду, проліків, поліморфу, кристалу або будь-якої їх комбінації у кількості, ефективній для лікування пов'язаного з ожирінням метаболічного розладу у індивідуума.

В іншому з варіантів цей винахід стосується способу профілактики, придушення, інгібування або зменшення пов'язаного з ожирінням метаболічного розладу у індивідуума, що має у своєму складі стадію введення індивідууму вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) за цим винаходом та/або його аналога, похідної, ізомеру, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, гідрату, N-оксиду, проліків, поліморфу, кристалу або будь-якої їх комбінації у кількості, ефективній для профілактики, придушення, інгібування або зменшення пов'язаного з ожирінням метаболічного розладу у індивідуума.

В одному з варіантів, пов'язаному з ожирінням, метаболічним розладом є гіпертонія. В іншому з варіантів розлад являє собою остеоартрит. В іншому з варіантів розладом є цукровий діабет типу II. В іншому з варіантів розладом є підвищений кров'яний тиск. В іншому з варіантів розладом є інсульт. В іншому з варіантів розладом є хвороба серця.

В іншому з варіантів цей винахід стосується способу зниження, придушення, інгібування або зменшення адипогенезу у індивідуума, що має у своєму складі стадію введення індивідууму вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) за цим винаходом та/або його аналога, похідної, ізомеру, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, гідрату, N-оксиду, проліків, поліморфу, кристалу або

будь-якої їх комбінації у кількості, ефективній для зниження, придушення, інгібування або зменшення адипогенезу у індивідуума.

В іншому з варіантів цей винахід стосується способу зміни диференціювання стовбурових клітин у індивідуума, що має у своєму складі стадію введення індивідууму вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) за цим винаходом та/або його аналога, похідної, ізомеру, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, гідрату, N-оксиду, проліків, поліморфу, кристалу або будь-якої їх комбінації у кількості, ефективній для зміни диференціювання стовбурових клітин у індивідуума.

В іншому з варіантів цей винахід стосується способу зміни рівня лептину у індивідуума, що має у своєму складі стадію введення індивідууму вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) за цим винаходом та/або його аналога, похідної, ізомеру, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, гідрату, N-оксиду, проліків, поліморфу, кристалу або будь-якої їх комбінації у кількості, ефективній для зміни рівня лептину у індивідуума. В одному з варіантів зміна рівня лептину полягає у зниженні рівня лептину у індивідуума.

В іншому з варіантів цей винахід стосується способу зниження, придушення, інгібування або зменшення рівня лептину у індивідуума, що має у своєму складі стадію введення індивідууму вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) за цим винаходом та/або його аналога, похідної, ізомеру, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, гідрату, N-оксиду, проліків, поліморфу, кристалу або будь-якої їх комбінації у кількості, ефективній для зниження, придушення, інгібування або зменшення рівня лептину у індивідуума.

В одному з варіантів SARM, який може бути використаний для: а) лікування, профілактики, придушення, інгібування або зниження ожиріння; б) стимуляції, збільшення або полегшення втрати маси; с) зниження, придушення, інгібування або зменшення апетиту; d) зміни будови тіла; e) зміни нежирової маси тіла або маси тіла, що не містить жиру; f) перетворення жиру на м'яз, що не містить жиру; g) лікування, профілактики, придушення, інгібування або зменшення пов'язаного з ожирінням метаболічного розладу, наприклад гіпертонії, остеоартриту, цукрового діабету типу II, підвищеного кров'яного тиску, інсульту або хвороби серця; h) зниження, придушення, інгібування або зменшення адипогенезу; i) зміни диференціювання стовбурових клітин; та/або j) зміни рівня лептину, є сполукою, представленою структурою формули (I), (II), (III) або (IV).

В одному з варіантів SARM за цим винаходом може бути використаний для лікування або зупинення прогресування або лікування симптомів діабету. В іншому з варіантів SARM за цим винаходом використовують для лікування захворювань, що є супутніми діабету. Вказані стани вміщують: гіпертонію, захворювання судин мозку, атеросклеротичне захворювання коронарної артерії, дегенерацію жовтої плями, діабетичну ретинопатію (хворобу очей) і сліпоту, катаракти, системне

запалення (яке характеризується підвищенням запальних маркерів, таких як швидкість седиментації еритроцитів або С-реактивний білок), урожені дефекти, пов'язаний з вагітністю діабет, перидекламписію та гіпертонію вагітних, хворобу нирок (ниркову недостатність, нирковий розлад і т.ін.), нервово захворювання (діабетичну невропатію), поверхневі та системні грибкові інфекції, застійну серцеву недостатність, подагру/гіперурикемію, ожиріння, гіпертригліцеридемію, гіперхолестеринемію, хворобу ожиріння печінки (неалкогольний стеатогепатит або NASH) і пов'язані з діабетом захворювання шкіри, такі як ліпоїдний діабетичний некробіоз (NLD), діабетичні пухирці (Bullosis diabeticorum), еруптивний ксантоматоз, цифровий склероз, дисемінована кільцеподібна гранулема та акантокератодермія.

В одному з варіантів цей винахід стосується способу: а) лікування, профілактики, придушення, інгібування атеросклерозу; б) лікування, профілактики, придушення, інгібування пошкодження печінки внаслідок жирових відкладень, що має у своєму складі стадію введення індивідууму вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) за цим винаходом та/або його аналога, похідної, ізомеру, метаболіту, фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичного продукту, гідрату, N-оксиду, проліків, поліморфу, кристалу або будь-якої їх комбінації або композиції, що їх містить, у кількості, ефективній для лікування, профілактики або інгібування атеросклерозу та пошкодження печінки внаслідок жирового відкладення.

В одному з варіантів SARM може бути використаний для: а) лікування, профілактики, придушення, інгібування або зменшення атеросклерозу; б) лікування, профілактики, придушення, інгібування пошкодження печінки внаслідок жирових відкладень.

В одному з варіантів атеросклероз відноситься до повільного, комплексного захворювання, яке може починатися з пошкодження найбільш глибокого шару артерії. В іншому з варіантів причини пошкодження стінки артерії можуть включати: а) підвищені рівні холестерину в крові; б) високий кров'яний тиск; с) тютюновий дим; d) діабет. В іншому з варіантів стан піддається лікуванню у курця, незважаючи на той факт, що тютюновий дим може сильно погіршувати стан при атеросклерозі та прискорювати його розвиток у коронарних артеріях, аорті та артеріях ніг. Подібним чином, в іншому з варіантів способи за цим винаходом можуть бути використані для лікування індивідуумів з раннім серцево-судинним захворюванням у родинному анамнезі, для яких підвищений ризик розвитку атеросклерозу.

В одному з варіантів пошкодження печінки внаслідок жирових відкладень відноситься до накопичення жиру в клітинах печінки з утворенням жирового гіпозу, що може бути пов'язано або може призводити до запалення печінки. Це може викликати рубцювання та затвердіння печінки. У тому разі, коли рубцювання стає великим, його називають цирозом. В іншому з варіантів жир накопичується в печінці у вигляді ожиріння. В іншому з варіантів жировий гіпоз також пов'язаний з цукровим діабетом, високим вмістом тригліцеридів у

крові та надлишковим споживанням алкоголю. В іншому з варіантів жировий гіпотоз може зустрічатися у випадку деяких хвороб, таких як туберкульоз і недостатнє харчування, шунтування тонкої кишки у разі ожиріння, надлишок вітаміну А в організмі або застосування деяких лікарських засобів, таких як вальпроєва кислота (торгові назви: депакен/депакот) і кортикостероїди (кортизон, преднізон). Іноді жирова печінка зустрічається як ускладнення вагітності.

В одному з варіантів способи використання для лікування індивідуума являють собою способи, в яких індивідуумом є людина, і в іншому з варіантів коли індивідуумом є чоловік, або в іншому з варіантів коли індивідуумом є жінка.

В іншому з варіантів цей винахід стосується використання SARM за цим винаходом або композиції, що його містить, для стимуляції або придушення сперматогенезу у чоловіків. Деякі SARM за цим винаходом поряд з іншим виявляють андрогенну активність, яка у свою чергу стимулює сперматогенез. В інших варіантах SARM за цим винаходом виявляють антагоністичну активність у статевих залозах індивідуума, яка у свою чергу може придушувати сперматогенез. Тому в одному з варіантів SARM можуть бути використані як контрацептив.

Зрозуміло, що будь-які використання SARM за цим винаходом, включаючи, поряд з іншим використанням, використання відносно захворювань або станів, які стосуються м'язової, жирової тканини, тканини серця, печінки, статевої залози або кісткової тканини, при яких введення сполук SARM за цим винаходом або композиції, що їх містить, змінює перебіг таких захворювань або станів сприятливим чином для індивідуума, розглядають як частину цього винаходу.

Подальші приклади наведені для того, щоб більш повно проілюструвати кращі варіанти винаходу. Але їх жодним чином не слід розглядати як такі, що обмежують широкий обсяг винаходу.

Приклади

Приклад 1:

Вплив сполуки III вибіркового модулятора андрогенових рецепторів (SARM) на диференціювання клітин-попередників на остеобласти та остеокласти

Матеріали і способи:

Хімічні речовини

Сполуку III, ТНТ і РТН готували у концентраціях у діапазоні від 1нМ до 1мкМ.

Тварини

Чотиримісячних самок пацюків умертвляли етаназією і у тварин вирізали стегнові кістки. Стегнові кістки очищували від усіх м'язів і сполучних тканин і зберігали на льоді у мінімальному поживному середовищі (MEM) з пеніциліном, стрептоміцином і фунгізоном аж до культивування клітин.

Культивування клітин кісткового мозку

Всі речовини для культивування клітин одержували від Invitrogen (Carlsbad, CA). Стегнові кістки спочатку промивали у 70% етанолі і три рази промивали по 5мл щоразу пеніциліном і стрептоміцином. Обидва кінці стегнових кісток обрубали і клітини кісткового мозку вимивали 15мл MEM з пеніциліном, стрептоміцином і фунгізоном у коніч-

ну пробірку об'ємом 50мл і зберігали на льоді. Таку саму процедуру здійснювали з усіма стегновими кістками. Клітини кісткового мозку об'єднували, центрифугували при 1000об./хв. впродовж 5хв. у клінічній центрифугі. Клітини ресуспендували з MEM без фенолового червоного з додаванням 10% очищеної на вугіллі сироватки, пеніциліну, стрептоміцину та фунгізону. Клітини розтирали, пропускаючи крізь голку калібру 22, підраховували під мікроскопом і висіювали по 1,5 мільйона клітин на лунку у 6-лункову чашку у MEM без фенолового червоного з додаванням 15% очищеної на вугіллі сироватки, пеніциліну, стрептоміцину, 300нг/мл фунгізону, 0,28мМ аскорбінової кислоти і 10мМ β -глицерофосфату для диференціювання у лінію фібробластів/остеобластів, і по 2,5 мільйона клітин на лунку у 24-лунковий планшет у MEM без фенолового червоного з додаванням 10% очищеної на вугіллі сироватки, пеніциліну, стрептоміцину і 300нг/мл фунгізону для диференціювання у лінію остеокластів. Середовище заміняли на 2-й день і клітини обробляли вказаним гормоном. Культивування остеокластів здійснювали у присутності 50нг ліганду RANK і 10нг GM-CSF, щоб індукувати остеокластогенез. Середовище повністю міняли кожні три дні у разі культур остеокластів. У разі культивування фібробластів половину культурального середовища заміняли кожні три дні, щоб видалити фактори росту, секретовані клітинами.

Фарбування клітин

До кінця 12 дня клітини фіксували у 10% забуференому формаліні у разі культивованих фібробластів і у 4% формальдегіді в PBS у разі культур остеокластів. Фібробласти фарбували відносно активності лужної фосфатази та вимірювали OD при 405нм, використовуючи спектрофотометр, як описано раніше. Остеокласти фарбували відносно активності резистентної до тартрату кислоти фосфатази (TRAP) і клітини, що мають 2 або більше ядер, підраховували під мікроскопом та одержані результати відкладали на графіку, як описано раніше.

Результати

SARM є сильними індукторами диференціювання клітин кісткового мозку у лінію остеобластів і остеокластів

Андрогени мають анаболічний вплив на кістки, і відсутність андрогенів у таких умовах, як андрогенна деприваційна терапія при раку простати та у похилому віці, чітко показала користь андрогенів як гормону, що захищає кістки. Однак застосування ектопічного андрогену обмежене внаслідок його побічних ефектів, а також внаслідок ризику перетворення андрогенів на естрогени.

Щоб визначити, чи можуть SARM бути терапевтичними засобами, уникаючи при цьому вказаних побічних ефектів, оцінювали різні вибіркові модулятори андрогенових рецепторів (SARM) відносно їх здатності мати захисну дію на кістки з невеликими побічними ефектами, які спостерігаються у разі вихідного гормону. Ефективність дигідротестостерону (DHT) і паратиреоїдного гормону (PTH) порівнювали із SARM, сполукою III, відносно їх здатності диференціювати первинні клітини кісткового мозку пацюків у лінію остеобластів і остеокластів (Fig.1 і 2). Клітини кісткового мозку пацюків

культивували у присутності або відсутності вказаних вище гормонів впродовж 12 днів у культуральному середовищі та оцінювали відносно їх диференціювання у лінію остеобластів або остеокластів.

І DHT, і сполука ІІІ збільшували диференціювання первинних клітин кісткового мозку у лінію остеобластів, яку вимірювали за активністю лужної фосфатази (ALP) клітин (Фіг.1). У концентрації 1М DHT і SARM індукували активність ALP порівнюваною мірою, тоді як при більш низьких концентраціях 100нМ і 10нМ сполука ІІІ показувала більш високу індукцію, ніж DHT. PTH, інший анаболічний відносно кісток гормон, індукував фарбування ALP лише при більш високій концентрації, але не індукував при більш низьких концентраціях.

На Фіг.2 показано явне збільшення кількості TRAP-позитивних багатоядерних остеокластів у разі інкубації клітин у присутності ліганду RANK і GM-CSF. Обробка клітин DHT або SARM значно інгібувала індуковану лігандом RANK і GM-CSF проліферацію TRAP-позитивних багатоядерних остеокластів. PTH інгібував індукцію при більш високих концентраціях, однак при більш низьких концентраціях PTH збільшував кількість TRAP-позитивних остеокластів. Естрадіол інгібував остеокластогенез при всіх оцінюваних дозах.

Приклад 2:

Вплив SARM на кістки окремо та у комбінації із засобом проти резорбції, алендронатом

Матеріали і способи:

Шістдесят незайманих самок інтактних пацюків Sprague-Dawley одержували з лабораторії Charles River (Wilmington, MA) і досягали віку 23 тижнів. Тварин утримували по 2-3 у клітці та акліматизували до 12-годинного циклу світло/темрява. Корм (7012C LM-485 стерилізований корм для мишей/пацюків, Harlan Telclad, Madison, WI) і воду надавали за бажанням. Комітет з контролю за утриманням і використанням лабораторних тварин університету Тенесі перевірив та схвалив протокол із використання тварин у цьому дослідженні.

Хібні операції або оварієктомію здійснювали у 0 день. До дослідження включали такі шість груп обробки: (1) інтактні+наповнювач, (2) інтактні+сполука ІІІ, (3) OVX+наповнювач, (4) OVX+сполука ІІІ, (5) OVX+алендронат, (6) OVX+алендронат+сполука ІІІ. Дози (200мкл) вводили щоденно крізь пероральні зонди у наповнювачі ДМСО:ПЕГ300 (10:90), починаючи у 1 день. Тварин умертвляли на 45 день дослідження. Вилучали стегнові кістки, очищували від м'яких тканин і зберігали у змоченій фізіологічним розчином марлі при -20°C аж до аналізу. Дев'ять тварин загинули у перебігу дослідження. Вказані смертельні наслідки приписували до післяопераційних ускладнень, що виникають у результаті оварієктомії, і технічних помилок під час перорального введення доз (тобто розчин з дозою надходив у легені). Групи дозування перелічені у таблиці 1.

Таблиця 1

Групи обробки

Група	Стан статевих залоз	Обробка	Доза	Тварини/група
1	Інтактні	Наповнювач	Не аналізували	9
2	Інтактні	Сполука ІІІ	3мг/доба	9
3	OVX	Наповнювач	Не аналізували	7
4	OVX	Сполука ІІІ	3мг/сутки	8
5	OVX	Алендронат	1мг/доба	10
6	OVX	Алендронат	+1мг/доба+3	
		Наповнювач ІІІ	мг/доба	8

Ліві стегнові кістки відсилали до SkeleTech Inc. (Bothell, WA) для аналізу біомеханічної міцності (згин у трьох точках) та аналізу pQCT. Для аналізу pQCT використовували Stratec XCT RM і супутню комп'ютерну програму (Stratec Medizintechnik GmbH, Pforzheim, Germany, версія 5.40 C). Стегнову кістку аналізували у двох ділянках: середині діафізу і дистальній ділянці. Аналіз середини діафізу здійснювали у ділянці, що відповідає 50% довжини стегнової кістки. Дистальний аналіз здійснювали у ділянці, що відповідає 20% довжини стегнової кістки, починаючи з дистального кінця. Для аналізу використовували один зріз товщиною 0,5мм, зроблений перпендикулярно довгій осі стегнової кістки. Загальний мінеральний вміст кістки, загальну площу кістки, загальну мінеральну щільність кістки, мінеральний вміст кортикальної кістки, площу кортикальної кістки, мінеральну щільність кортикальної кістки, товщину кортикальної кістки, надкістковий периметр (окружність) і внутрішньо кістковий периметр визначали у середині діафізу

стегнової кістки. У дистальному відділі стегнової кістки визначали загальний мінеральний вміст кістки, загальну площу кістки, загальну мінеральну щільність кістки, мінеральний вміст трабекулярної кістки, площу трабекулярної кістки і мінеральну щільність трабекулярної кістки. Після аналізу pQCT визначали міцність стегнової кістки у тесті з вигином у трьох точках. Переднє-задній діаметр (APD) (одиниці: мм) у середній точці діафізу стегнової кістки вимірювали за допомогою електронного кронциркуля. Стегнову кістку клали на нижні опори затискача для вигинів у трьох точках, при цьому передня сторона стегнової кістки була повернута вниз в апараті для механічного тестування Instron (Instron 4465 модифікована на 5500) (Canton, MA). Встановлювали довжину (L) між нижніми опорами, що дорівнює 14мм. Пристрій для верхнього навантаження суміщали з центром діафізу стегнової кістки. Навантаження прикладали при постійній швидкості переміщення 6мм/хв. аж до перелому стегнової кістки. Апарат для механіч-

ного тестування безпосередньо вимірював максимальне навантаження (F_u) (одиниці: Н), жорсткість (S) (одиниці: Н/мм) і поглинену енергію (W) (одиниці: мДж). Осьовий момент інерції площі (I) (одиниці: мм^4) розраховували із використанням комп'ютерної програми у перебігу аналізу pQCT середини діафізу стегнової кістки. Механічну напругу (σ) (одиниці: Н/мм²), модуль пружності (E) (одиниці: МПа) і міцність (T) (одиниці: мДж/м³) розраховували за такими формулами: механічна напруга: $\sigma = (F_u \cdot L \cdot (a/2)) / (4 \cdot I)$; модуль пружності: $E = 8 \cdot L^3 / (48 \cdot I)$; міцність: $T = 3 \cdot W \cdot (APD/2)^2 / (L \cdot I)$.

Статистичний аналіз здійснювали з Т-критерієм Стюдента. Значення P менше 0,05 вважали статистично значимими розходженнями.

Результати:

Максимальне навантаження стегнової кістки визначали за допомогою вигину стегнової кістки у 3 точках. Результати показані на Фіг.3. Не спостерігали розходжень між контрольними групами інтактних тварин у разі наповнювача (210 Н) і OVX-тварин у разі наповнювача (212 Н). Автори спостерігали у групах, оброблених сполукою III, тенденцію до збільшення максимального навантаження до 224 і 233 ньютонів у групах інтактних тварин і OVX відповідно. Групи, оброблені алендронатом (213 Н) і алендронатом+сполукою III (207 Н), не відрізнялися від контролів.

Мінеральну щільність трабекулярної кістки аналізували у pQCT в дистальному відділі стегнової кістки. Результати показані на Фіг.4. Автори спостерігали значну втрату трабекулярної кістки після OVX. Щільність трабекулярної кістки зменшувалась з 379 до 215 мг/мм^3 у контрольних групах інтактних тварин і OVX, оброблених наповнювачем, відповідно. У інтактних тварин, оброблених сполукою III, автори спостерігали невелике збільшення щільності трабекулярної кістки до 398 мг/мм^3 . У OVX-тварин, оброблених сполукою III, автори спостерігали значне збільшення порівняно з контрольною групою OVX з наповнювачем до 406 мг/мм^3 . Алендронат збільшував щільність трабекулярної кістки до 480 мг/мм^3 . Комбінована терапія алендронатом і сполукою III давала адитивні ефекти, збільшуючи щільність трабекулярної кістки до 552 мг/мм^3 .

Приклад 3:

Андрогенна та анаболічна активність у інтактних і ORX-пацюків

Матеріали і способи:

Самців пацюків Sprague-Dawley вагою приблизно 200г купували у Harlan Byproducts for Science (Indianapolis, IN). Тварин утримували в умовах циклу 12год. світло/темрява з доступом до корму (7012C LM-485 стерилізований корм для мишей/пацюків, Harlan Teklad, Madison, WI) і води за бажанням. Протокол із використання тварин був перевірений і схвалений комітетом з контролю за утриманням і використанням лабораторних тварин університету Тенесі. Оцінювали анаболічну та андрогенну активність сполуки III у інтактних тварин, а також оцінювали ефект дози у тварин з гострою орхідектомією (ORX). Також аналізували відновлювальну дію сполуки III у хронічно (9 днів) ORX-пацюків.

Сполуку зважували і розчиняли у 10% ДМСО (Fisher), розрідженому ПЕГ 300 (Acros Organics, NJ), для приготування відповідних дозованих концентрацій. Тварин утримували в групах по 2-3 тварин в клітці. Інтактних і ORX-тварин випадковим чином розподіляли в одну з семи груп, що складаються з 4-5 тварин у кожній групі. Контрольним групам (інтактні та ORX) щоденно вводили наповнювач. Сполуку III вводили крізь пероральний зонд у дозах 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 і 1 мг/доба тварин обох груп - інтактним і ORX.

Кастрованих тварин (у перший день дослідження) випадковим чином розподіляли на групи дозування (4-5 тварин/група) 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 і 1 мг/доба для оцінювання залежності дозавідповідь. Введення доз починали через дев'ять днів після ORX і вводили щоденно крізь пероральний зонд впродовж чотирнадцяти днів. Тварин умертвляли при анестезії (кетамін/ксилазин, 87:13 мг/кг) після 14-денної схеми дозування і реєстрували маси тіла. Крім того, вилучали вентральну простату, сім'яні пухирці і м'яз levator ani, окремо зважували, нормалізували відносно маси тіла і виражали у вигляді процента від інтактного контролю. Т-критерій Стюдента використовували для порівняння окремих груп дозування з інтактною контрольною групою. Значимість визначали апіорі у вигляді значення $P < 0,05$. Як міру андрогенної активності оцінювали маси вентральної простати і сім'яних пухирців, тоді як масу м'язу levator ani оцінювали як міру анаболічної активності. Кров збирали з черевинної аорти, центрифугували і сироватку заморожували при -80°C до визначення рівнів гормону в сироватці. Концентрації лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) у сироватці визначали у University of Virginia Center for Research in Reproduction Ligand Assay and Analysis Core (NICHD (SCCPRR) грант U54-HD28934).

Результати:

Маси простати після обробки сполукою III складали $111\% \pm 21\%$, $88\% \pm 15\%$, $77\% \pm 17\%$, $71\% \pm 16\%$, $71\% \pm 10\%$ і $87\% \pm 13\%$ від інтактних контролів після доз 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 і 1 мг/доба відповідно (Фіг.5). Подібним чином маси сім'яних пухирців знижувались до $94\% \pm 9\%$, $77\% \pm 11\%$, $80\% \pm 9\%$, $73\% \pm 12\%$, $77\% \pm 10\%$ і $88\% \pm 14\%$ від інтактних контролів після доз 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 і 1 мг/доба відповідно. Однак спостерігали значне збільшення маси м'язу levator ani у тварин з імітацією в усіх групах дозування порівняно з інтактними контролями. Маси м'язу levator ani складали $120\% \pm 12\%$, $116\% \pm 7\%$, $128\% \pm 7\%$, $134\% \pm 7\%$, $125\% \pm 9\%$ і $146\% \pm 17\%$ від інтактних контролів у групах дозування 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 і 1,0 мг/доба відповідно. Результати представлені графічно на Фіг.5.

Сполука III частково підтримувала масу простати після орхідектомії. Маса простати в оброблених наповнювачем ORX-контролях знижувалась до $5\% \pm 1\%$ від інтактних контролів. У дозах 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 і 1,0 мг/доба сполука III підтримувала масу простати на рівні $8\% \pm 2\%$, $20\% \pm 5\%$, $51\% \pm 19\%$, $56\% \pm 9\%$, $80\% \pm 28\%$ і $74 \pm 12,5\%$ від інтактних контролів відповідно. У кастрованих контрольних тварин маса сім'яних пухирців знижувалась

до $13\% \pm 2\%$ від інтактних контролів. Сполука III частково зберігала масу сім'яних пухирців у ORX-тварин. Маса сім'яних пухирців від оброблених лікарським засобом тварин складала $12\% \pm 4\%$, $17\% \pm 5\%$, $35\% \pm 10\%$, $61\% \pm 15\%$, $70\% \pm 14\%$ і $80\% \pm 6\%$ від інтактних контролів після доз 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 і 1,0 мг/доба відповідно. У контрольних ORX-тварин маса м'язу levator ani знижувалась до $55\% \pm 7\%$ від інтактних контролів. Автори спостерігали анаболічну дію у м'язі levator ani тварин, оброблених сполукою III. Сполука III повністю зберігала масу м'язу levator ani в дозах $>0,1$ мг/доба. Дози $>0,1$ мг/доба приводили до значного збільшення маси levator ani порівняно з масою levator ani у інтактних контролів. Маса м'язу levator ani у вигляді проценту від інтактних контролів складала $59\% \pm 6\%$, $85\% \pm 9\%$, $112\% \pm 10\%$, $122\% \pm 16\%$, $127\% \pm 12\%$ і $129,66 \pm 2\%$ для груп дозування 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 і 1,0 мг/доба відповідно. Результати графічно представлені на Фіг.6. Значення E_{\max} і ED_{50} визначені в кожній тканині

аналізом нелінійної регресії у WinNonlin® і представлені на Фіг.7. Значення E_{\max} складала $83\% \pm 25\%$, $85\% \pm 11\%$ і $131\% \pm 2\%$ для простати, сім'яних пухирців і levator ani відповідно. ED_{50} у простаті, сім'яних пухирцях і levator ani складала $0,09 \pm 0,07$, $0,17 \pm 0,05$ і $0,02 \pm 0,01$ мг/доба відповідно.

Аналіз гормонів сироватки

ЛГ і ФСГ сироватки для тварин представлені у таблиці 1. Рівень ЛГ знижувався залежним від дози чином як у інтактних, так і у кастрованих тварин. Після доз $>0,1$ мг/доба рівні ЛГ були нижче за межу кількісного визначення ($0,07$ нг/мл). Доза $0,1$ мг/доба у ORX-тварин знову повертала рівні ЛГ до рівнів, які спостерігали у інтактних контролів. Подібні ефекти спостерігали у разі ФСГ. У інтактних тварин значне зниження рівнів ФСГ спостерігали при дозах 0,75 і 1 мг/доба. У ORX-тварин спостерігали залежне від дози зниження рівнів ФСГ. Дози сполуки III $>0,1$ мг/доба у ORX-тварин повертали рівні ФСГ до рівнів у інтактних контролів.

Таблиця 1

Рівні ЛГ і ФСГ в сироватці тварин в Arm 1 і Arm 2

Сполука III (мг/доба)	Лютеїнізувальний гормон		Фолікулостимулювальний гормон	
	Інтактні (нг/мл)	ORX (нг/мл)	Інтактні (нг/мл)	ORX (нг/мл)
Носій	$0,281 \pm 0,126^b$	$9,66 \pm 1,13^a$	$6,40 \pm 1,58^b$	$43,45 \pm 4,97^a$
0,01	$0,195 \pm 0,106^b$	$8,45 \pm 2,44^a$	$5,81 \pm 0,31^b$	$36,23 \pm 7,75^a$
0,03	$0,176 \pm 0,092^b$	$4,71 \pm 1,72^{a,b}$	$5,74 \pm 0,78^b$	$40,15 \pm 3,33^a$
0,1	$0,177 \pm 0,058^b$	$0,778 \pm 0,479^b$	$6,60 \pm 1,06^b$	$20,69 \pm 3,52^{a,b}$
0,3	<LOQ	<LOQ	$5,32 \pm 1,80^b$	$8,73 \pm 2,25^b$
0,75	<LOQ	<LOQ	$4,30 \pm 0,62^{a,b}$	$7,19 \pm 1,11^b$
1	<LOQ	<LOQ	$4,38 \pm 0,42^{a,b}$	$6,33 \pm 0,70^b$

^a $P < 0,05$ порівняно до інтактних контролів

^b $P < 0,05$ порівняно до ORX-контролів

Андрогенна та анаболічна активність після уповільненого введення доз Сполука III частково відновлювала як масу простати, так і масу сім'яних пухирців у ORX-тварин. Маса простати відновлювалась до $9\% \pm 3\%$, $11\% \pm 3\%$, $23\% \pm 5\%$, $50\% \pm 13\%$, $62\% \pm 12\%$ і $71\% \pm 5\%$, тоді як сім'яні пухирці відновлювались до $7\% \pm 1\%$, $9\% \pm 1\%$, $23\% \pm 8\%$, $49\% \pm 5\%$, $67\% \pm 12\%$ і $67\% \pm 11\%$ від інтактних контролів для груп дозування 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 і 1,0 мг/доба відповідно. Сполука III повністю відновлювала масу м'язу levator ani у дозах $>0,1$ мг/доба. Маса м'язу levator ani відновлювалась до $56\% \pm 7\%$, $82\% \pm 9\%$, $103\% \pm 11\%$, $113\% \pm 11\%$, $121\% \pm 7\%$ і $120\% \pm 7\%$, що відповідало дозам 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 і 1,0 мг/доба відповідно. Результати представлені графічно на Фіг.8. Значення E_{\max} і ED_{50} визначені в кожній тканині аналізом нелінійної регресії у WinNonlin® і представлені на Фіг.9. Значення E_{\max} складала $75\% \pm 8\%$, $73\% \pm 3\%$ і $126\% \pm 4\%$ для простати, сім'яних пухирців і levator ani відповідно. ED_{50} у простаті, сім'яних пухирцях і levator ani складала $0,22 \pm 0,05$, $0,21 \pm 0,02$ і $0,13 \pm 0,01$ мг/доба відповідно.

Приклад 4:

Фармакокінетична характеристика нового перорального анаболічного SARM, сполуки III:

Перший аналіз на здорових добровольцях чоловіках

Матеріали і способи

У групах, що складалися максимально з 12 здорових добровольців чоловіків, вводили дози у кожному разі на певному рівні (9 активної сполуки, 3 плацебо) у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні. Набирали вісім груп (у віці 18-45 років), і кожна група одержувала одну однократну пероральну дозу, що відповідає або 1, 3, 10, 30 або 100 мг сполуки III (або плацебо у рівному об'ємі ПЕГ 300) у розчині, або 3 або 30 мг в експериментальних капсулах. Досліджували вплив мікронізації (тобто зменшення розміру часток) на фармакокінетику сполуки III у твердій пероральній дозованій формі 30 мг. Зразки для фармакокінетичного оцінювання вихідного лікарського засобу брали аж до 72 годин після введення дози.

Результати

Дози сполуки III в основаних на ПЕГ300 розчинах, що складала 1, 3, 10, 30 і 100 мг, швидко усмоктувались зі шлунково-кишкового тракту. Всі рівні доз давали концентрації сполуки III у плазмі, які були кількісно вимірювані аж до останньої ча-

сової точки збору (72 години) (Фіг.10-12). Вплив (C_{\max} і AUC) сполуки III зростав зі збільшенням дози і був лінійним для розчинів у діапазоні доз від 1 до 100мг. T_{\max} сягали від 0,8 до 2,3 години (медіанне значення=1,0час) у разі сполуки III у розчині і від 3,2 до 3,9 годин після твердих пероральних препаратів (Фіг.13 і 14). Час напівжиття на кінцевій стадії елімінації був у діапазоні від 19 до 22 годин (медіанне значення=20 годин) для розчинів 1-100мг і капсул, що містять 3мг, і збільшувався при використанні 30мг-капсул до 27 і 31 годин у разі мікронізованих і немікронізованих капсул, хоча і не значно ($p>0,1$). Кліренс при пероральному введенні був зворотно пропорційним часу напівжиття, при цьому немікронізована капсула, що містить 30мг, мала найбільш тривалий час напівжиття і найнижчий кліренс порівняно з іншими дозваними формами і кількостями. Немікронізована капсула, що містить 3мг, і розчин мали однакову біодоступність, але при більш високій дозі (30мг) мікронізація поліпшувала пероральну біодоступність ($p<0,05$) (Фіг.12). Як свідче постійний другий пік впродовж фази елімінації лікарського засобу, можливо, що enteroпечінкова рециркуляція через гепатобіліарну систему відіграє роль у перерозподілі вихідного лікарського засобу.

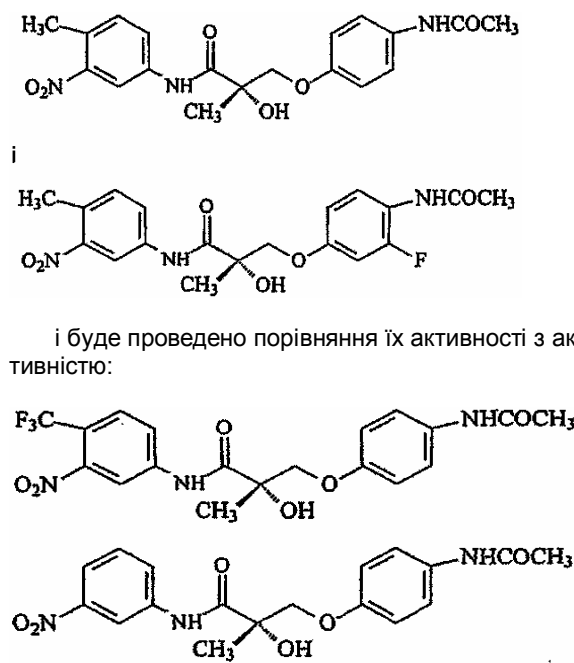
Приклад 5

Анаболічна та андрогенна активність SARM

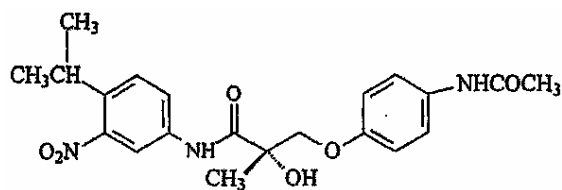
Матеріали

SARM синтезували по суті згідно зі способами, які описані у публікації заявки на видачу патенту США номер 2004/0014975 A1. Осмотичні насоси Alzet (модель 2002) купували у Alza Corp. (Palo Alto, CA).

Тестовані SARM будуть містити такі сполуки:



i буде проведено порівняння їх активності з активністю:



Дизайн дослідження. Нестатевозрілих самців пацюків Sprague-Dawley масою 90-100г випадковим чином розподіляли на групи принаймні по 5 тварин на групу. За один день до початку лікування лікарським засобом тварин окремо вилучали з клітки, зважували та анестезували внутрішньо-очеревинною дозою кетаміну/ксилазіну (87/13мг/кг; приблизно 1мл на кг). При анестезії належним чином (тобто при відсутності реакції на защемлення пальця) вуха тварин маркували з метою ідентифікації. Потім тварин клали на стерильну прокладку і очеревинну порожнину та мошонку тварин промивали бетадином і 70% спиртом. Сім'яники вилучали через розріз мошонки по середній лінії за допомогою стерильної нитки, яку використовують для перев'язування тканини над сім'яниками перед хірургічним видаленням кожного сім'яника. Місце операційної рани закривали стерильними сталевими затискачами для ран і місце очищували бетадином. Тваринам давали можливість отямитися на стерильній підкладці (аж до того, як вони могли стояти) і потім повертали у їхню клітку.

Через двадцять чотири години тварин повторно анестезували кетаміном/ксилазіном і осмотичний насос (насоси) Alzet (модель 2002), що містять сполуку SARM, клали підшкірно у ділянку лопатки. Осмотичні насоси містили відповідний засіб лікування (як описано у прикладі 3), розчинений у поліетиленгліколі 300 (ПЕГ300). Осмотичні насоси заповнювали відповідним розчином за день до імплантації. За тваринами спостерігали щоденно відносно ознак гострої токсичності обробки лікарським засобом (наприклад, летаргії, грубої шерсті).

Через 14 днів обробки лікарським засобом пацюків анестезували кетаміном/ксилазіном. Тварин умиротворяли знекровлюванням при анестезії. Зразок крові збирали венепункцією очеревинної аорти і передавали для повного аналізу клітин крові. Частину крові клали в окрему пробірку, центрифугували при 12000g впродовж 1 хвилини і шар плазми вилучали та заморожували при -20°C . Вентральні простати, сім'яні пухирці, м'яз levator ani, печінку, нирки, селезінку, легені та серце вилучали, очищували від сторонньої тканини, зважували та клали у флакони, що містять 10% нейтральний забуферений формалін. Законсервовані тканини піддавали гістопатологічному аналізу.

Для аналізу даних маси всіх органів нормалізували відносно маси тіла та аналізували відносно будь-якого статистично значимого розходження однофакторним аналізом ANOVA. Маса простати і сім'яного пухирця використовували як показники для оцінювання андрогенної активності, а масу м'язу levator ani використовували для оцінювання анаболічної активності.

Пропіонат тестостерону (TP) у зростаючих дозах використовували як позитивний контроль ана-

болічної та андрогенної дії. Таким чином, ефекти конкретних сполук можна порівняти з ефектом ТР.

Припускають, що маси простати, сім'яного пухирця та м'язу levator ani у кастрованих, оброблених наповнювачем пацюків істотно знижуються внаслідок видалення продукції ендогенного андрогену. Припускають, що екзогенне введення пропіонату тестостерону, андрогенного та анаболічного стероїду збільшує маси простати, сім'яного пухирця та м'язу levator ani у кастрованих пацюків залежним від дози чином. Буде проведено порівнювальне оцінювання SARM відносно їх впливу на маси простати, сім'яного пухирця та м'язу levator ani у кастрованих тварин. Сполуки, що виявляють більш низьку ефективність і власну активність у збільшенні маси простати і сім'яного пухирця, але більш високу ефективність і власну активність у збільшенні маси м'язу levator ani, вважатимуться слабо андрогенними, але анаболічними, і являтимуть собою сполуки, які можуть бути використані, наприклад, у терапії раку простати або лікуванні побічних ефектів, пов'язаних із сучасними способами терапії раку простати, такими як, наприклад, андрогенна деприваційна терапія.

Приклад 6

Зниження рівнів холестерину при дії SARM

Матеріали і способи

Сто пацюків Sprague Dawley (50 самців і 50 самок) ділили на п'ять груп (n=10 представників однієї статі на групу), які являли собою групу обробки лише наповнювачем (ПЕГ300:40% Cavasol® (75/25 (об./об.))) і чотири групи дозування сполуки III. Тваринам вводили сполуку III раз на добу за допомогою перорального зонду згідно з їх найостаннішою масою у дозах 0, 3, 10, 30 або 100мг/кг. Впродовж періоду дослідження пацюки мали доступ до води та стандартного лабораторного корму для пацюків Harlan Teklad за бажанням. Через 28 днів, що йдуть один за одним, дозування тварин піддавали голодуванню впродовж ночі, збира-

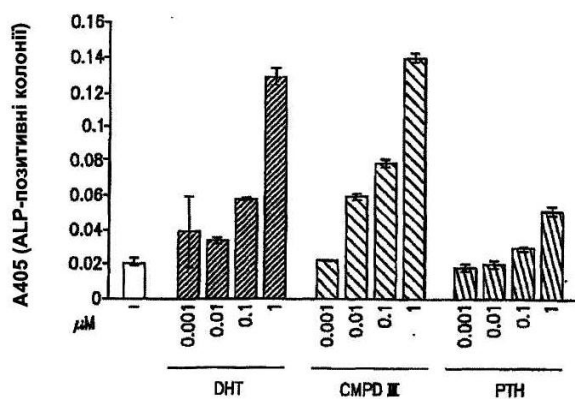
ли зразки крові та обробляли для одержання сироватки. Рівні загального холестерину в сироватці визначали із використанням автоматизованого лабораторного способу аналізу.

Результати

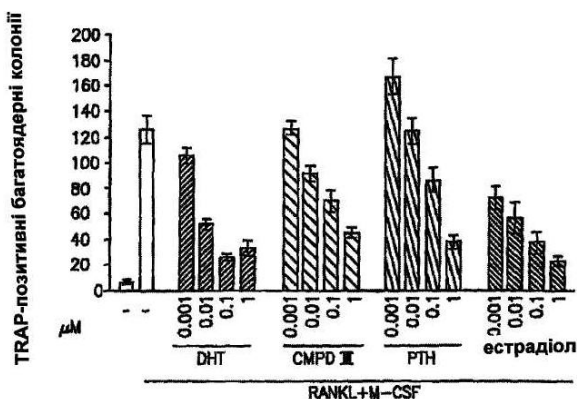
Самці та самки пацюків у групі, обробленій лише наповнювачем (0мг/кг), мали значення загального холестерину у сироватці $92 \pm 13,5$ і 102 ± 13 мг/дл відповідно. Вважають, що вказані значення знаходяться у нормальному діапазоні, історично одержаному для дослідницької лабораторії. Добові пероральні дози сполуки III, що дорівнюють або є вищими за 3мг/кг, викликали значиме зниження рівнів загального холестерину як у самців, так і у самок пацюків. У разі 3мг/кг порівняно з контрольними тваринами, обробленими наповнювачем, відзначали приблизно 30% зниження сумарного холестерину, при цьому самці та самки мали значення $63 \pm 17,4$ і $74 \pm 14,2$ мг/дл відповідно. Хоча небагато більш високий ефект відзначали в групі з найбільш високою дозою (100мг/кг на добу), загалом не спостерігали залежного від дози взаємозв'язку при зниженні рівнів загального холестерину у пацюків Sprague Dawley. Результати представлені графічно на Фіг.15.

Буде проведено оцінювання ефекту SARM відносно викликання гострої токсичності, який вимірювали за допомогою діагностичних гематологічних тестів і візуального спостереження за тваринами, що одержують обробку, а також відносно придушення лютеїнізуючого гормону (ЛГ) або фолікулоstimулювального гормону (ФСГ), як описано у прикладі 4 вище.

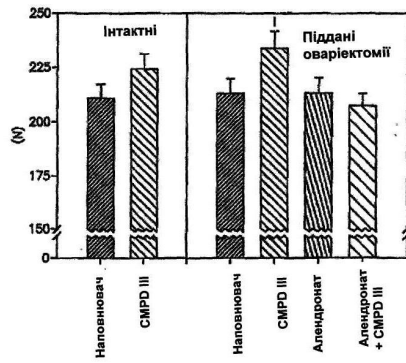
Хоча деякі відмітні ознаки винаходу проілюстровані та описані у цій публікації, багато модифікацій, заміни, зміни та еквіваленти тепер можуть бути здійснені спеціалістами у цій галузі. Тому має бути зрозумілим, що додана формула винаходу охоплює всі такі модифікації та зміни, які складають справжню суть цього винаходу.



ФІГ. 1

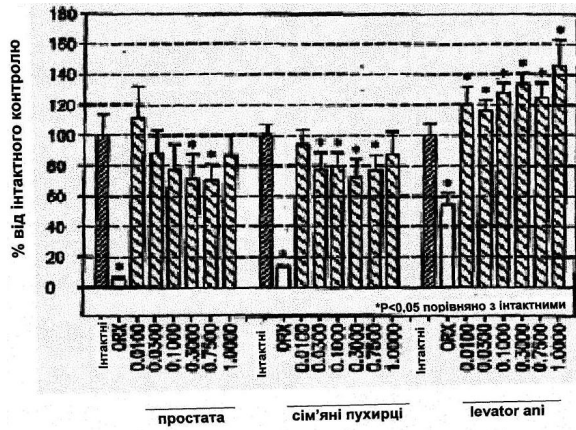


ФІГ. 2

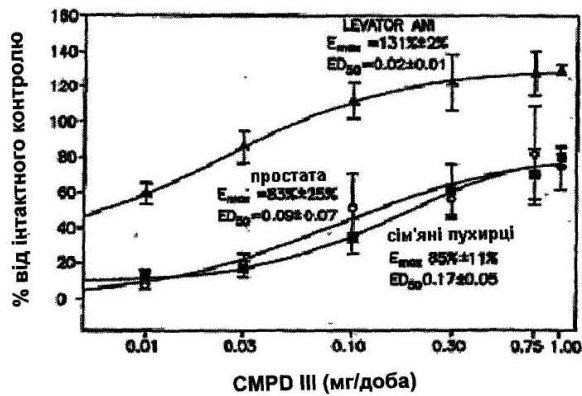


* $P < 0,05$ порівняно з інтактними контролями, обробленими наповнювачами

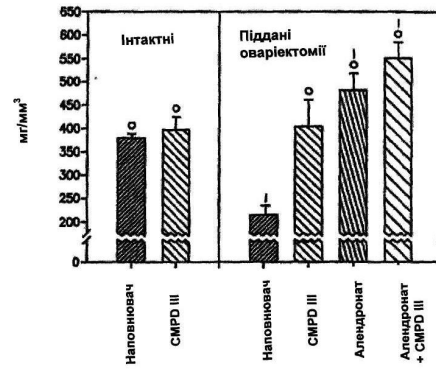
ФІГ. 3



ФІГ. 5

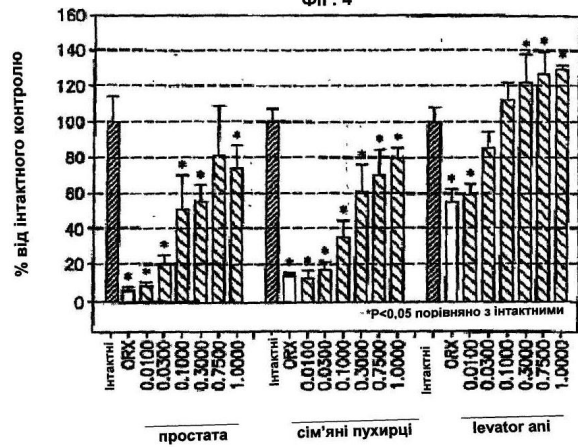


ФІГ. 7

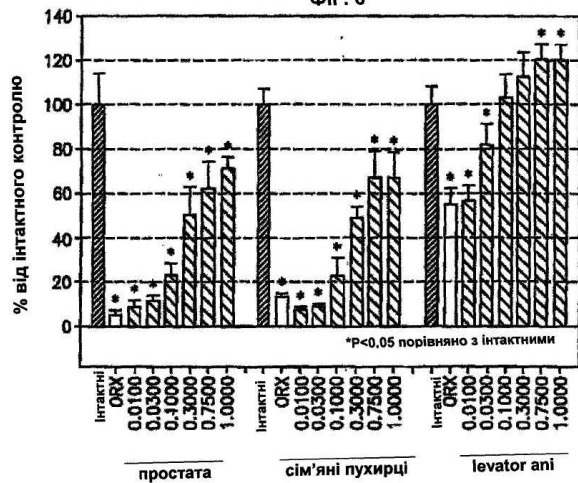


* $P < 0,05$ порівняно з інтактними контролями, обробленими наповнювачами
 * $P < 0,05$ порівняно з OVX-контролями, обробленими наповнювачами

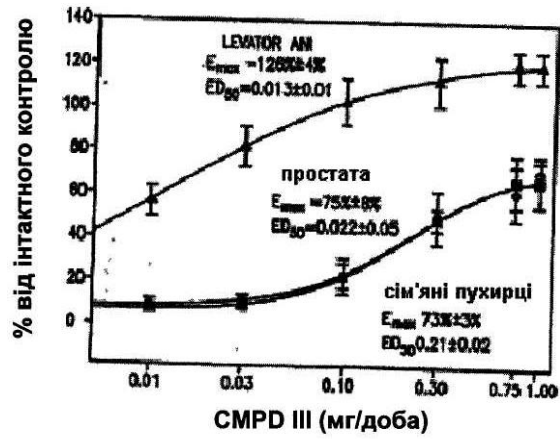
ФІГ. 4



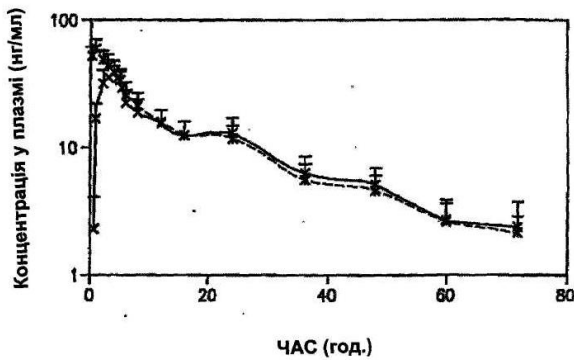
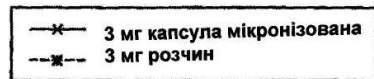
ФІГ. 6



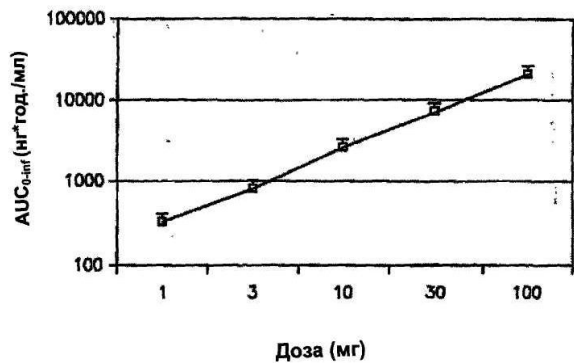
ФІГ. 8



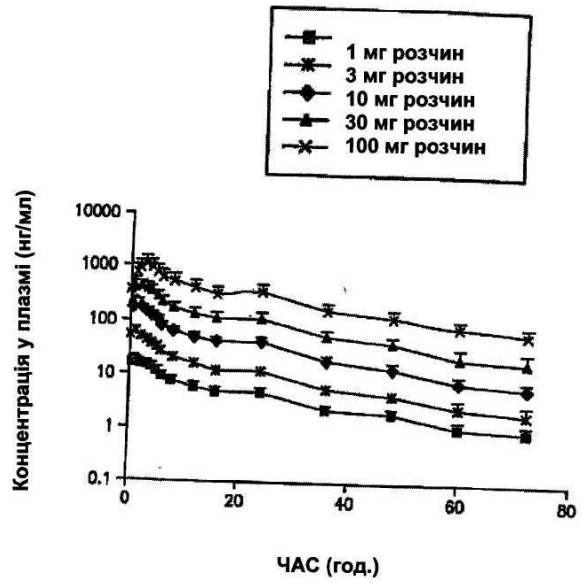
ФІГ. 9



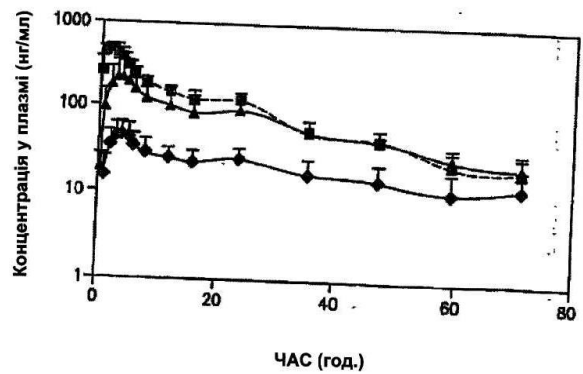
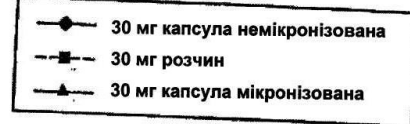
ФІГ. 11



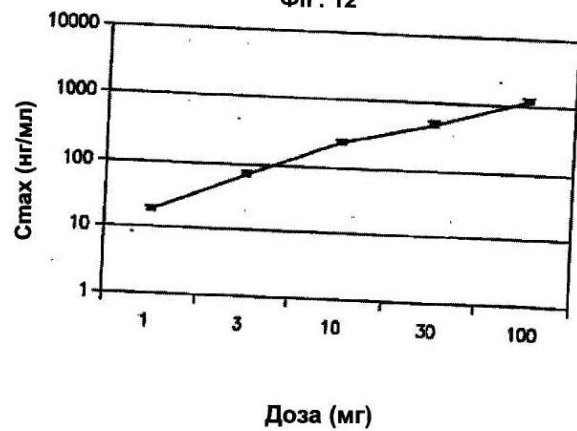
ФІГ. 13



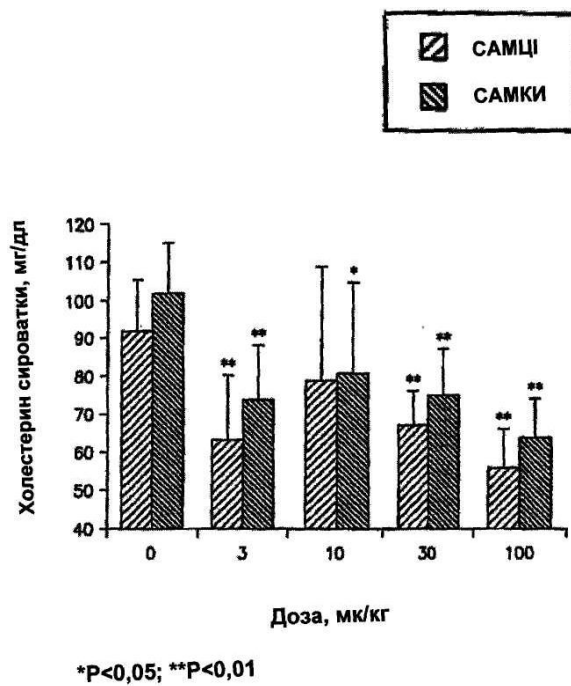
ФІГ. 10



ФІГ. 12



ФІГ. 14



ФІГ. 15