



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 324 606**

(51) Int. Cl.:

C07C 233/05 (2006.01)

C07C 255/50 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/275 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03777595 .4**

(96) Fecha de presentación : **14.10.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1558565**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

(54) Título: **Moduladores halogenados selectivos del receptor de andrógenos y métodos de utilización de los mismos.**

(30) Prioridad: **16.10.2002 US 270732**
24.02.2003 US 371213

(73) Titular/es:
University of Tennessee Research Foundation
1534 White Avenue, Suite 403
Knoxville, Tennessee 37996, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.08.2009

(72) Inventor/es: **Dalton, James, T.;**
Miller, Duane, D.;
Yin, Donghua;
He, Yali;
Steiner, Mitchell, S. y
Verkerka, Karen, A.

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.08.2009

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Moduladores halogenados selectivos del receptor de andrógenos y métodos de utilización de los mismos.

5 Campo de la invención

La presente invención está relacionada con una nueva clase de agentes localizadores del receptor de andrógenos (ARTA, por sus siglas en inglés), que son moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM, por sus siglas en inglés). Los compuestos SARM son útiles para a) contracepción masculina; b) tratamiento de una variedad de condiciones relacionadas con la hormona, por ejemplo condiciones asociadas con la declinación de la producción de andrógenos en el envejecimiento masculino (ADAM), tales como fatiga, depresión, libido reducida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, hiperplasia benigna de próstata, alteraciones cognitivas y de humor y cáncer de próstata; c) tratamiento de condiciones asociadas con LA declinación de la producción de andrógenos en las mujeres (ADIF), tales como disfunción sexual, libido sexual reducida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones cognitivas y de humor, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer ovárico; d) tratamiento y/o prevención de condiciones de desgaste muscular crónico y/o agudo; e) prevención y/o tratamiento de condiciones de ojo seco; f) terapia de reemplazo de andrógeno oral; g) terminación, regresión o disminución de la incidencia del cáncer de próstata; y/o h) inducción de la apoptosis en un células cancerígenas.

20 Antecedentes de la invención

El receptor de andrógenos ("AR") es una proteína reguladora de la transcripción activada por ligando que media la inducción del desarrollo sexual masculino y funciona a través de su actividad con andrógenos endógenos. Los andrógenos se conocen generalmente como las hormonas sexuales masculinas. Las hormonas androgénicas son esteroides que se producen en el organismo por los testículos y el córtex de la glándula adrenal o puede sintetizarse en el laboratorio. Los esteroides androgénicos juegan un papel importante en muchos procesos fisiológicos, incluyendo el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales masculinas como la masa muscular y ósea, crecimiento de la próstata, espermatogénesis, y el patrón de pelo masculino (Matsumoto, Endocrinol. Met Clin. N. Am. 23:857-75 (1994)). Los andrógenos esteroideos endógenos incluye la testosterona y la dihidrotestosterona ("DHT"). La testosterona es el principal esteroide secretado por os testículos y es el andrógeno primario circulante que se encuentra en el plasma de los hombres. La testosterona se convierte en DHT mediante el enzima 5 alfa-reductasa en muchos tejidos periféricos. La DHT se piensa que sirve como el mediador intracelular para la mayoría de acciones de andrógeno (Zhou, *et al.*, Molec. Endocrinol. 9:208-18(1995)). Otros andrógenos esteroideos incluye ésteres de testosterona, como el cipionato, propionato, fenilpropionato, ciclopentilpropionato, isocorporato, enantato, y ésteres de decanoato, y otros andrógenos sintéticos como la 7-Metil-Nortestosterona ("MENT") y su éster de acetato (Sundaram *et al.*, "7 Alpha-Methyl-Nortestosterone (MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception", Ann. Med., 25:199-205 (1993) ("Sundaram")). Ya que el RA está involucrado en el desarrollo sexual masculino y su función, el RA es una diana muy probable para efectuar la contracepción masculina u otras formas de terapia de sustitución de hormonas.

La población mundial crece y la percepción social de la planificación familiar ha estimulado un gran trabajo de investigación en el campo de la contracepción. La contracepción es una materia difícil bajo cualquier punto de vista. Está lleno de estigmas culturales y sociales, implicaciones religiosas y más certamente, con implicaciones de salud significativas. Esta situación está solo exacerbada cuando el sujeto se centra en la contracepción masculina. A pesar de la disponibilidad de dispositivos contraceptivos adecuados, históricamente, la sociedad ha designado a las mujeres como responsables de las decisiones contraceptivas y sus consecuencias. Aunque en lo referente a las enfermedades de transmisión sexual, los hombres comienzan a ser más conscientes de la necesidad de desarrollar hábitos sexuales seguros y responsables, las mujeres todavía cargan con la mayor parte de la elección de contraceptivos. Las mujeres tienen muchas alternativas a su disposición, desde dispositivos mecánicos temporales como esponjas y diafragmas hasta dispositivos químicos temporales como espermicidas. Las mujeres también tienen a su disposición opciones más permanentes, como dispositivos físicos incluyendo DIU y tapones cervicales así como tratamientos químicos más permanentes como las píldoras de control de natalidad e implantes subcutáneos. No obstante, hasta la fecha, las únicas opciones disponibles para los hombres incluyen el uso de preservativos y la vasectomía. El uso de preservativos, no obstante no está bien aceptado por muchos hombres porque reduce la sensibilidad sexual, la interrupción en la espontaneidad sexual y la posibilidad significativa de embarazo por rotura o por un mal uso. Las vasectomías tampoco están bien aceptadas. Hay métodos más adecuados de control de natalidad disponibles para los hombres, en particular métodos a largo plazo que no requieren actividad preparativa inmediatamente antes del acto sexual, tales métodos pueden aumentar significativamente la posibilidad de que los hombres tomen más responsabilidades en la contracepción.

La administración de esteroides sexuales masculinos (por ejemplo, testosterona y sus derivados) han mostrado ser particularmente prometedores en este aspecto debido a las propiedades supresoras de gonadotropinas y sustitutorias de andrógenos combinadas de estos compuestos (Steinberger *et al.*, "Effect of Chronic Administration of Testosterone Enanthate on Sperm Production and Plasma Testosterone, Follicle Stimulating Hormone, and Luteinizing Hormone Levels: A Preliminary Evaluation of a Possible Male Contraceptive", Fertility and Sterility 28:1320-28 (1977)). La administración crónica de altas dosis de testosterona anula por completo la producción de esperma (azoospermia) o la reduce a un nivel muy bajo (oligospermia). El grado de supresión espermatogénica necesario para producir infertilidad no se sabe con certeza. No obstante, un informe reciente de la Organización Mundial de la Salud muestra que las

ES 2 324 606 T3

inyecciones semanales intramusculares de enantato de testosterona resultan en azoospermia u oligospermia severa (es decir, menos de 3 millones de espermatocitos por ml) e infertilidad en el 98% de los hombres que reciben la terapia (World Health Organization Task Force on Methods and Regulation of Male Fertility, "Contraceptive Efficacy of Testosterone-Induced Azoospermia and Oligospernia in Normal Men", Fertility and Sterility 65:821-29 (1996)).

- 5 Se han desarrollado una variedad de ésteres de testosterona que se absorben más lentamente tras la inyección intramuscular y resultan así en un mayor efecto androgénico. El enantato de testosterona es el éster más ampliamente utilizado. Mientras que el enantato de testosterona ha sido valioso en términos para establecer la factibilidad de los agentes hormonales para la contracepción masculina, presenta varios inconvenientes, incluyendo la necesidad de inyecciones semanales y la presencia de picos de niveles suprafisiológicos de testosterona inmediatamente después de la inyección intramuscular (Wu, "Effects of Testosterone Enanthate in Normal Men: Experience From a Multicenter Contraceptive Efficacy Study", Fertility and Sterility 65:626-36 (1996)).
- 10

- 15 Los ligandos esteroideos que se unen al RA y actúan como andrógenos (por ejemplo, enantato de testosterona) o como antiandrógenos (por ejemplo, acetato de ciproterona) son conocidos desde hace años y se utilizan en la práctica clínica (Wu 1988). Aunque los antiandrógenos no esteroideos se utilizan en la práctica clínica para el cáncer de próstata dependiente de hormona, los andrógenos no esteroideos no han sido descritos. Por esta razón, la investigación en los contraceptivos masculinos se ha centrado únicamente en los compuestos esteroideos.

- 20 El cáncer de próstata es uno de los cánceres más frecuentes entre los hombres de los Estados Unidos, con cientos de miles de nuevos casos diagnosticados cada año. Por desgracia, más del sesenta por ciento de los casos recién diagnosticados de cáncer de próstata se encuentran en un estado patológicamente avanzado, sin cura y un pronóstico malo. Una aproximación a este problema es diagnosticar el cáncer de próstata de forma temprana a través de programas de cribado y así reducir el número de pacientes con cáncer de próstata avanzado. Otra estrategia, no obstante, es el desarrollo de fármacos para prevenir el cáncer de próstata. Un tercio de los hombres mayores de 50 años, presenta una forma latente de cáncer de próstata que puede activarse en la forma de cáncer de próstata que puede poner en peligro la vida. La frecuencia de los tumores prostáticos latentes ha mostrado aumentar sustancialmente con cada década de vida a partir de los 50 (5,3-14%) hasta los 90 (40-80%). El número de personas con cáncer de próstata latente es el mismo entre el resto de culturas, grupos étnicos, y razas, aunque la frecuencia de del cáncer clínicamente agresivo es muy diferente. Esto sugiere que los factores ambientales juegan un papel en la activación del cáncer de próstata latente. Así, el desarrollo de tratamiento y de estrategias preventivas frente al cáncer de próstata puede tener el mayor impacto general a nivel médico y económico frente al cáncer de próstata.
- 25

- 30 La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto o que se caracteriza por una pérdida de la masa ósea y deterioro del tejido óseo, con un posterior aumento en la fragilidad de los huesos y susceptibilidad a las fracturas. En los Estados Unidos, la enfermedad afecta a más de 25 millones de personas y causa más de 1,3 millones de fracturas cada año, incluyendo 500.000 fracturas de columna, 250.000 de cadera y 240.000 de muñeca anualmente. Las fracturas de cadera son la consecuencia más grave de la osteoporosis, con un 5-20% de mortalidad de los pacientes al cabo de un año, y más de un 50% de os supervivientes incapacitados. Las personas mayores son los que están en mayor riesgo de sufrir osteoporosis, y se predice que el problema aumentará significativamente con la edad de la población. La incidencia mundial de las fracturas se prevé que se triplicará en los próximos 60 años, y un estudio estima que habrán más de 4,5 millones de fracturas de cadera en todo el mundo en el año 2050.
- 35

- 40 Las mujeres presentan un mayor riesgo de sufrir osteoporosis que los hombres. Las mujeres sufren una aceleración aguda de la pérdida de hueso durante los cinco años después de la menopausia. Otros factores que aumentan el riesgo incluye fumar, el abuso de alcohol, un estilo de vida sedentario y una ingesta pobre en calcio. No obstante, la osteoporosis también aparece de forma frecuente en los hombres. Es bien sabido que la densidad mineral ósea de los hombres decrece con la edad. La disminución de la cantidad de contenido mineral en el hueso y la densidad se correlaciona con la disminución de la fuerza de los huesos, y predispone a las fracturas. Los mecanismos moleculares subyacentes a los efectos pleiotrópicos de las hormonas sexuales en los tejidos no reproductivos empieza tan solo a comprenderse, pero está claro que las concentraciones fisiológicas de andrógenos y estrógenos juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis ósea a durante el ciclo de la vida. Consecuentemente, cuando sucede la privación de un andrógeno o un estrógeno existe un aumento como resultado en la tasa de remodelación ósea que sacude el equilibrio de resorción y formación en favor de la resorción, lo que contribuye a la pérdida general de masa ósea. En los hombres, la declinación natural en las hormonas sexuales en la madurez (disminución directa en los andrógenos así como niveles inferiores de estrógenos derivados de la aromatización periférica de andrógenos) está asociado con la fragilidad de los huesos. Este efecto también se ha observado en los hombres que han sido castrados.
- 45

- 50 La declinación de la producción de andrógenos en el envejecimiento masculino (ADAM) se refiere a un descenso progresivo en la producción de andrógenos, común en los hombres después de la madurez. El síndrome se caracteriza por alteraciones en los dominios físicos e intelectuales que se correlacionan con y pueden corregirse mediante la manipulación de los niveles de andrógenos. La ADAM se caracteriza bioquímicamente por un descenso no solo en el andrógeno en suero, sin también en otras hormonas, como la hormona del crecimiento, melatonina y dehidroepiandrosterona. Las manifestaciones clínicas incluye fatiga, depresión, disminución de la libido, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, obesidad, sarcopenia, osteopenia, hiperplasia benigna de próstata, y alteraciones cognitivas y del humor.
- 55

ES 2 324 606 T3

La declinación de la producción de andrógenos en las mujeres (ADIF) se refiere a la variedad de enfermedades relacionadas con las hormonas, comunes en las mujeres después de la madurez. El síndrome se caracteriza por disfunción sexual, disminución de libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones cognitivas y del humor, anemia, depresión, pérdida de cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de ovarios.

El desgaste muscular se refiere a la pérdida progresiva de masa muscular y/o la debilitamiento y degeneración progresiva de los músculos, incluyendo los músculos esqueléticos o voluntarios, que controlan el movimiento, músculos cardíacos, que controlan el corazón (cardiomielíticos) y músculos lisos. El desgaste muscular crónico es una enfermedad crónica (es decir, persiste durante un largo periodo de tiempo) que se caracteriza por la pérdida progresiva de masa muscular, debilitamiento y degeneración del músculo. La pérdida de masa muscular que ocurre durante el desgaste puede caracterizarse por la rotura o degradación de una proteína muscular. La degradación de proteínas ocurre debido a una tasa inusualmente alta de degradación de proteínas, una tasa inusualmente baja de síntesis de proteína, o una combinación de ambas. La degradación de proteína, tanto provocada por un alto grado de degradación de proteína o un bajo grado de síntesis de proteína, conduce a una disminución de la masa muscular y al desgaste muscular. El desgaste muscular está asociado con patologías, enfermedades o condiciones crónicas, neurológicas, genéticas o infecciosas. Estas incluyen distrofias musculares como la distrofia muscular de Duchenne y la distrofia miotónica; atrofias musculares como la atrofia muscular post-polio (PPMA); caquexias como la caquexia cardiaca, caquexia por SIDA y caquexia por cáncer, malnutrición, lepra, diabetes, enfermedad renal o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, insuficiencia renal terminal, enfisema, osteomalacia, infección por VIH, SIDA, y cardiomielitis. Además, otras circunstancias y condiciones están unidas al desgaste muscular y pueden provocarlo. Estas incluyen dolor lumbar crónico, edad avanzada, daño en el sistema nervioso central (SNC), daño en los nervios periféricos, daño en la médula espinal o daño químico, lesión en el sistema nervioso central (SNC), lesión en los nervios periféricos, lesión en la médula espinal o lesión química, quemaduras, desuso reacondicionado que ocurre cuando se inmoviliza una extremidad, hospitalización de larga duración por enfermedad o lesión, y alcoholismo. El desgaste muscular, si no se controla, puede presentar consecuencias fatales para la salud. Por ejemplo, los cambios que ocurren durante el desgaste muscular pueden llevar a un estado de debilidad física que es perjudicial para la salud de un individuo, resultando en un aumento de la susceptibilidad a las infecciones, estado de bajo rendimiento y susceptibilidad a las lesiones.

Son necesarias nuevas aproximaciones urgentes a nivel de investigación básica y clínica para desarrollar compuestos que sean útiles para a) la contracepción masculina; b) el tratamiento de una variedad de condiciones relacionadas con las hormonas, por ejemplo condiciones asociadas con La declinación de la producción de andrógenos en el envejecimiento masculino (ADAM), como la fatiga, depresión, disminución de la libido, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, hiperplasia benigna de próstata, y alteraciones cognitivas y del humor y cáncer de próstata, c) tratamiento de condiciones, asociadas con ADIF, como disfunción sexual, disminución de la libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones cognitivas y del humor, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de ovarios; d) tratamiento y/o prevención de condiciones de desgaste muscular agudo y/o crónico; e) prevenir y/o tratar condiciones de ojo seco; f) terapia sustitutiva de andrógenos orales; y/o g) terminación, regresión o disminución de la incidencia del cáncer de próstata.

La WO 03/065 992 describe moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) para el tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción de la incidencia de hiperplasia benigna de próstata, el tratamiento de la pérdida de cabello y la inhibición de una enzima 5-a reductasa de tipo 1 y/o de tipo 2.

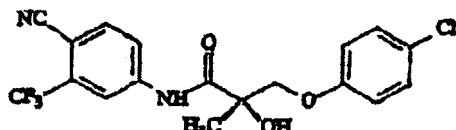
En la WO02/16 310 se describen moduladores selectivos del receptor de andrógenos, que son compuestos acilaniida con sustituyentes NO₂ y Cf₃.

Resumen de la invención

Esta invención proporciona una clase de agentes localizadores de receptor de andrógenos (ARTA). Los agentes definen una nueva subclase de compuestos, que son moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM). Se ha visto que varios de los compuestos SARM poseen una actividad inesperada androgénica y anabólica de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos. Se ha visto que otros compuestos presentan una actividad inesperada antiandrogénica de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos. Los compuestos SARM, solos o en una composición, son útiles para a) la contracepción masculina; b) el tratamiento de una variedad de condiciones relacionadas con las hormonas, por ejemplo condiciones asociadas con la declinación de la producción de andrógenos en el envejecimiento masculino (ADAM), como la fatiga, depresión, disminución de la libido, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, hiperplasia benigna de próstata, alteraciones cognitivas y del humor y cáncer de próstata, c) tratamiento de condiciones, asociadas con la declinación de la producción de andrógenos en las mujeres (ADIF), como disfunción sexual, disminución de la libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones cognitivas y del humor, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de ovarios; d) tratamiento y/o prevención de condiciones de desgaste muscular agudo y/o crónico; e) prevenir y/o tratar condiciones de ojo seco; f) terapia sustitutiva de andrógenos orales; g) terminación, regresión o disminución de la incidencia del cáncer de próstata y/o h) inducir la apoptosis en una célula cancerígena.

ES 2 324 606 T3

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto selectivo de receptor de andrógenos representado por el modulador (SARM) representado por la estructura:



10 o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, el compuesto SARM de la fórmula anterior es un agonista de receptor de andrógeno.

15 En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de la presente invención y/o su isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos; y un transportador o diluyente adecuado.

20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de la presente invención y/o su isómero, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos; y un transportador o diluyente adecuado.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un método *in vitro* de unir un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos a un receptor de andrógenos, que comprende el paso de poner en contacto el receptor de andrógenos con el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de la presente invención y/o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad efectiva para unir el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos al receptor de andrógenos.

30 Otras realizaciones de la presente invención son:

35 El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para suprimir la espermatogénesis en un sujeto que comprende poner en contacto un receptor de andrógenos del sujeto en una cantidad efectiva para suprimir la producción de esperma.

40 El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la presente invención en una cantidad efectiva para suprimir la producción de esperma en dicho sujeto, efectuando así la contracepción en dicho sujeto para la preparación de una composición farmacéutica para la contracepción en un sujeto masculino.

45 El uso de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de acuerdo con la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para la terapia hormonal.

El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para la terapia hormonal sustitutiva.

50 El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para tratar a un sujeto con una enfermedad relacionada con hormonas.

55 El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para tratar a un sujeto que padece cáncer de próstata.

El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir el cáncer de próstata en un sujeto.

60 El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para retrasar la progresión del cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata.

65 El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir la recidiva del cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata.

ES 2 324 606 T3

El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para tratar la condición de ojo seco en un sujeto que padece de ojo seco.

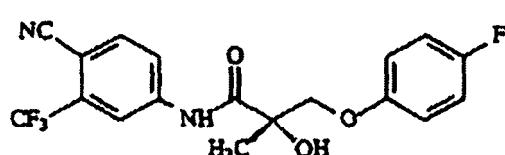
5 El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir la condición de ojo seco en un sujeto.

El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para inducir la apoptosis en una célula cancerígena.

10 Otras realizaciones de la presente invención son

El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la estructura:

15

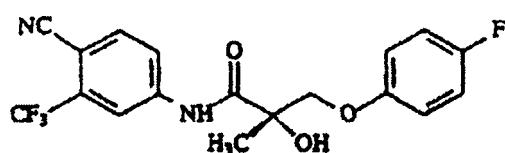


20

o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos; en una cantidad efectiva para suprimir la producción de esperma, para la preparación de una composición farmacéutica para suprimir la espermatogénesis en un sujeto.

25 El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la estructura:

30



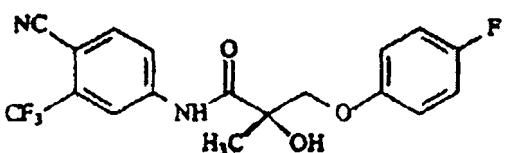
35

o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos; en una cantidad efectiva para suprimir la producción de esperma en un sujeto, para la preparación de una composición farmacéutica para la contracepción masculina.

40

El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la estructura:

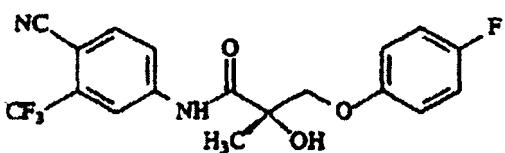
45



50

o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica para tratar la condición de ojo seco en un sujeto que padece de ojo seco. El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la estructura:

55

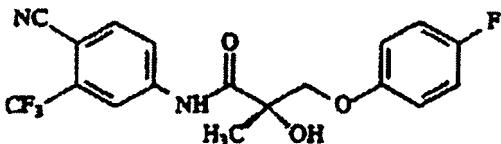


60

o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir la condición de ojo seco en un sujeto, y

ES 2 324 606 T3

El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la estructura:



o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica para inducir la apoptosis en una célula cancerígena.

15 El nuevo compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de la presente invención, sólo o en una composición farmacéutica, son útiles para a) la contracepción masculina; b) el tratamiento de una variedad de condiciones relacionadas con las hormonas, por ejemplo condiciones asociadas con ADAM, como la fatiga, depresión, disminución de la libido, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, obesidad, sarcopenia, osteopenia, hiperplasia benigna de próstata y alteraciones cognitivas y del humor c) tratamiento de condiciones asociadas con ADIF, como disfunción sexual, disminución de la libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones cognitivas y del humor, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de ovarios; d) tratamiento y/o prevención de condiciones de desgaste muscular agudo y/o crónico; e) prevenir y/o tratar condiciones de ojo seco; f) terapia sustitutiva de andrógenos orales; g) terminación, regresión o disminución de la incidencia del cáncer de próstata y/o h) inducir la apoptosis en una célula cancerígena.

20

25

30 El compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de la presente invención ofrece un avance significativo sobre el tratamiento de andrógeno esteroideos. Varios de los compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos de la presente invención presentan actividad androgénica y anabólica inesperada de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos. Otros compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos de la presente invención presentan actividad antiandrogénica inesperada de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógeno. Así, el tratamiento con el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de la presente invención no vendrá acompañado de efectos secundarios adversos, formas de administración incómodas, o altos costes y tendrá aún las ventajas de la biodisponibilidad oral, carencia de reactividad cruzada con otros receptores esteroideos, y una vida media biológica larga.

35

Breve descripción de las figuras

40 La presente invención se entenderá y apreciará más plenamente a partir de la siguiente descripción detallada tomada junto con las figuras descriptivas anexas que describen:

45 Figura 1: Actividad androgénica y anabólica de los Compuestos de referencia 1-4. Las ratas se dejaron sin tratar (control intacto) se castraron (control 0 mg/día), o se trajeron con 0,1, 0,3, 0,5, 0,75 y 1,0 mg/día del compuesto 1 (Fig 1A), compuesto 2 (Fig 1B), compuesto 3 (Fig 1C) o compuesto 4 (Fig 1D), y se determinó el peso de los tejidos respondedores a andrógenos (próstata, vesículas seminales y músculo elevador del ano).

50 Figura 2. Actividad androgénica y anabólica del Compuesto 5. Las ratas se dejaron sin tratar (control intacto) se castraron (control 0 mg/día), o se trajeron con 0,1, 0,25, 0,5, 0,75 y 1,0 mg/día del compuesto 5, y se determinó el peso de los tejidos respondedores a andrógenos (próstata, vesículas seminales y músculo elevador del ano).

55 Figura 3: Actividad androgénica y anabólica del Compuesto 6 en ratas. Las ratas se dejaron sin tratar (control intacto); se castraron (control castrado), se trajeron con 0,1, 0,3, 0,5, 0,75 y 1,0 mg/día de propionato de testosterona (PT), o se trajeron con 0,1, 0,3, 0,5, 0,75 y 1,0 mg/día del Compuesto V, y se determinó el peso de los tejidos respondedores a andrógenos (próstata, vesículas seminales y músculo elevador del ano).

60 Figura 4: Actividad androgénica y anabólica del Compuesto de referencia, 1 en ratas. Las ratas se dejaron sin tratar (control intacto); se castraron (control castrado), se trajeron con 0,1, 0,3, 0,5, 0,75 y 1,0 mg/día de propionato de testosterona (PT), o se trajeron con 0,1, 0,3, 0,5, 0,75 y 1,0 mg/día del Compuesto de referencia 1, y se determinó el peso de los tejidos respondedores a andrógenos (próstata, vesículas seminales y músculo elevador del ano).

Figura 5: Efectos del Compuesto 1 y del Compuesto 21 en los niveles de LH.

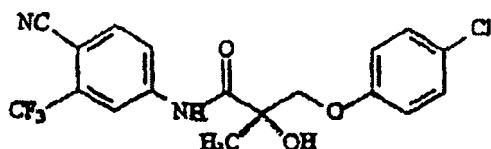
Figura 6: Efectos del Compuesto 1 y del Compuesto 21 en los niveles de FSH.

65 Figura 7: Esquema de síntesis del Compuesto 21.

Descripción detallada de la invención

En una realización, esta invención proporciona una clase de agentes localizadores de receptor de andrógenos (ARTA). Los agentes definen una nueva subclase de compuestos, que son moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM). Se ha visto que varios de los compuestos SARM poseen una actividad androgénica y anabólica inesperada de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos. Se ha visto que otros compuestos SARM presentan una actividad antiandrogénica inesperada de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos. Los compuestos SARM, solos o en una composición, son útiles para a) la contracepción masculina; b) el tratamiento de una variedad de condiciones relacionadas con las hormonas, por ejemplo condiciones asociadas con la declinación de la producción de andrógenos en el envejecimiento masculino (ADAM), como la fatiga, depresión, disminución de la libido, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, hiperplasia benigna de próstata, alteraciones cognitivas y del humor y cáncer de próstata, c) tratamiento de condiciones asociadas con la declinación de la producción de andrógenos en las mujeres (ADIF), como disfunción sexual, disminución de la libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones cognitivas y del humor, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de ovarios; d) tratamiento y/o prevención de condiciones de desgaste muscular agudo y/o crónico; e) prevenir y/o tratar condiciones de ojo seco; f) terapia sustitutiva de andrógenos orales; g) terminación, regresión o disminución de la incidencia del cáncer de próstata y/o h) inducir la apoptosis en una célula cancerígena.

En una realización la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula:



En otra realización, esta invención proporciona un isómero del compuesto. En otra realización, esta invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En otra realización, esta invención proporciona un producto farmacéutico del compuesto. En otra realización, esta invención proporciona un hidrato del compuesto. En otra realización, esta invención proporciona un N-óxido del compuesto. En otra realización, esta invención proporciona una impureza del compuesto. En otra realización, esta invención proporciona un polimorfo (Ib). En otra realización, esta invención proporciona un cristal del compuesto. En otra realización, esta invención proporciona una combinación de cualquier isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, polimorfo o cristal del compuesto.

Tal como se contempla aquí, la presente invención está relacionada con el uso de un compuesto SARM y/o isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, profármaco, polimorfo o cristal o combinaciones de los mismos. En otra realización, la invención está relacionada con el uso de un isómero del compuesto SARM. En otra realización, la invención está relacionada con el uso de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto SARM. En otra realización la invención está relacionada con el uso de un producto farmacéutico del compuesto SARM. En otra realización, la invención está relacionada con el uso de un hidrato del compuesto SARM. En otra realización, la invención está relacionada con el uso de un N-óxido del compuesto SARM. En otra realización, la invención está relacionada con el uso de un polimorfo del compuesto SARM. En otra realización, la invención está relacionada con el uso de un cristal del compuesto SARM. En otra realización, la invención está relacionada con el uso de cualquier combinación de un isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, o N-óxido, polimorfo o cristal de los compuestos SARM de la presente invención.

En una realización, esta invención abarca el uso de varios isómeros ópticos de compuestos SARM. Se apreciará por los expertos en la materia que los compuestos SARM de la presente invención contienen al menos un centro quiral. De acuerdo con esto, los compuestos SARM utilizados en los métodos de la presente invención pueden existir en, y pueden aislar en, formas racémicas u ópticamente activas. Algunos compuestos pueden también presentar polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, cuya forma posee propiedades útiles en los métodos como se describe aquí. En una realización, los compuestos SARM son los (R)-isómeros puros. En otra realización, los compuestos SARM son los (S)-isómeros puros. En otra realización, los compuestos SARM son una mezcla de los isómeros (R) y (S). En otra realización, los compuestos SARM son una mezcla racémica que comprende la misma cantidad de los isómeros (R) y (S). Se conoce en la materia como preparar las formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quirales, o mediante separación cromatográfica utilizando una fase quirala estacionaria).

La invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de compuestos amino-sustituidos con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, ácido cítrico y ácido clorhídrico. La invención también incluye N-óxidos de los sustituyentes amino del compuestos descrito aquí. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden también prepararse a partir de los compuestos fenólicos mediante el tratamiento con bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxido sódico. También, los ésteres de los compuestos fenólicos pueden fabricarse con ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, ésteres del ácido acético y del ácido benzoico.

ES 2 324 606 T3

Esta invención también incluye productos farmacéuticos de los compuestos SARM. El término “producto farmacéutico” indica una composición adecuada para el uso farmacéutico (composición farmacéutica), como se define aquí.

- 5 Esta invención incluye además cristales de los compuestos SARM. Además, esta invención proporciona polimorfos de los compuestos SARM. El término “cristal” significa una sustancia en un estado cristalino. El término “polimorfo” se refiere a un estado cristalino particular de una sustancia, con unas propiedades físicas particulares como la difracción por rayos X, espectro IR, punto de fusión, y similares.

10 *Actividad biológica del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos*

Los compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) son una nueva clase de agentes localizadores de receptor de andrógenos (“ARTA”), que han mostrado previamente ser útiles para a) la contracepción masculina; b) el tratamiento de una variedad de condiciones relacionadas con las hormonas, por ejemplo condiciones asociadas con la declinación de la producción de andrógenos en el envejecimiento masculino (ADAM), como la fatiga, depresión, disminución de la libido, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, hiperplasia benigna de próstata, alteraciones cognitivas y del humor y cáncer de próstata, c) tratamiento de condiciones asociadas con la declinación de la producción de andrógenos en las mujeres (ADIF), como disfunción sexual, disminución de la libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones cognitivas y del humor, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de ovarios; d) tratamiento y/o prevención de condiciones de desgaste muscular agudo y/o crónico; e) prevenir y/o tratar condiciones de ojo seco; f) terapia sustitutiva de andrógenos orales; g) terminación, regresión o disminución de la incidencia del cáncer de próstata y/o h) inducir la apoptosis en una célula cancerígena.

Tal como se usa aquí, los receptores para las moléculas de señalización extracelular se refieren en conjunto como “receptores de señalización celular”. Muchos receptores de señalización celular son proteínas transmembranales en una superficie celular; cuando se unen a una molécula de señalización extracelular (es decir, a un ligando), se activan de forma que generan una cascada de señales intracelulares que alteran el comportamiento de la célula. Por contra, en algunos casos, los receptores están dentro de la célula y el ligando de señalización tiene que entrar en la célula para activarlo; estas moléculas de señalización por lo tanto, deben ser lo suficientemente pequeñas e hidrofóbicas para difundir a través de la membrana plasmática de la célula.

35 Las hormonas esteroideas son un ejemplo de moléculas pequeñas hidrofóbicas que difunden directamente a través de la membrana plasmática de las células diana y se unen a los receptores celulares de señalización intracelular. Estos receptores están estructuralmente relacionados y constituyen la superfamilia de receptores intracelulares (o superfamilia de receptores de hormonas esteroideas). Los receptores de hormonas esteroideas incluye los receptores de progesterona, receptores de estrógenos, receptores de andrógenos, receptores de glucocorticoides, y receptores de mineralocorticoides. La presente invención está particularmente dirigida a los receptores de andrógenos.

45 Además de la unión de ligandos a los receptores, los receptores pueden bloquearse para prevenir la unión de ligandos. Cuando una sustancia se une a un receptor, la estructura tridimensional de la sustancia se ajusta al espacio creado por la estructura tridimensional del receptor en una configuración de junta esférica. Cuanto mejor se ajusta la bola al hueco, más fuerte se mantiene. Este fenómeno se denomina afinidad. Si la afinidad de una sustancia es superior a la de la hormona original, competirá con la hormona y se unirá al sitio de unión más frecuentemente. Una vez unidos, las señales se envían a través del receptor hacia el interior de la célula, provocando la respuesta de la célula de alguna manera. Esto se denomina activación. En la activación, el receptor activado regula directamente la transcripción de genes específicos. Pero la sustancia y el receptor pueden tener ciertos atributos, diferentes de la afinidad, para poder activar la célula. Se pueden formar enlaces químicos entre los átomos de la sustancia y los átomos de los receptores. En algunos casos, esto conduce a un cambio en la configuración del receptor, que es suficiente para iniciar el proceso de activación (denominado transducción de señales).

55 En una realización, la presente invención está dirigida a un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos que son compuestos agonistas. Un receptor agonista es una sustancia que se une a receptores y los activa. Así, en una realización, los compuestos SARM de la presente invención son útiles para unirse y activar a receptores de hormonas esteroideas. En una realización, el compuesto agonista de la presente invención es un agonista que se une al receptor de andrógenos. En otra realización, el compuesto posee una alta afinidad para el receptor de andrógenos. En otra realización, el compuesto agonista también posee una actividad anabólica. En otra realización, la presente invención proporciona compuestos moduladores selectivos de receptor de andrógenos que poseen una actividad agonista y anabólica de un compuesto no esteroideo para el receptor de andrógenos.

65 En otra realización, la presente invención está dirigida a un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos que son compuestos antagonistas. Un antagonista de receptor es una sustancia que se une a receptores y los inactiva. Así, en una realización, los compuestos SARM de la presente invención son útiles para unirse e inactivar a receptores de hormonas esteroideas. En una realización, el compuesto antagonista de la presente invención es un antagonista que se une al receptor de andrógenos. En otra realización, el compuesto posee una alta afinidad para el receptor de andrógenos.

ES 2 324 606 T3

En aún otra realización, los compuestos SARM de la presente invención pueden clasificarse como agonistas/antagonistas parciales de RA. Los SARM son agonistas de RA en algunos tejidos, para provocar un aumento de la transcripción de genes respondedores a los RA (por ejemplo, efecto anabólico en el músculo). En otros tejidos, estos compuestos sirven como inhibidores de los RA para prevenir los efectos agonistas de los andrógenos nativos.

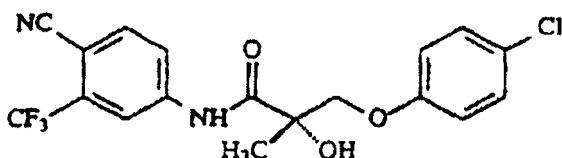
Son bien conocidos por los expertos en la materia los ensayos para determinar si los compuestos de la presente invención son agonistas de AR o antagonistas. Por ejemplo, la actividad agonista de los RA puede determinarse mediante la monitorización de la capacidad de los compuestos SARM para mantener y/o estimular el crecimiento de los tejidos que contienen RA como la próstata y las vesículas seminales, midiendo el peso. La actividad antagonista de los RA puede determinarse monitorizando la capacidad de los compuestos SARM para inhibir el crecimiento de los tejidos que contienen RA.

Los compuestos de la presente invención se unen de forma reversible o irreversible a un receptor de andrógenos. En una realización, el receptor de andrógenos es un receptor de andrógenos de un mamífero. En otra realización, el receptor de andrógenos es un receptor de andrógenos de un humano. En una realización, los compuestos SARM se unen de forma reversible al receptor de andrógenos de un mamífero, por ejemplo un humano. La unión reversible de un compuesto a un receptor indica que un compuesto puede despegarse del receptor después de unirse.

En otra realización, los compuestos SARM se unen de forma irreversible a un receptor de andrógenos de un mamífero, por ejemplo un humano. Así, en una realización, los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo funcional (por ejemplo, una marca de afinidad) que permite la alquilación del receptor de andrógenos (es decir, formación de enlaces covalentes). Así, en este caso, los compuestos son agentes alquilantes que se unen de forma irreversible al receptor y, de acuerdo con esto, no pueden ser desplazados por esteroides, como los ligandos endógenos DHT y testosterona. Un "agente alquilante" se define aquí como un agente que alquila (forma un enlace covalente) con un componente celular, como el DNA, RNA o enzima. Es una sustancia altamente reactiva que introduce radicales alquilo en moléculas biológicamente activas y previene de esta manera su correcto funcionamiento. La porción alquilante es un grupo electrofílico que interacciona con porciones nucleofílicas en componentes celulares.

[De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un método para unir los compuestos SARM de la presente invención a un receptor de andrógenos poniendo en contacto el receptor con un compuesto SARM y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos, bajo condiciones efectivas para provocar que el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos se una al receptor de andrógenos. La unión del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos al receptor de andrógenos permite a los compuestos de la presente invención ser útiles como contraceptivos masculinos y en una serie de terapias hormonales. Los compuestos agonistas se unen y activan el receptor de andrógenos. Los compuestos antagonistas se unen e inactivan el receptor de andrógenos. La unión del compuesto agonista o antagonista es reversible o irreversible.]

1. Un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) representado por la estructura:



o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con 1, en el que dicho compuesto es un agonista del receptor de andrógenos.

3. Una composición que comprende el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 y un transportador o diluyente adecuado.

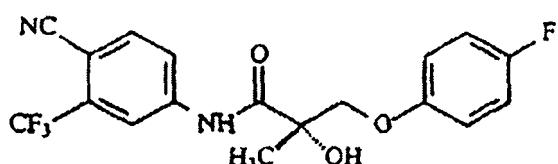
4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 y un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5. Un método *in vitro* para unir un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos a un receptor de andrógenos, que comprende el paso de poner en contacto el receptor de andrógenos con el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 en una cantidad efectiva para unir el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos al receptor de andrógenos.

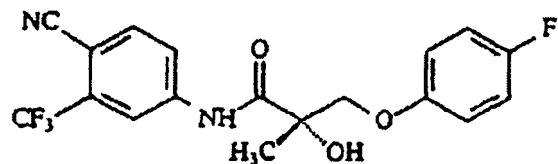
6. El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 para la preparación de una composición farmacéutica para suprimir la espermatogénesis en un sujeto, que comprende poner en contacto un receptor de andrógenos del sujeto en una cantidad efectiva para suprimir la producción de esperma.

ES 2 324 606 T3

7. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 en una cantidad efectiva para suprimir la producción de esperma en dicho sujeto, efectuando de esta manera la contracepción en dicho sujeto para la preparación de una composición farmacéutica para la contracepción de un sujeto masculino.
- 5 8. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 para la preparación de una composición farmacéutica para terapia hormonal.
9. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 para la preparación de una composición farmacéutica para la terapia hormonal sustitutiva.
- 10 10. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar a un sujeto con una condición relacionada con las hormonas.
11. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar a un sujeto que padece cáncer de próstata.
- 15 12. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir el cáncer de próstata en un sujeto.
- 20 13. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 para la preparación de una composición farmacéutica para retrasar la progresión del cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata.
- 25 14. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir la recidiva de cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata.
- 30 15. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar la recidiva del cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata.
- 35 16. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar la condición de ojo seco en un sujeto que padece de ojo seco.
17. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir la condición de ojo seco en un sujeto.
- 40 18. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con 1 para la preparación de una composición farmacéutica para inducir la apoptosis en una célula cancerígena.
19. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la estructura:

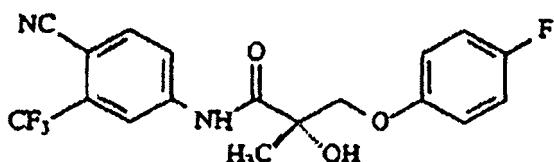


- 55 20. El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la estructura:



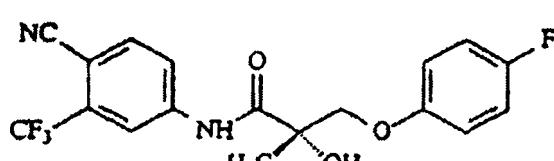
ES 2 324 606 T3

21. El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la estructura:



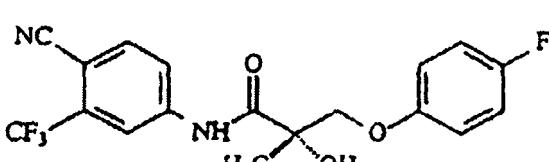
o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica para tratar la condición de ojo seco en un sujeto que padece de ojo seco.

15 22. El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la estructura:



o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir la condición de ojo seco en un sujeto.

30 35 23. El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la estructura:



45 o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica para inducir la apoptosis en una célula cancerígena.

Las condiciones dependientes de andrógenos que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluye aquellas condiciones que están asociadas con la edad, como el hipogonadismo, sarcopenia, eritropoiesis, osteoporosis, y cualquier otra condición determinada por ser dependiente de niveles bajos de andrógeno (por ejemplo, testosterona).

Además, la estimulación del receptor de andrógenos estimula la producción de lágrimas, y de esta manera los compuestos SARM de la presente invención pueden utilizarse para tratar condiciones de ojo seco.

55 Tal como se define aquí, "poner en contacto" significa que el compuesto SARM de la presente invención se introduce en una muestra que contiene la enzima en un tubo de ensayo, frasco, cultivo o chip de tejidos, chips, placa, microplaca, capilar, o similar, y se incuba a una temperatura y tiempo suficiente para permitir la unión del SARM al enzima. Los métodos para poner en contacto las muestras con el SARM u otros componentes de unión específicos son conocidos por los expertos en la materia y pueden seleccionarse dependiendo del tipo de protocolo de ensayo a realizar. Los métodos de incubación son también estándar y son conocidos por los expertos en la materia.

60 En otra realización, el término "poner en contacto" significa que el compuesto SARM de la presente invención se introduce en un sujeto que recibe tratamiento, y el compuesto SARM se deja que entre en contacto con el receptor de andrógenos *in vivo*.

65 El término "libido", tal como se usa aquí, significa deseo sexual.

ES 2 324 606 T3

El término “eréctil”, tal como se usa aquí, significa capaz de tener una erección. Un tejido eréctil es un tejido, que es capaz de dilatarse enormemente y volverse rígido mediante la distensión de los numerosos vasos sanguíneos que contiene.

- 5 “Hipogonadismo” es una condición que resulta o se caracteriza por un descenso anormal de la actividad funcional de las gónadas, con retraso en el crecimiento y desarrollo sexual. “Osteopenia” se refiere a un disminución de la calcificación o densidad ósea. Este es un termino que abarca todos los sistemas esqueléticos en que se nota esta condición.
- 10 “Osteoporosis” se refiere a un adelgazamiento de los huesos con reducción en la masa ósea debido a la pérdida de calcio y proteína ósea. La osteoporosis predispone a una persona a sufrir fracturas, que a menudo son lentas en su curación y curan mal. La osteoporosis no detectada puede llevar a cambios en la postura, anormalidad física, y disminución de la movilidad.
- 15 “HBP (hiperplasia benigna de próstata)” es una alargamiento no maligno de la glándula prostática, y es la anormalidad proliferativa no maligna más común hallada en cualquier órgano interno y la principal causa de morbilidad en los hombres adultos. La HBP aparece en cerca del 75% de los hombres mayores de 50 años de edad, alcanzando una prevalencia del 88% a partir de los noventa. La HBP resulta frecuentemente en un estrangulamiento gradual de la porción de la uretra que atraviesa la próstata (uretra prostática). Esto provoca que los pacientes sufran una urgencia frecuente de orinar debido al vaciado incompleto de la vejiga y urgencia en la micción. La obstrucción del flujo urinario puede también conducir a una falta general de control sobre la micción, incluyendo la dificultad de iniciar la micción cuando se desea, así como dificultad en evitar el flujo urinario debido a la incapacidad de vaciar la orina de la vejiga, una condición conocida como incontinencia urinaria por rebosamiento, que puede conducir a la obstrucción urinaria y al fallo urinario.
- 20 “Cognitivo” se refiere al proceso de conocer, específicamente al proceso de estar alerta, reconocer, pensar, aprender y juzgar. La cognición está relacionada con los campos de psicología, lingüística, informática, neurociencias, matemáticas, etología y filosofía. El término “humor” se refiere al temperamento o estado mental. Tal como se contempla aquí, las alteraciones indican cualquier cambio positivo o negativo, en la cognición y/o el humor.
- 25 “Depresión” se refiere a la enfermedad que involucra el cuerpo, el humor y los pensamientos, que afecta la forma en que una persona come, duerme y la forma que uno piensa sobre sí mismo, y sobre las cosas. Los signos y síntomas de la depresión incluye la pérdida de interés en las actividades, pérdida de apetito o comer en exceso, pérdida de expresión emocional, sin humor, sentimiento de desesperanza, pesimismo, culpa o falta de ayuda, desarraigo social, fatiga, trastornos del sueño, problemas en concentrarse, recordar, o tomar decisiones, inquietud, irritabilidad, dolor de cabeza, trastornos digestivos o dolor crónico.
- 30 El término “pérdida de cabello”, médicaamente conocido como alopecia, se refiere a la calvicie como el tipo más común de patrón de calvicie en los hombres. La calvicie normalmente empieza con pérdida de cabellos en zonas de la coronilla y algunas veces progresiona hacia una calvicie completa e incluso en el resto de pelo corporal. La pérdida de cabello afecta tanto a hombres como a mujeres.
- 35 “Anemia” se refiere a la condición de tener un número inferior al normal de glóbulos rojos o una cantidad inferior a la normal de hemoglobina en la sangre. La capacidad transportadora de oxígeno de la sangre, por lo tanto, disminuye. Las personas con anemia pueden sentirse cansadas y fatigadas fácilmente, con aspecto pálido, con palpitaciones y suele ser usual la falta de aliento. La anemia está provocada por cuatro factores básicos: a) hemorragia (sangrado); b) hemólisis (destrucción excesiva de glóbulos rojos); c) infraproducción de glóbulos rojos; y d) insuficiente hemoglobina normal. Existen muchas formas de anemia, incluyendo anemia aplásica, envenenamiento por benceno, anemia de Fanconi, enfermedad hemolítica del neonato, esferocitosis hereditaria, anemia por deficiencia de hierro, osteoporosis, anemia perniciosa, anemia falciforme, talasemia, síndrome mielodisplásico, y una variedad de enfermedades de la médula espinal. Tal como se contempla aquí, los compuestos SARM de la presente invención son útiles para prevenir y/o tratar cualquiera de las anteriores formas de anemia o más.
- 40 “Obesidad” se refiere al estado de estar por encima del peso normal que a uno le corresponde. Tradicionalmente, una persona se considera obesa si está por encima del 20 por ciento de su peso ideal. El Instituto Nacional de Salud (NIH) ha definido la obesidad más precisamente como el índice de masa corporal (IMC) por encima de 30. La obesidad es a menudo multifactorial, dependiendo de factores genéticos y ambientales. El sobrepeso por obesidad contribuye significativamente a los problemas de salud. Aumenta el riesgo de desarrollar una serie de enfermedades que incluye: diabetes de tipo 2 (aparición en adultos); presión sanguínea alta (hipertensión); apoplejía (accidente cerebrovascular o ACV); ataque al corazón (infarto de miocardio o IM); fallo cardíaco (fallos cardíacos congestivos); cáncer (ciertas formas como el cáncer de próstata y cáncer de colon y recto); cálculos biliares y de vejiga (coleistitis); gota y artritis gotosa; osteoartritis (artritis degenerativa) de las rodillas, caderas, y la parte inferior de la espalda; apnea del sueño (incapacidad de respirar normalmente durante el sueño, disminución de oxígeno en sangre); y síndrome Pickwickian (obesidad, cara roja, pobre ventilación y somnolencia). Tal como se contempla aquí, el término “obesidad” incluye cualquiera de las condiciones y enfermedades relacionadas con la obesidad mencionadas anteriormente. Así los compuestos SARM de la presente invención son útiles para prevenir y/o tratar la obesidad y cualquiera de las condiciones y enfermedades relacionadas con la obesidad mencionadas anteriormente.

ES 2 324 606 T3

“Cáncer de próstata” es uno de los cánceres más frecuentes entre los hombres en los Estados Unidos, con cientos de miles de nuevos casos diagnosticados cada año. Más del sesenta por ciento de los casos recién diagnosticados de cáncer de próstata se encuentran en un estado patológicamente avanzado, sin cura y un pronóstico malo. Un tercio de los hombres mayores de 50 años, presenta una forma latente de cáncer de próstata que puede activarse en la forma clínica de cáncer de próstata que puede poner en peligro la vida. La frecuencia de los tumores prostáticos latentes ha mostrado aumentar sustancialmente con cada década de vida a partir de los 50 (5,3-14%) hasta los 90 (40-80%). El número de personas con cáncer de próstata latente es el mismo entre el resto de culturas, grupos étnicos, y razas, aunque la frecuencia de del cáncer clínicamente agresivo es muy diferente. Esto sugiere que los factores ambientales juegan un papel en la activación del cáncer de próstata latente.

10

Composiciones farmacéuticas

El tratamiento de acuerdo con la presente invención comprende, en una realización, administrar una preparación farmacéutica que comprende el compuesto SARM y/o su derivado análogo, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos; y un transportador farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usa aquí, “composición farmacéutica” significa una composición que comprende una “cantidad efectiva” del ingrediente activo, es decir, el compuesto SARM, junto con un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Una “cantidad efectiva” tal como se usa aquí se refiere a la cantidad que proporciona un efecto terapéutico para una condición dada y un régimen de administración. Una “cantidad efectiva” de los compuestos SARM tal como se usa aquí, puede estar en el rango de 1-500 mg/día. En una realización la dosificación está en el rango de 1-100 mg/día. En otra realización la dosificación está en el rango de 100-500 mg/día. En otra realización la dosificación está en el rango de 45-60 mg/día. En otra realización la dosificación está en el rango de 15-25 mg/día. En otra realización la dosificación está en el rango de 55-65 mg/día. En otra realización la dosificación está en el rango de 45-60 mg/día. Los compuestos SARM pueden administrarse diariamente, en dosificaciones únicas que contienen toda la cantidad de una dosis diaria, o pueden administrarse diariamente en dosis múltiple como dos veces al día o tres veces al día. Los compuestos SARM pueden también administrarse intermitentemente, por ejemplo días alternos, 3 días a la semana, cuatro días a la semana, cinco días a la semana y similares.

Tal como se usa aquí, el término “tratar” incluye tratamiento preventivo de trastornos así como de reinicio. Tal como se usa aquí, los términos “reducir”, “suprimir” e “inhibir” poseen su significado común de disminución. Tal como se usa aquí, el término “facilita” tiene el significado de aumentar la tasa. Tal como se usa aquí, el término “promueve” poseen su significado común de aumentar. Tal como se usa aquí, el término “progresión” significa aumentar el alcance o severidad, avance, crecimiento o empeoramiento.

Tal como se usa aquí, el término “administrar” se refiere a poner en contacto un sujeto con un compuesto SARM de la presente invención. Tal como se usa aquí, la administración puede lograrse *in vitro*, es decir, en un tubo de ensayo, o *in vivo*, es decir, en células o tejidos de organismos vivos, por ejemplo humanos. En una realización, la presente invención abarca la administración de compuestos de la presente invención a un sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un humano.

45

Las composiciones farmacéuticas que contienen el agente SARM pueden administrarse a un sujeto mediante cualquier método conocido por un experto en la materia, como de forma parenteral, por vía paracancerosa, transmucosal, transdérmica, intramuscular, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular, intracranial, intravaginal o intratumoral.

50

En una realización, las composiciones farmacéuticas se deben administrar por vía oral, y se formulan así de forma adecuada para la administración oral, es decir, como una preparación sólida o a líquida. Las formulaciones orales sólidas adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, granulados, pellets y similares. Las formulaciones orales líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y similares. En una realización de la presente invención, los compuestos SARM se formulan en una cápsula. De acuerdo con esta realización, las composiciones de la presente invención comprenden además del compuesto SARM activo y el transportador o diluyente inerte, una cápsula dura de gelatina.

Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se deben administrar por vía intravenosa, intraarterial, o intramuscular con una inyección de una preparación líquida. Las formulaciones líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y similares. En una realización, las composiciones farmacéuticas se deben administrar por vía intravenosa, y se formulan así de forma adecuada para la administración intravenosa. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se deben administrar por vía intraarterial, y se formulan así de forma adecuada para la administración intraarterial. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se deben administrar por vía intramuscular, y se formulan así de forma adecuada para la administración intramuscular.

ES 2 324 606 T3

Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se deben administrar por vía tópica en la superficie corporal, y se formulan así de forma adecuada para la administración tópica. Las formulaciones tópicas adecuadas incluye geles, ungüentos, cremas, lociones, gotas y similares. Para la administración tópica, los agentes SARM o sus derivados fisiológicamente tolerados como las sales, ésteres, N-óxidos, y similares se preparan y aplican como soluciones, suspensiones, o emulsiones en un diluyente fisiológicamente aceptable con o sin un transportador farmacéutico.

Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se deben administrar en forma de suppositorio, por ejemplo un suppositorio rectal o un suppositorio uretral. Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se deben administrar por implantación subcutánea de un pellet. En otra realización, el pellet proporciona una liberación controlada del agente SARM durante un periodo de tiempo.

En otra realización, el compuesto activo puede liberarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat *et al.*, en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, New York, págs. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, págs. 317-327; véase generalmente *ibid.*).

Tal como se usa aquí “transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable” son bien conocidos por los expertos en la materia. El transportador o diluyente puede ser un transportador o diluyente sólido para las formulaciones sólidas, un transportador o diluyente líquido para las formulaciones líquidas, o mezclas de los mismos.

Los transportadores o diluyentes sólidos incluyen, pero no se limitan a, una goma, un almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado), un azúcar (por ejemplo, lactosa, manitol, sacarosa, dextrosa), un material celulósico (por ejemplo, celulosa microcristalina), un acrilato (por ejemplo, polimetilacrilato), carbonato cálcico, óxido de magnesio, talco, o mezclas de los mismos.

Para las formulaciones líquidas, los transportadores farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones o aceites. Ejemplos de solventes no acuosos son propilenglicol, polietileneglicol, y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. Los transportadores acuosos incluye agua, soluciones alcohólicas/30 acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo tampón salino y medios tamponados. Ejemplos de aceites son los derivados del petróleo, de origen animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de girasol, y aceite de hígado de pescado.

Los vehículos parenterales (para la inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial, o intramuscular) incluye solución de cloruro de sodio, dextrosa en Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, lactato en Ringer y aceites fijados. Los vehículos intravenosos incluye rellenadores de fluidos y nutrientes, rellenadores de electrólito como los basados en dextrosa en Ringer, y similares. Son ejemplos los líquidos estériles como agua y aceites, con o sin la adición de un surfactante y otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En general, las soluciones acuosas, salinas, dextrosa acuosa y relacionadas con azúcar, y glicoles como propilenglicoles o polietileneglicol son transportadores líquidos preferibles, 40 particularmente para las soluciones inyectables. Son ejemplos de aceites los derivados del petróleo, de origen animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de girasol, y aceite de hígado de pescado.

Además, las composiciones pueden comprender aglutinantes (por ejemplo, acacia, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, povidona), agentes desintegrantes (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, crosppovidona, goma guar, glicolato de almidón sódico), tampones (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato) de diferentes pH y fuerzas iónicas, aditivos como albúmina o gelatina para prevenir la absorción en las superficies, detergentes (por ejemplo, Tween® 20, Tween® 80, Pluronic® F68, sales de ácidos biliares), inhibidores de proteasa, 50 surfactantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico), potenciadores de la permeación, agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilenglicol), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito sódico, hidroxianisol butilado), estabilizantes (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, hyroxipropilmel celulosa), agentes aumentadores de la viscosidad (por ejemplo, carbómero, dióxido de silicio coloidal, etil celulosa, goma guar), edulcorantes (por ejemplo, aspartamo, ácido cítrico), conservantes (por ejemplo, Timosal, bencilo, alcohol, parabenos), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato magnésico, polietileneglicol, lauril sulfato sódico), fluidificantes (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), plastificantes (por ejemplo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulsificantes (por ejemplo, carbómero, hidroxipropilcelulosa, lauril sulfato sódico), cubiertas de polímero (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas), agentes formadores de cubiertas y películas (por ejemplo, etil celulosa, acrilatos, polimetacrilatos) y/o adyuvantes.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí son composiciones de liberación controlada, es decir, composiciones en el que el compuesto SARM se libera durante un periodo de tiempo tras la administración. Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluye formulación en depósitos lipofílicos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites). En otra realización, la composición es una composición de liberación inmediata, es decir, una composición en que todo el compuesto SARM se libera de forma inmediata tras la administración.

ES 2 324 606 T3

En aún otra realización, la composición farmacéutica puede ser liberada en un sistema de liberación controlada. Por ejemplo, el agente puede administrarse utilizando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otras formas de administración. En una realización, se puede utilizar una bomba (véase Langer, *supra*; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, Surgery 88:507 (1980); Saudek *et al.*, N. Engl. J. Med. 321:574 (1989). En otra realización, se pueden utilizar materiales poliméricos. En aún otra realización, se puede colocar un sistema de liberación controlada cerca de la diana terapéutica, es decir, el cerebro, necesitando así sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, *supra*, vol. 2, págs. 115-138 (1984). Otros sistemas de liberación controlada se discuten en la revisión de Langer (Science 249:1527-1533 (1990).

Las composiciones pueden también incluir la incorporación del material activo en preparaciones de partículas de compuestos poliméricos como el ácido poliláctico, ácido poliglicólico, hidrogeles, etc, o en liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilamelares o multilamelares, fantasma eritrocitarios, o esferoplastos). Dichas composiciones influirán en el estado físico, solubilidad, estabilidad, tasa de liberación *in vivo*, y tasa de eliminación *in vivo*.

También están comprendidas por la invención las composiciones de partículas recubierta con polímeros (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas) y el compuesto acoplado a anticuerpos dirigidos contra receptores específicos de tejido, ligandos o antígenos o acoplado a ligandos de receptores específicos de tejido.

También están comprendidos por la invención los compuestos modificados por la unión covalente de polímeros soluble en agua como el polietilenglicol, copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol, carboximetil celulosa, dextrano, polivinil alcohol, polivinilpirrolidona o poliprolina. Los compuestos modificados son conocidos por presentar vidas medias sustancialmente más largas en sangre tras la inyección intravenosa que los correspondientes compuestos sin modificar (Abuchowski *et al.*, 1981; Newmark *et al.*, 1982; y Katre *et al.*, 1987). Dichas modificaciones pueden también aumentar la solubilidad del compuesto en una solución acuosa, elimina la agregación, aumenta la estabilidad física y química del compuesto, y reduce enormemente la inmunogenicidad y reactividad del compuesto. Como resultado, la actividad biológica deseada *in vivo* puede lograrse mediante la administración de dichos aductos de polímero-compuesto menos frecuentemente o en dosis inferiores a las del compuesto sin modificar.

La preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo es bien conocido en la materia, por ejemplo mediante procedimientos de mezcla, granulación o de formación de comprimidos. El ingrediente terapéutico activo se mezcla a menudo con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el ingrediente activo. Para la administración oral, los agentes SARM o sus derivados fisiológicamente tolerados como las sales, ésteres, N-óxidos, y similares se mezclan con aditivos escogidos para este propósito, como vehículos, estabilizantes, o diluyentes inertes, y convertidos mediante métodos específicos en formas adecuadas para la administración, como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras o blandas de gelatina, soluciones acuosas, alcohólicas o aceitosas. Para la administración parenteral, los agentes SARM o sus derivados fisiológicamente tolerados como las sales, ésteres, N-óxidos, y similares se convierten en una solución, suspensión, o emulsión, si se desea con las sustancias escogidas y adecuadas para este propósito, por ejemplo, solubilizantes u otros.

Un componente activo puede formularse en la composición como formas neutralizadas de sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluye las sales de adición ácida (formadas con los grupos amino libres de la molécula de polipéptido o de anticuerpo), que se forman con ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o como ácidos orgánicos como ácido acético, oxálico, tartárico, mandélico, y similares. Las sales formadas a partir de los grupos carboxilo libres pueden también derivar de bases inorgánicas como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amoniaco, calcio, o hierro, y dichas bases orgánicas como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaina, y similares.

Para el uso en medicina, las sales de SARM serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, no obstante, ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con la invención o se sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluye sales de adición ácida que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de acuerdo con la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

En una realización, los métodos de la presente invención comprenden el uso de un compuesto SARM como el único ingrediente activo. No obstante, también está dentro del alcance de la presente invención los métodos de a) la contracepción masculina; b) el tratamiento de una variedad de condiciones relacionadas con las hormonas, por ejemplo condiciones asociadas con la declinación de la producción de andrógenos en el envejecimiento masculino (ADAM); c) tratamiento de condiciones asociadas con la declinación de la producción de andrógenos en las mujeres (ADIF); d) tratamiento y/o prevención de condiciones de desgaste muscular agudo y/o crónico; e) prevenir y/o tratar condiciones de ojo seco; f) terapia sustitutiva de andrógenos orales; g) terminación, regresión o disminución de la incidencia del cáncer de próstata y h) inducir la apoptosis en una célula cancerígena como se ha descrito aquí, que comprende la administración de los compuestos SARM en combinación con un o más agentes terapéuticos. Estos agentes incluye, pero no se limitan a: análogos de LHRH, antiandrógenos reversibles, antiestrógenos, fármacos anticancerígenos, inhibidores de la 5-alfa reductasa, inhibidores de la aromatasa, progestinas, o agentes que actúan a través de otros receptores nucleares de hormonas.

Así, en una realización, la presente invención proporciona composiciones y composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un análogo de LHRH. En otra realización, la presente invención proporciona composiciones y composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un antiandrógeno reversible. En otra 5 realización, la presente invención proporciona composiciones y composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un antiestrógeno. En otra realización, la presente invención proporciona composiciones y composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un fármaco anticancerígenos. En otra realización, la 10 presente invención proporciona composiciones y composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un inhibidor de la 5-alfa reductasa. En otra realización, la presente invención proporciona composiciones y composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa. En otra realización, la 15 presente invención proporciona composiciones y composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con una progestina. En otra realización, la presente invención proporciona composiciones y composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un agente que actúa a través de otros receptores nucleares de hormonas.

20 **Sección de detalles experimentales**

Ejemplo 1

Actividad androgénica y anabólica de los compuestos 1-4

25 Se determinaron las afinidades de unión de los SARM de F, Cl o Br al anillo B y están representadas en la Tabla 1:

TABLA 1

30

Nombre	Estructura	PM	RB _A (%)	Ki
35 1 *		402, 3	26, 4	2, 3±0, 06
40 2 *		419	7, 6	8, 6±1, 2
45 3 *		462	5, 3	12, 6±1, 8
50 4 *		510	2, 7	23±1, 6
55	* compuesto de referencia			

ES 2 324 606 T3

Métodos experimentales

Animales. Se compraron en Harlan Biosciences (Indianapolis, IN) ratas macho inmaduras Sprague-Dawley, con un peso entre 90 y 100 g. Los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz-oscuridad con comida y agua disponible *ad libitum*. El protocolo del animal se revisó y aprobó por el Comité Institucional de Uso y Cuidado de Animales de Laboratorio.

Diseño del estudio. Las ratas se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento. Un día antes del inicio del tratamiento con el fármaco, los animales se retiraron individualmente de la jaula, se pesaron y se anestesiaron con una dosis intraperitoneal de quetamina/xilazina (87/13 mg/kg; aproximadamente 1 mL por kg). Cuando estuvieron apropiadamente anestesiados (es decir, sin respuesta a pinchazo en el dedo gordo), se marcaron las orejas de los animales con el propósito de identificarlos. Las animales se colocaron entonces en una almohadilla estéril y se les lavó el abdomen y el escroto con betadine y alcohol al 70%. Se extrajeron los testículos mediante una incisión en la línea media del escroto, con uso de suture estéril para ligar el tejido supra-testicular antes de la eliminación de cada testículo. La herida quirúrgica se cerró con clips quirúrgicos de acero inoxidable estériles, y la zona se limpió con betadine. Se dejó que los animales se recuperaran sobre una almohadilla estéril (hasta que fueron capaces de levantarse) y después se devolvieron a su jaula.

Veinticuatro horas después, los animales se volvieron a anestesiaron con quetamina/xilazina, y se les colocó subcutáneamente una bomba osmótica Alzet (modelo 2002) en la región escapular. En este momento, se afeitó la región escapular y se lavó (betadine y alcohol) y se hizo una pequeña incisión (1 cm) utilizando un escalpelo estéril. Se insertó la bomba osmótica y la herida se cerró con un clip quirúrgico de acero inoxidable estéril. Se dejó que los animales se recuperaran y después se devolvieron a su jaula. Las bombas osmóticas contenían el tratamiento apropiado disuelto en polietilenglicol 300 (PEG300). Las bombas osmóticas se llenaron con la solución apropiada un día antes del implante. Los animales se monitorizaron diariamente en busca de signos de toxicidad aguda al tratamiento con el fármaco (por ejemplo, letargia, pelaje irregular).

A los 14 días de tratamiento con el fármaco, las ratas se anestesiaron con quetamina/xilazina. Los animales se sacrificaron mediante exsanguinaciones bajo anestesia. Se recogió una muestra de sangre mediante punción en la vena aorta abdominal, y se sometió a un análisis completo de células sanguíneas. Una porción de la sangre se colocó en un tubo separado, se centrifugó a 12000 g durante 1 minuto, y la capa de plasma se retiró y se congeló a -20°C. Se retiraron las próstatas ventrales, las vesículas seminales, el músculo elevador del ano, el hígado, riñones, bazo, pulmones, y corazón, se limpian de tejido extraño, se pesaron y se colocaron en viales que contenían un 10% de formalina tamponada neutral. Los tejidos conservados se enviaron a GTx, Inc. para su análisis histopatológico.

Para el análisis de los datos, los pesos de todos los órganos se normalizaron al peso corporal, y se analizaron en busca de cualquier diferencia estadísticamente significativa mediante ANOVA de factor único. Los pesos de la próstata y de las vesículas seminales se utilizaron como índices de evaluación de la actividad androgénica, y el peso del músculo elevador del ano se utilizó para evaluar la actividad anabólica.

40

Resultados

Las actividades androgénicas y anabólicas de los compuestos de referencia 1-4 se examinaron en un modelo de rata castrada 14 días después de la administración. Los resultados se muestran en la Figura 1 A-D como porcentaje del control intacto (no castrado, sin tratar). 0 mg/día indica controles castrados (castrado, sin tratar).

Como se muestra en la Figura 1, los pesos de la próstata, de las vesículas seminales y músculo elevador del ano en ratas castradas disminuye significativamente, debido a la ablación de la producción endógena de andrógenos. El tratamiento con dosificación incremental de los compuestos de referencia 1-4 (Figura 1 A-D respectivamente) resultó en un aumento selectivo de tejido en el peso del músculo elevador del ano, sin o con baja estimulación del crecimiento en el peso de la próstata y las vesículas seminales (es decir, los pesos de la próstata y de las vesículas seminales fue inferior al 40% de lo observado en animales intactos para el compuesto 2, e inferior al 20% para los compuestos 1, 3 y 4). Así, estos compuestos mostraron una baja potencia y actividad intrínseca en aumentar los pesos de la próstata y de las vesículas seminales, pero una mayor potencia y actividad intrínseca en aumentar los pesos del músculo elevador del ano. Particularmente, el compuesto 2 fue capaz de mantener el peso del músculo elevador del ano de los animales castrados al mismo nivel que el de los animales intactos. Así, los compuestos de referencia 1-4 son agentes anabólicos no esteroideos potentes. Esto es una mejora significativa sobre compuestos anteriores, ya que este compuesto estimula selectivamente el crecimiento muscular y otros efectos anabólicos mientras tiene un menor efecto en la próstata y vesículas seminales. Esto puede ser particularmente relevante para los hombres de edad avanzada respecto al desarrollo o progresión del cáncer de próstata.

65

ES 2 324 606 T3

Ejemplo 2

Actividad androgénica y anabólica del compuesto 5

5 La afinidad de unión del compuesto seleccionado 5 está representado en la Tabla 2:

TABLA 2

10

15

20

Nombre	Estructura	PM	Ki
5		382,3	3,3±0,08

25 Las actividades androgénicas y anabólicas del compuesto 5 se examinaron en un modelo de rata castrada 14 días después de la administración, utilizando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior.

30 Como se muestra en la Tabla 3 y en la Figura 2, el compuesto 5 demostró efectos farmacológicos selectivos de tejido en ratas macho castradas, con mayor eficacia en tejidos anabólicos (es decir, músculo elevador del ano) en comparación con los tejidos androgénicos (es decir, próstata y vesículas seminales). El compuesto 5 demostró una baja actividad farmacológica en la próstata (8,76 1,39% de intactos a una dosis de 1,0 mg/día) y en las vesículas seminales (10,76 0,91% de intactos a una dosis de 1,0 mg/día), sugiriendo que actúa como un agonista parcial débil en estos tejidos. De forma remarcable, el compuesto 5 demostró una alta eficacia en la actividad anabólica a una dosis de 1,0 mg/día, devolviendo al músculo elevador del ano a 75,26 9,51% de los observado en animales intactos.

35

TABLA 3. Peso medio de los órganos (Media ± 6 D.E.)			
Próstata Elevador del ano Vesículas seminales			
Control Intacto	100 ± 11,28	100 ± 12,12	100 ± 2,48
Controles Castrados	7,6 ± 0,68	45,9 ± 10,84	8,4 ± 1,05
0,10 mg/día	6,4 ± 0,82	54,9 ± 5,77	8,8 ± 1,18
0,25 mg/día	5,7 ± 0,61	61,0 ± 5,23	7,6 ± 1,37
0,50 mg/día	6,2 ± 0,56	55,0 ± 9,23	9,3 ± 1,57
0,75 mg/día	7,6 ± 0,74	68,9 ± 8,46	9,8 ± 3,65
1,00 mg/día	8,7 ± 1,39	75,2 ± 9,51	10,7 ± 0,91

60

65

ES 2 324 606 T3

Ejemplo 3

Actividad androgénica y anabólica del compuesto 6

- 5 La afinidad de unión del compuesto seleccionado 6 está representado en la Tabla 4:

TABLA 4

Nombre	Estructura	PM	Ki
6		398,8	3,4±0,08

Las actividades androgénicas y anabólicas del compuesto 5 se examinaron en un modelo de rata castrada 14 días después de la administración, utilizando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior.

25 Tal como se muestra en la Figura 3, los pesos de la próstata, vesículas seminales y músculo elevador del ano en ratas castradas, tratadas con vehículo disminuyó significativamente, debido a la ablación de la producción endógena de andrógenos. La administración exógena de propionato de testosterona, un esteroide androgénico y anabólico, aumentó los pesos de la próstata, vesículas seminales y músculo elevador del ano en ratas castradas de una manera dependiente de la dosis. El tratamiento con el compuesto 6 resultó en un aumento dependiente de la dosis en los pesos de la próstata, vesículas seminales y músculo elevador del ano. Comparado con el propionato de testosterona, el compuesto 6 mostró una potencia y actividad intrínseca inferior en aumentar los pesos de la próstata y vesículas seminales, pero una mayor potencia y actividad intrínseca y en aumentar el peso del músculo elevador del ano. En particular, el compuesto V, en una dosis tan baja como 0,3 mg/día, fue capaz de mantener el peso del músculo elevador del ano de animales castrados al mismo nivel que el de los animales intactos. Así, el compuesto 6 es un potente agente anabólico no esteroideo con menos actividad androgénica pero mayor actividad anabólica que el propionato de testosterona. Como en los compuestos 1-5, los compuestos 1-4 no están abarcados en la presente invención, esto es una mejora significativa en que este compuesto estimula selectivamente el crecimiento muscular y otros efectos anabólicos mientras que tiene un menor efecto en la próstata y vesículas seminales.

40 Ejemplo 4
Afinidades de Unión de los Moduladores Selectivos del Receptor de Andrógenos
 45 Se estudió la afinidad de unión *in vitro* al receptor de andrógenos de otros compuestos de referencia SARM, y los resultados se presentan en la Tabla 5.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

ES 2 324 606 T3

TABLA-5

(No abarcada en la presente invención)

Nombre	Estructura	PM	Ki
7		348,1	4,5±0,11
8		421,4	12,7±0,03
9		360,6	22,2±0,17
10		391,7	14,5±0,18
11		375,3	32,6±0,1
12		483,2	15,6±0,19
13		452,7	52,0±0,13
14		436,2	25,9±0,04

ES 2 324 606 T3

Nombre	Estructura	PM	Ki
15		357,3	62,0±0,05
16		440,2	3,5±0,13
17		376,3	>1800
18		436,2	ND
19		458,41	ND
20			17,0±0,64
ND- No Determinado			
Media del valor DHT Ki: 0,36±0,15			

55

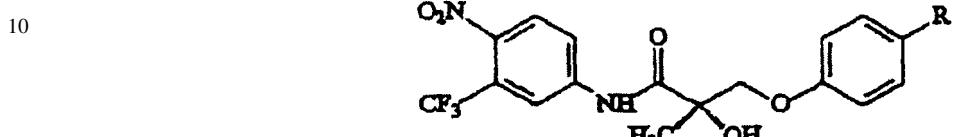
60

65

Ejemplo 5

Ligando No Esteroideos con Actividad Androgénica y Anabólica

5 Se examinó en ratas la eficacia *in vivo* y la toxicidad aguda de cuatro andrógenos no esteroideos (compuestos 1, 21, 22 y 23). Los ensayos *in vitro* establecieron que estos compuestos se unen al receptor de andrógenos con muy alta afinidad. Las estructuras y nombres de los cuatro compuestos se presentan a continuación:



15

Compuesto 1* R=F

20

Compuesto 21* R=NHCOC₃Compuesto 22* R=COCH₃Compuesto 23* R=COC₂H₅

25

* No abarcado en la presente invención.

Métodos experimentales

30 **Materiales.** Los isómeros S de los compuestos 1, 21, 22 y 23 y el isómero R del compuesto 1 se sintetizaron de acuerdo con el esquema mostrado en la Figura 7. El propionato de testosterona (PT), polietilenglicol 300 (PEG300, grado de reactivo) y la formalina tamponada neutral (10% p/v) se compraron a Sigma Chemical Company (St Louis, MO). Las bombas osmóticas Alzet (modelo 2002) se compraron a Alza Corp. (Palo Alto, CA).

35 **Animales.** Se compraron en Harlan Biosciences (Indianapolis, IN) ratas macho inmaduras Sprague-Dawley, con un peso entre 90 y 100 g. Los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz-oscuridad con comida y agua disponible *ad libitum*. El protocolo del animal se revisó y aprobó por el Comité Institucional de Uso y Cuidado de Animales de Laboratorio.

40 **Diseño del estudio.** Las ratas se distribuyeron aleatoriamente en veintinueve (29) grupos, con 5 animales por grupo. Los grupos de tratamiento se describen en la Tabla 6. Un día antes del inicio del tratamiento con el fármaco, los animales de los grupos 2 al 29 se retiraron individualmente de la jaula, se pesaron y se anestesiaron con una dosis intraperitoneal de quetamina/xilazina (87/13 mg/kg; aproximadamente 1 mL por kg). Cuando estuvieron apropiadamente anestesiados (es decir, sin respuesta a pinchazo en el dedo gordo), se marcaron las orejas de los animales con el propósito de identificarlos. Los animales se colocaron entonces en una almohadilla estéril y se les lavó el abdomen y el escroto con betadine y alcohol al 70%. Se extrajeron los testículos mediante una incisión en la línea media del escroto, con uso de suture estéril para ligar el tejido supra-testicular antes de la eliminación de cada testículo. La herida quirúrgica se cerró con clips quirúrgicos de acero inoxidables estériles, y la zona se limpió con betadine. Se dejó que los animales se recuperaran sobre una almohadilla estéril (hasta que fueron capaces de levantarse) y después se devolvieron a su jaula.

55 Veinticuatro horas después, los animales de los grupos 2 al 29 se volvieron a anestesiaron con quetamina/xilazina, y se les colocó subcutáneamente una bomba osmótica Alzet (modelo 2002) en la región escapular. En este momento, se afeitó la región escapular y se lavó (betadine y alcohol) y se hizo una pequeña incisión (1 cm) utilizando un escalpelo estéril. Se insertó la bomba osmótica y la herida se cerró con un clip quirúrgico de acero inoxidables estériles. Se dejó que los animales se recuperaran y después se devolvieron a su jaula. Las bombas osmóticas contenían el tratamiento apropiado (designado en la Tabla 1) disuelto en polietilenglicol 300 (PEG300). Las bombas osmóticas se llenaron con la solución apropiada un día antes del implante. Los animales se monitorizaron diariamente en busca de signos de toxicidad aguda al tratamiento con el fármaco (por ejemplo, letargia, pelaje irregular).

60 A los 14 días de tratamiento con el fármaco, las ratas se anestesiaron con quetamina/xilazina. Los animales se sacrificaron mediante exsanguinaciones bajo anestesia. Se recogió una muestra de sangre mediante punción en la vena aorta abdominal, y se sometió a un análisis completo de células sanguíneas. Una porción de la sangre se colocó en un tubo separado, se centrifugó a 12000 g durante 1 minuto, y la capa de plasma se retiró y se congeló a -20°C. Se retiraron las próstatas ventrales, las vesículas seminales, el músculo elevador del ano, el hígado, riñones, bazo, pulmones, y corazón, se limpian de tejido extraño, se pesaron y se colocaron en viales que contenían un 10% de formalina tamponada neutral. Los tejidos conservados se enviaron a GTx, Inc. para su análisis histopatológico.

ES 2 324 606 T3

Para el análisis de los datos, los pesos de todos los órganos se normalizaron al peso corporal, y se analizaron en busca de cualquier diferencia estadísticamente significativa mediante ANOVA de factor único. Los pesos de la próstata y de las vesículas seminales se utilizaron como índices de evaluación de la actividad androgénica, y el peso del músculo elevador del ano se utilizó para evaluar la actividad anabólica.

5

Resultados

Se examinaron las actividades androgénicas y anabólicas de los isómeros S de los compuestos de referencia 1, 21, 10 22 y 23 y el isómero R del compuesto de referencia 1 en el modelo de rata castrada tras los 14 días de la administración. El propionato de testosterona, a dosis incrementales, se utilizó como control positivo de los efectos anabólicos y androgénicos.

Como se muestra en la Figura 4, los pesos de la próstata, vesículas seminales y músculo elevador del ano en ratas castradas tratadas con vehículo disminuyeron significativamente, debido a la ablación de la producción endógena de andrógenos. La administración de propionato de testosterona exógena, un esteroide androgénico y anabólico, aumentó los pesos de la próstata, vesículas seminales, y músculo elevador del ano en ratas castradas en una manera dependiente de la dosis. El isómero R del compuesto de referencia 1 y los isómeros S de los compuestos de referencia 22 y 23 no mostraron efecto sobre los pesos de la próstata, vesículas seminales, y músculo elevador del ano en animales castrados (datos no mostrados). El isómero S del compuesto de referencia 1 (Figura 4) resultó en un aumento dependiente de la dosis en los pesos de la próstata, vesículas seminales y músculo elevador del ano.

El compuesto de referencia 1 mostró una gran selectividad de tejido. El compuesto de referencia 1 aumentó significativamente los pesos del músculo elevador del ano, pero mostró una capacidad nula o débil para estimular el crecimiento de la próstata y vesículas seminales (es decir, los pesos de la próstata y vesículas seminales es inferior al 20% de los observados en animales intactos o en animales tratados con propionato de testosterona).

En resumen, el compuesto de referencia 1 mostró actividad anabólica selectiva en comparación con el propionato de testosterona, un esteroide androgénico y anabólico. La actividad selectiva de tejido es una de las ventajas de los andrógenos no esteroideos en términos de aplicaciones relacionadas con el anabolismo.

Ninguno de los compuestos examinados produjo un efecto significativo en el peso corporal o los pesos de otros órganos (es decir, hígado, riñones, bazo, pulmones y corazón). Ningún compuesto produjo ningún signo de toxicidad aguda, como se determinó mediante análisis diagnósticos de hematología y examinación visual de los animales que recibieron el tratamiento. De forma remarcable, el compuesto 21 no suprime la producción de hormona luteinizante (LH) u hormona estimuladora de folículos (FSH) a una dosis de 0,3 mg/día (es decir, a una dosis que presentó los máximos efectos anabólicos).

Con estos estudios se descubrió que el compuesto de referencia 1 es un miembro de una clase de moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) que muestra unos potentes efectos anabólicos (por ejemplo, crecimiento muscular) con menos actividad androgénica (por ejemplo, crecimiento prostático). Esta nueva clase de fármacos presenta muchas ventajas sobre los andrógenos no selectivos, incluyendo aplicaciones terapéuticas potenciales en hombres y mujeres para la modulación de la fertilidad, eritropoiesis, osteoporosis, libido sexual y en hombres con cáncer de próstata o en alto riesgo de padecerlo.

Además, las Figuras 5 y 6 demuestran los efectos del compuesto de referencia 1 y el compuesto de referencia 21 sobre los niveles de LH y FSH en ratas. Estos resultados demuestran además la novedad de estos SARM, gracias a sus efectos diferenciales sobre estas hormonas relacionadas con la reproducción, demostrando así la actividad farmacológica específica de tejido. En la Figura 5, los niveles de LH en animales castrados tratados con PT y el compuesto, fueron significativamente inferiores a los de los animales sin tratar (es decir, controles castrados) a dosis superiores o iguales a 0,3 mg/día. No obstante, fueron necesarias dosis mayores (es decir, 0,5 mg/día o más) del compuesto 21 antes de observar una disminución significativa en los niveles de LH. Así, el compuesto 21 no suprime los niveles de LH a dosis que son capaces de provocar la máxima estimulación del crecimiento del músculo elevador del ano. En la Figura 6, los niveles de FSH fueron significativamente inferiores si los animales castrados se trataban con el compuesto 1 en comparación con los de los animales sin tratar (es decir, controles castrados) a dosis de 0,5 mg/día o superiores. De forma similar, se observaron niveles inferiores de FSH en animales tratados con PT. No obstante, solo fue significativa esta diferencia a una dosis de 0,75 mg/día. Los niveles de FSH en animales tratados con el compuesto 21 no fueron significativamente diferentes de aquellos de los animales no tratados a cualquier nivel de dosis utilizada. Así, el compuesto 21 no suprime los niveles de FSH a dosis que son capaces de provocar la máxima estimulación del crecimiento del músculo elevador del ano.

65

ES 2 324 606 T3

TABLA 6
Grupos de animales y Diseño Experimental

Grupo N°	¿Castrado?	Fármaco	Dosis	N° animales
1	No	Ninguno	Ninguna	5
2	Sí	Ninguno	Vehículo	5
3	Sí	Testosterona	0,1 mg/día	5
4	Sí	Testosterona	0,3 mg/día	5
5	Sí	Testosterona	0,5 mg/día	5
6	Sí	Testosterona	0,75 mg/día	5
7	Sí	Testosterona	1,0 mg/día	5
8	Sí	R-1	1,0 mg/día	5
9	Sí	S-1	0,1 mg/día	5
10	Sí	S-1	0,3 mg/día	5
11	Sí	S-1	0,5 mg/día	5
12	Sí	S-1	0,75 mg/día	5
13	Sí	S-1	1,0 mg/día	5
14	Sí	S-1	0,1 mg/día	5
15	Sí	S-21	0,3 mg/día	5
16	Sí	S-21	0,5 mg/día	5
17	Sí	S-21	0,75 mg/día	5
18	Sí	S-21	1,0 mg/día	5
19	Sí	S-22	0,1 mg/día	5
20	Sí	S-23	0,3 mg/día	5
21	Sí	S-23	0,5 mg/día	5
22	Sí	S-23	0,75 mg/día	5
23	Sí	S-23	1,0 mg/día	5
24	Sí	S-21	0,1 mg/día	5
25	Sí	S-21	0,3 mg/día	5
26	Sí	S-21	0,5 mg/día	5
27	Sí	S-21	0,75 mg/día	5
28	Sí	S-21	1,0 mg/día	5
29	Sí	Ninguno	Vehículo	5

Ejemplo de referencia 6

Procedimientos sintéticos

5 Ácido (2R)-1-Metacriloilpirrolidin-2-carboxílico (R-129). Se disolvió D-prolina (R-128, 14,93 g, 0,13 mol) en 71 mL de NaOH 2 N y se enfrió en un baño de hielo; la solución alcalina resultante se diluyó con acetona (71 mL). Una solución de acetona (71 mL) de cloruro de metacrililo 127 (13,56 g, 0,13 mol) y solución 2N de NaOH (71 mL) se añadieron a la vez durante 40 min. a la solución acuosa de D-prolina en un baño de hielo. El pH de la mezcla se mantuvo a 10-11°C durante la adición del cloruro de metacrililo. Tras agitar (3 h, temperatura ambiente), la mezcla se evaporó al vacío a una temperatura de 35-45°C para eliminar la acetona. La solución resultante se lavó con éter de etilo y se acidificó a pH 2 con HCl concentrado. La mezcla ácida se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de Celite, y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto bruto como un aceite incoloro. La recristalización del aceite a partir del éter de etilo y los hexanos proporcionó 16,2g (68%) del compuesto deseado como cristales incoloros: pf 102-103°C (lit [214] pf 102,5-103,5°C); el espectro de RMN de este compuesto demostró la existencia de dos rotámeros del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,28 (s) y 5,15 (s) para el primer rotámero, 5,15 (s) y 5,03 (s) para el segundo rotámero (totalmente 2H para ambos rotámeros, vinilo (CH₂), 4,48-4,44 para el primer rotámero, 4,24-4,20 (m) para el segundo rotámero (totalmente 1H para ambos rotámeros, CH en el centro quiral), 3,57-3,38 (m, 2H, CH₂), 2,27-2,12 (1H, CH), 1,97-1,72 (m, 6H, CH₂), CH, Me); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ para el rotámero mayoritario 173,3, 169,1, 140,9, 116,4, 58,3, 48,7, 28,9, 24,7, 19,5; para el rotámero minoritario 174,0, 170,0, 141,6, 115,2,60,3, 45,9, 31,0, 22,3, 19,7; IR (KBr) 3437 (OH), 1737 (C=O), 1647 (CO, COOH), 1584, 1508, 1459, 1369, 1348, 1178 cm⁻¹; [α]²⁶+80,8° (c = 1, MeOH); Análisis Calc. para C₉H₁₃NO₃: C 59,0, H 7,15, N 7,65. Encontrado: C 59,13, H 7,19, N 7,61.

25 (3R,8aR)-3-Bromometil-3-metil-tetrahidro-pirrolo[2,1c][1,4]oxazina-1,4-diona (R, R-130). Una solución de NBS (23,5 g, 0,132 mol) en 100 mL de DMF se añadió por goteo a una solución agitada del compuesto R-129 (16,1 g, 88 mmol) en 70 mL de DMF bajo argón a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó 3 días. El solvente, se eliminó al vacío, y precipitó un sólido amarillo. El sólido se suspendió en agua, se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se filtró, y se secó para proporcionar 18,6 g (81%) (peso inferior cuando se secó ~ 34%) del compuesto del título como un sólido amarillo: pf 152-154°C (lit. [214] pf 107-109°C para el isómero S); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,69 (dd, J = 9,6 Hz, J = 6,7 Hz, 1H, CH en el centro quiral), 4,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H, CHH_a), 3,86 (d, J = 11,4 Hz, 1H, CHH_b), 3,53-3,24 (m, 4H, CH₂), 2,30-2,20 (m, 1H, CH), 2,04-1,72 (m, 3H, CH₂ y CH), 1,56 (s, 2H, Me); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 167,3, 163,1, 83,9, 57,2, 45,4, 37,8, 29,0, 22,9, 21,6; IR (KBr) 3474, 1745 (C=O), 1687 (C=O), 1448, 1377, 1360, 1308, 1227, 1159, 1062 cm⁻¹; [α]D²⁶+124,5° (c = 1,3, cloroformo); Anal. Calc. para C₉H₁₂BrNO₃: C 41,24, H 4,61, N 5,34. Encontrado: C 41,46, H 4,64, N 5,32.

35 Ácido (2R)-3-bromo-2-hidroxi-2-metilpropanoico (R-131). Una mezcla de bromolactona R-130 (18,5 g, 71 mmol) en 300 mL de HBr al 24% se calentó a refluo durante 1 h. La solución resultante se diluyó con salmera (200 mL), y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (100 mL x4). La solución acuosa se acidificó con HCl concentrado a pH = 1, que, a su vez, se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). La solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de Celite, y se evaporó al vacío hasta la sequedad. La recristalización a partir de tolueno proporcionó 10,2 g (86%) del compuesto deseado como cristales incoloros: pf 107-109°C (lit. [214] pf 109-113°C del isómero S); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,63 (d, J = 10,1 Hz, 1H, CHH_a), 3,52 (d, J = 10,1 Hz, 1H, CHH_b), 1,35 (s, 3H, Me); IR (KBr) 3434 (OH), 3300-2500 (COOH), 1730 (C=O), 1449, 1421, 1380, 1292, 1193, 1085 cm⁻¹; [α]D²⁶+10,5° (c = 2,6, MeOH); Anal. Calc. para C₄H₇BrO₃: C 26,25, H 3,86. Encontrado: C 26,28, H 3,75.

50 N-[4-Nitro-3-(trifluorometil)fenil]-(2R)-3-bromo-2-hidroxi-2-metilpropanamida (R-132). Se añadió cloruro de tiofano (8,6 g, 72 mmol) por goteo bajo argón a una solución de bromácido R-131 (11,0 g, 60 mmol) en 70 mL de DMA entre - 5 y -10°C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h. bajo las mismas condiciones. Una solución de 4-nitro-3trifluorometil-anilina (12,4 g, 60 mmol) en 80 mL de DMA se añadió por goteo a la solución anterior, y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en un Rotavapor utilizando una bomba de aceite a un vacío elevado; el residuo se diluyó con una solución de NaHCO₃ saturada, y se extrajo con éter de etilo (100 mL x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró a través de Celite, y se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice, utilizando cloruro de metileno como eluyente para proporcionar 18,0 g (80%) del compuesto deseado: pf 98-100°C (Rf= 0,2, gel de sílice, CH₂Cl₂); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H, NH), 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H, ArH), 8,34 (dd, J = 9,0 Hz, J = 2,1Hz, 1H, ArH), 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH), 6,37 (s, 1H, OH), 3,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H, CHH_a), 3,58 (d, J = 10,4 Hz, 1H, CHH_b), 1,48 (s, 3H, Me); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 173,6 (C=O), 143,0, 127,2, 123,2, 122,6 (q, J = 33,0 Hz), 122,0 (q, J = 271,5 Hz), 118,3 (q, J = 6,0 Hz), 74,4, 41,4, 24,9; IR (KBr) 3344 (OH), 1680 (C=O), 1599, 1548 (C=C, Ar), 1427, 1363, 1161 cm⁻¹; MS (ESI): m/z 370,8 (M⁺); Anal. Calc. para C₁₁H₁₀BrN₂O₄: C 35,60, H 2,72, N 7,55. Encontrado: C 35,68, H 2,72, N 7,49.

65 N-[4-nitro-3-trifluorometil)fenil]-2S-3-[4-(acetilamino)fenoxi]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (S-147, Compuesto 21). El compuesto del título se preparó a partir del compuesto R-132 (0,37 g, 1,0 mmol), 4-acetamidofenol (0,23 g, 1,5 mmol) K₂CO₃ (0,28 g, 2,0 mmol), y 10% de cloruro de benciltributilamonio como un catalizador de transferencia de fase en 20 mL de metil etil cetona se calentó a refluo durante la noche bajo argón. Tras la reacción se realizó una TLC, la mezcla resultante se filtró a través de Celite, y se concentró al vacío hasta la sequedad. La purificación por

ES 2 324 606 T3

cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice (hexanos-acetato de etilo, 3:1) proporcionó 0,38 g (86%) ($R_f = 0,18$ hexanos-acetato de etilo, 3:1) del compuesto deseado como un polvo amarillo claro: pf 70-74°C; EL sólido puede recristalizarse a partir de acetato de etilo y hexano); ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H, NH), 9,75 (s, 1H, NH), 8,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H, ArH), 8,36 (dd, J = 9,1 Hz, J = 1,9 Hz, 1H, ArH), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H, ArH), 7,45-7,42 (m, 2H, ArH), 6,85-6,82 (m, 2H, ArH), 6,25 (s, 1H, OH), 4,17 (d, J = 9,5 Hz, 1H, CHH_a), 3,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H, CHH_b), 1,98 (s, 3H, Me), 1,43 (s, 3H, Me); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 174,6 (C=O), 167,7, 154,2, 143,3, 141,6, 132,8, 127,4, 123,0, 122,7 (q, J = 33,0 Hz), 122,1 (q, J = 271,5 Hz), 120,1, 118,3 (q, J = 6,0 Hz), 114,6, 74,9, 73,8, 23,8, 23,0; IR (KBr) 3364 (OH), 1668 (C=O), 1599, 1512 (C=C, Ar), 1457, 1415, 1351, 1323, 1239, 1150 1046 cm⁻¹; MS (ESI): m/z 464,1 (M+Na)⁺; Anal. Calc. para C₁₉H₁₈F₃N₃O₆: C 51,71, H 4,11, N 9,52. Encontrado: C 52,33, H 4,40, N 9,01.

La síntesis de los diferentes análogos de éter del compuesto de referencia 21, como por ejemplo, pero sin limitarse a, los compuestos de referencia 1-4 y 23 proporcionados aquí, utiliza el intermediario común que es el paso final de la reacción. Los intermediarios bromo que se utilizan permiten desplazar a los diferentes compuestos fenólicos al 15 bromuro para proporcionar el producto éter deseado. La bromhidrina se convirtió en un epóxido y para abrir el epóxido para proporcionar el mismo producto éter deseado.

Podrá apreciarse por un experto en la materia que la presente invención no está limitada por lo que particularmente se ha mostrado y se ha descrito hasta aquí. En lugar de eso, el alcance de la invención se define por las siguientes 20 reivindicaciones.

25

30

35

40

45

50

55

60

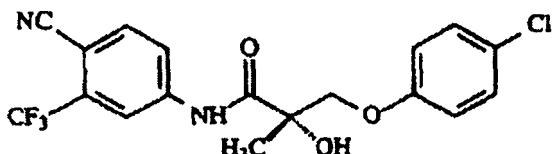
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) representado por la estructura:

5

10



15 o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es un agonista del receptor de andrógenos.

20

3. Una composición que comprende el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 y un transportador o diluyente aceptable.

25 4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 y un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 5. Un método *in vitro* para unir un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos a un receptor de andrógenos, que comprende el paso de poner en contacto el receptor de andrógenos con el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para unir el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos al receptor de andrógenos.

35 6. El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para suprimir la espermatogénesis en un sujeto que comprende poner en contacto un receptor de andrógenos del sujeto en una cantidad efectiva para suprimir la producción de esperma.

35

7. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para la contracepción de un sujeto masculino en una cantidad efectiva para suprimir la producción de esperma en dicho sujeto, efectuando así la contracepción en dicho sujeto.

40 8. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para terapia hormonal.

45 9. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para la terapia hormonal sustitutiva.

45

10. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar a un sujeto que padece una condición relacionada con las hormonas.

50

11. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar a un sujeto que padece cáncer de próstata.

55 12. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir el cáncer de próstata en un sujeto.

55

13. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para retrasar la progresión del cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata.

60

14. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir la recidiva del cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata.

65 15. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar la recidiva del cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata.

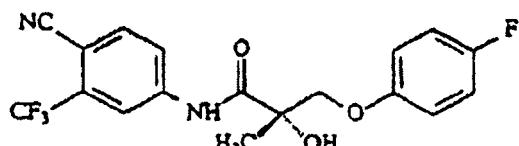
ES 2 324 606 T3

16. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar la condición de ojo seco en un sujeto que padece de ojo seco.

5 17. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir la condición de ojo seco en un sujeto.

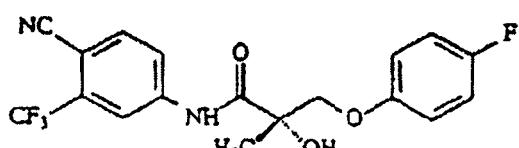
10 18. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para inducir la apoptosis en una célula cancerígena.

10 19. El uso del compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la estructura:



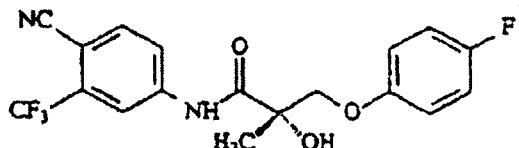
o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos; en una cantidad efectiva para suprimir la producción de esperma, para la preparación de una composición farmacéutica para suprimir la espermatogénesis en un sujeto.

25 20. El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la estructura:



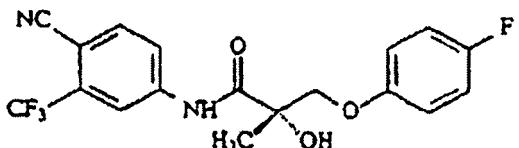
35 o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos; en una cantidad efectiva para suprimir la producción de esperma en un sujeto, para la preparación de una composición farmacéutica para la contracepción masculina.

40 21. El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la estructura:



50 o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica para tratar la condición de ojo seco en un sujeto que padece de ojo seco.

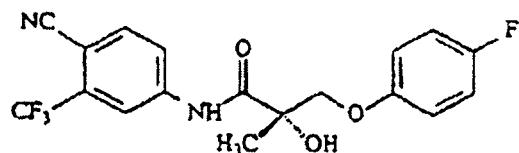
55 22. El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la estructura:



65 o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir la condición de ojo seco en un sujeto.

ES 2 324 606 T3

23. El uso de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la estructura:



- 10 o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica para inducir la apoptosis en una célula cancerígena.

15

20

25

30

35

40

45

50

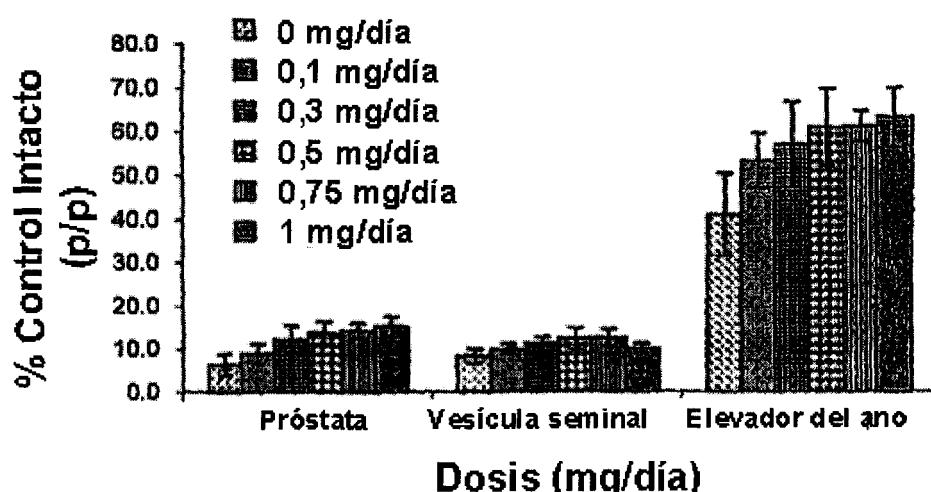
55

60

65

C

Compuesto 3- Farmacología



D

Compuesto 4- Farmacología

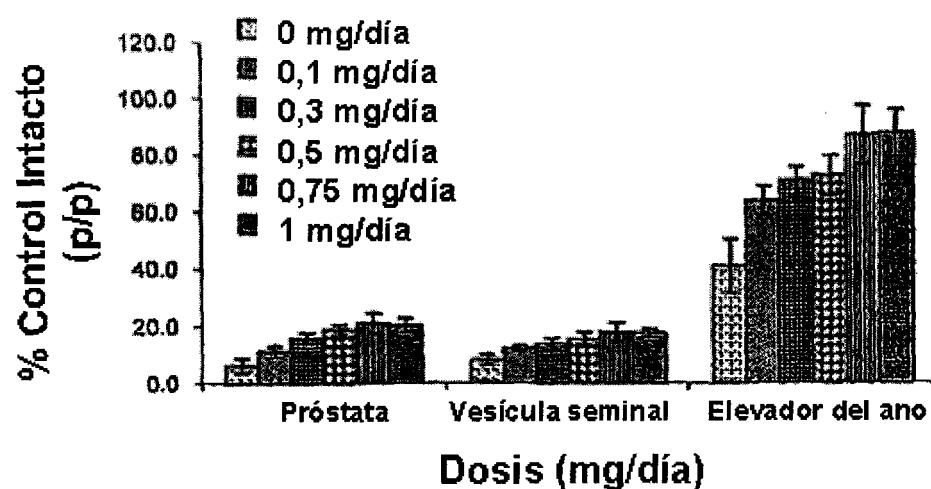


Figura 1

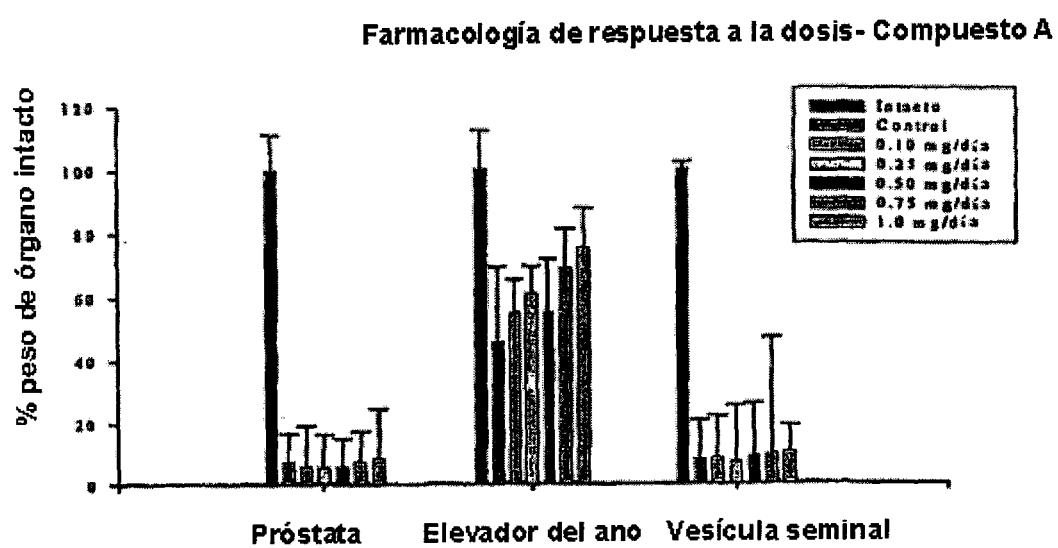


Figura 2

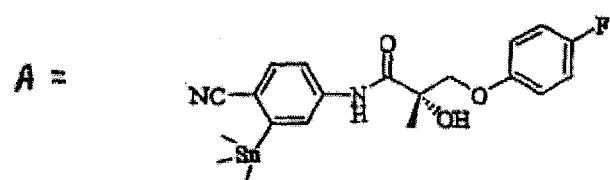
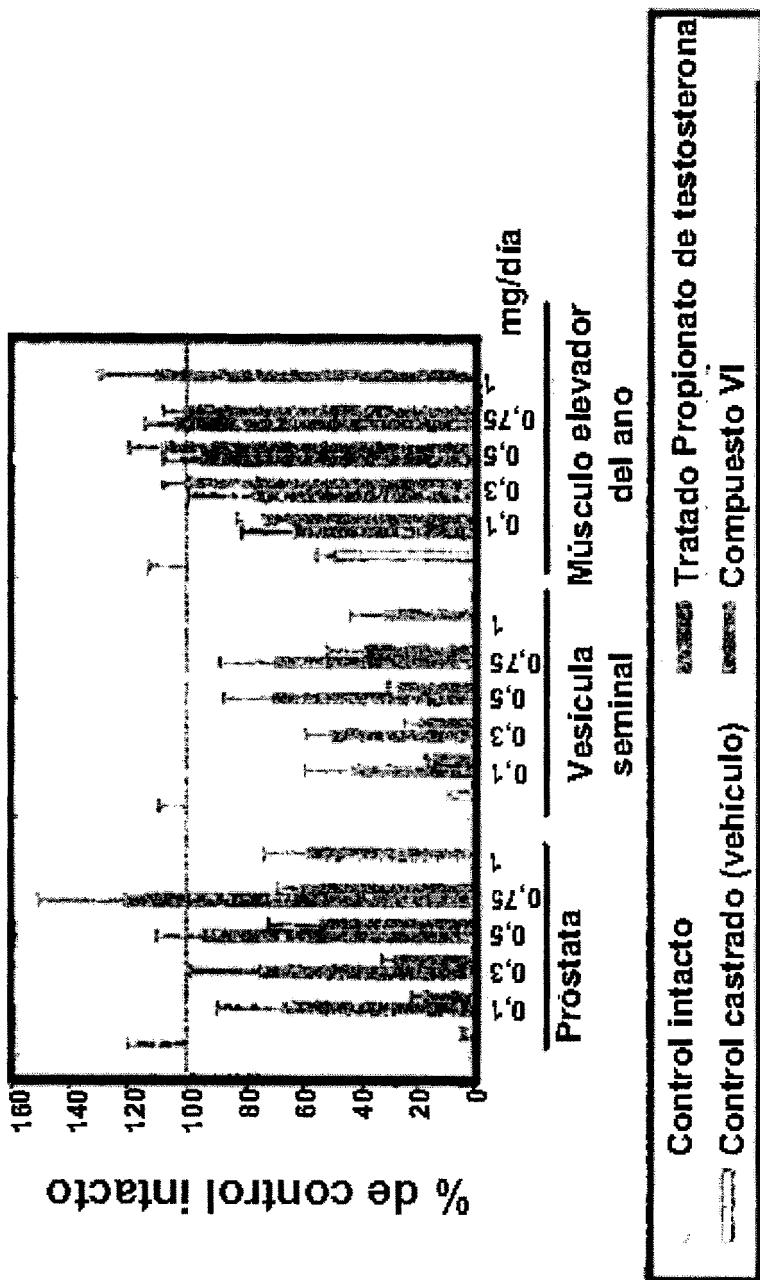


Figura 3: El compuesto 6 demuestra efectos farmacológicos selectivos de tejido



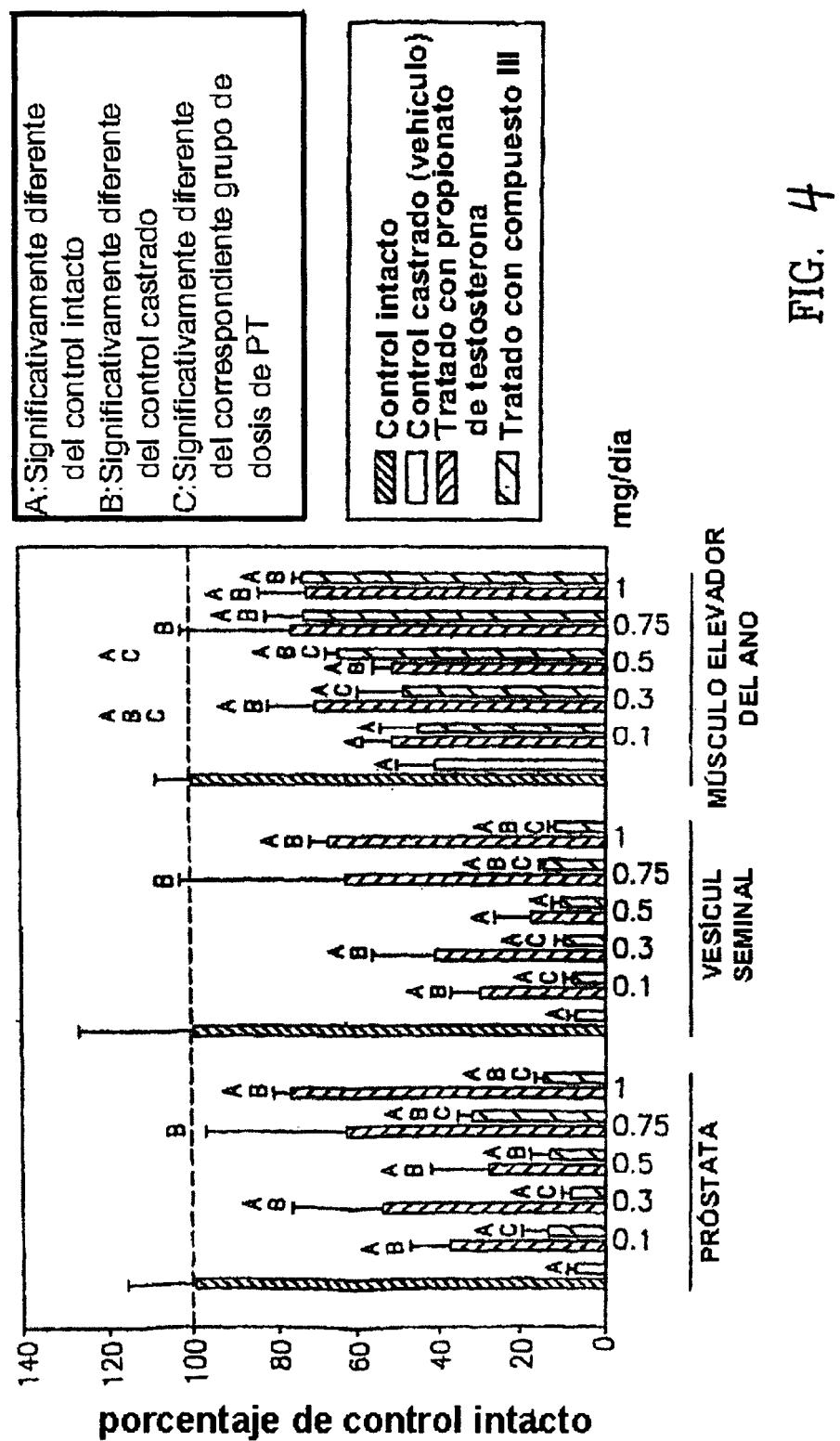


FIG. 4

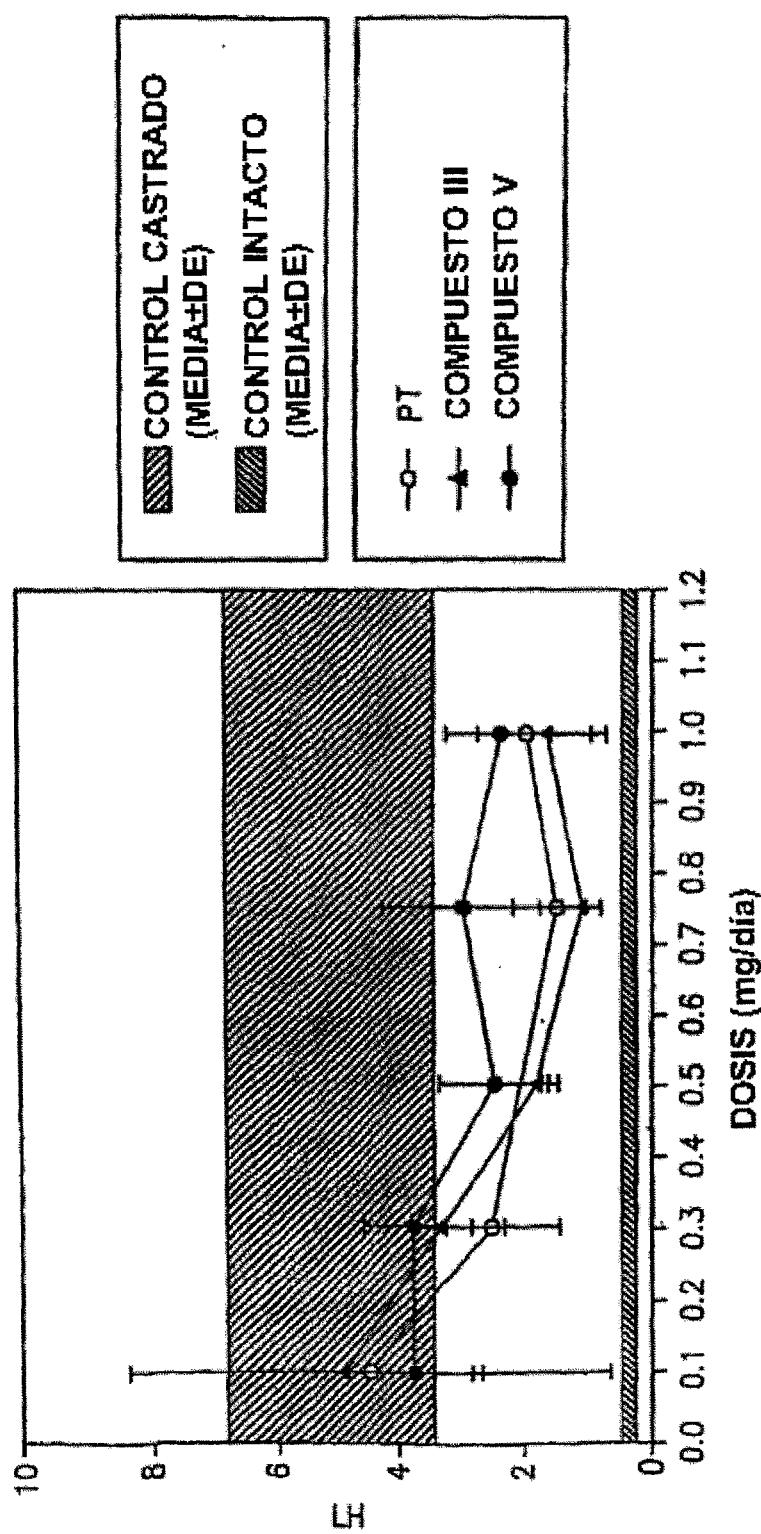


FIG. 5

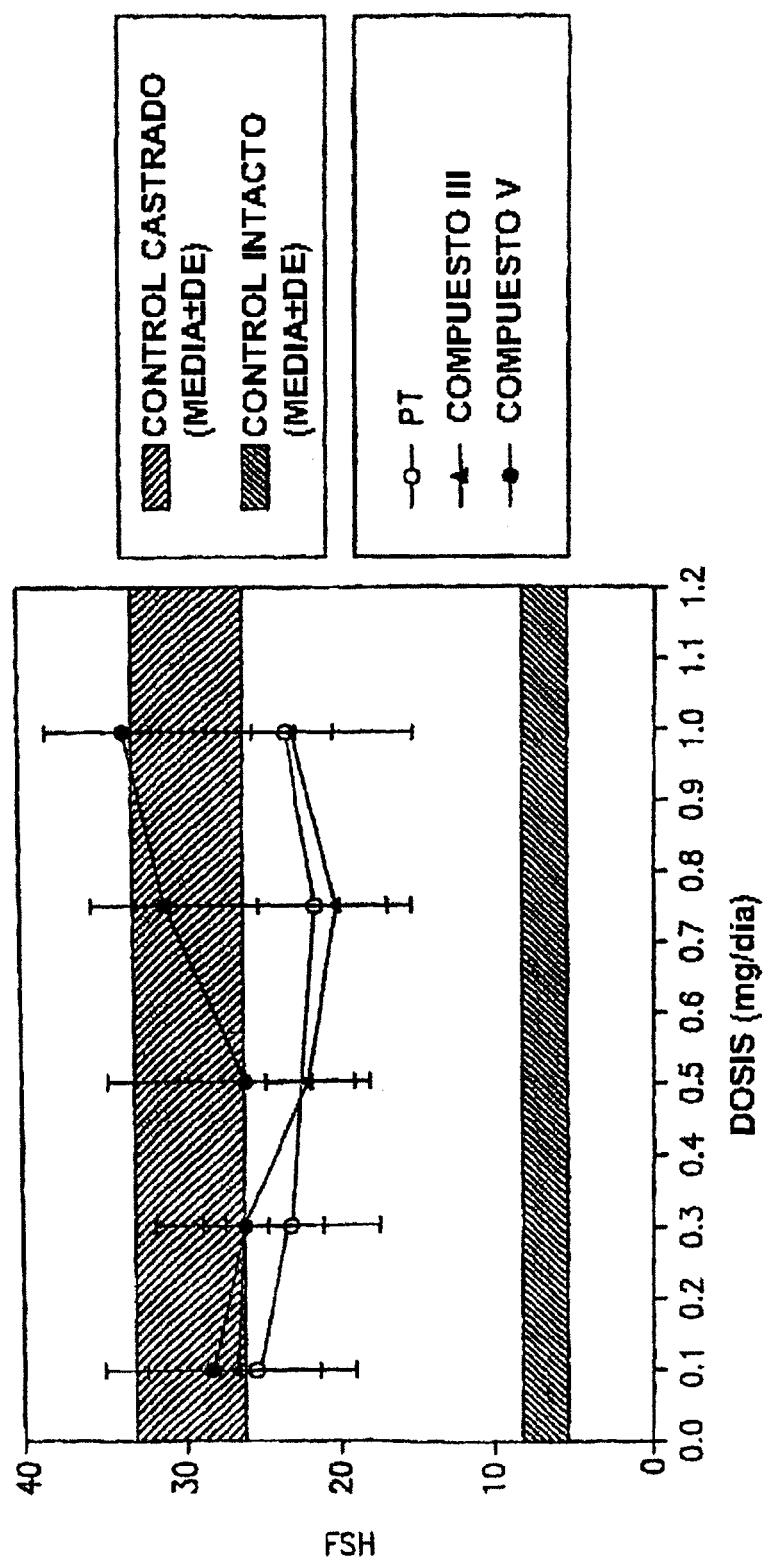


FIG. 6

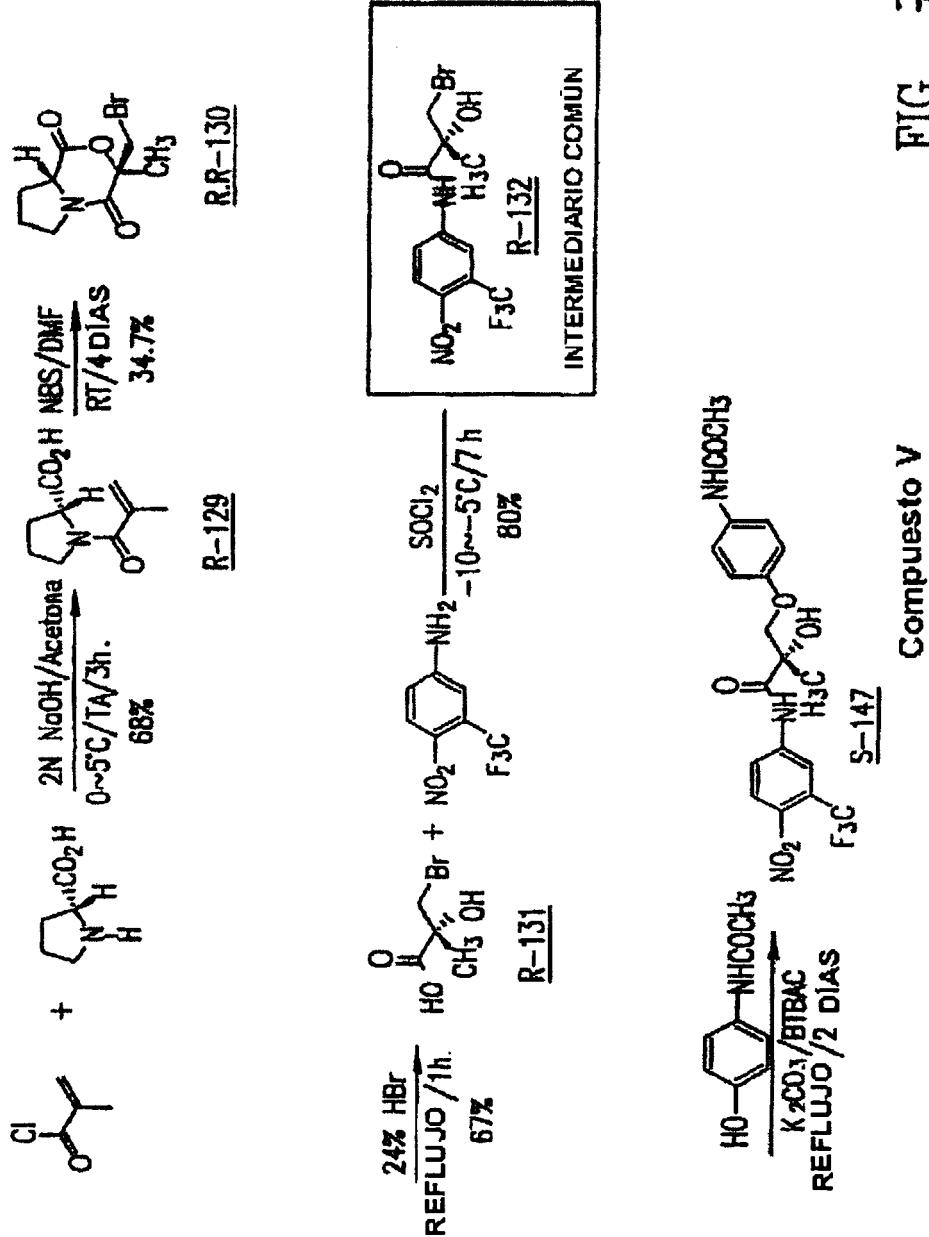


FIG. 7