

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713200-0 A2**

(22) Data de Depósito: 19/07/2007
(43) Data da Publicação: 10/04/2012
(RPI 2153)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 255/00
C07D 207/00

(54) Título: MODULADORES SELETIVOS DE RECEPTORES DE ANDROGÊNIO, SEUS ANÁLOGOS E DERIVADOS, E SEUS USOS

(30) Prioridade Unionista: 19/07/2006 US 60/831,880,
19/07/2006 US 60/831,988

(73) Titular(es): OSURF (OHIO STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION), UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH FOUNDATION

(72) Inventor(es): BOHL, CASEY, DALTON, JAMES T., MILLER, DUANE, D, MOHLER, MICHAEL, RAKOV, IGOR

(74) Procurador(es): PINHEIRO NETO - ADVOGADOS

(86) Pedido Internacional: PCT US2007016312 de
19/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/011073 de
24/01/2008

(57) Resumo: MODULADORES SELETIVOS DE RECEPTORES DE ANDROGÊNIO, SEUS ANÁLOGOS E DERIVADOS, E SEUS USOS. Esta invenção provê compostos para ligação com receptores de hormônios nucleares, composições compreendendo os mesmos, e seus métodos de usos no tratamento de uma variedade de doenças ou condições em um indivíduo, incluindo, inter-alia, câncer de próstata e/ou doenças ou desordens dos ossos e músculos.

"MODULADORES SELETIVOS DE RECEPTORES DE ANDROGÊNIO, SEUS ANÁLOGOS E DERIVADOS, E SEUS USOS"

REFERÊNCIA CRUZADA COM PEDIDOS DE PATENTE
RELACIONADOS

5 Este pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos número de série 60/831,880, depositado em 19 de julho de 2006, e do Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos número de série 60/831,988, depositado em 19 de julho de 2006; ambos estando aqui incorporados
10 como referência na sua totalidade.

Campo da Invenção

Esta invenção provê compostos de ligação com receptores de hormônio nucleares, e seus usos para tratar uma variedade de doenças ou condições em um indivíduo, incluindo,
15 *inter alia*, câncer de próstata e/ou doenças ou distúrbios dos ossos e músculos.

Antecedentes da Invenção

A superfamília de receptores de hormônio nuclear é uma das maiores classes de fatores de transcrição e está envolvida
20 em abundantes processos fisiológicos. Os 48 membros desta família estão divididos em três classes, com a classe 1 compreendendo receptores para androgênio (RA), para estrogênio (RE- α e RE- β), para glucocorticóide (RG), para progesterona (RP) e para mineralocorticóides (RM). A classe 2 contém receptores para
25 retinóides, tiróides e vitamina D, enquanto a classe 3 inclui receptores para os quais os ligantes ainda serão identificados (órfãos). Receptores de hormônios nucleares têm um domínio N-terminal (DNT) cuja função é menos caracterizada, um domínio de ligação de DNA (DLD) que é responsável pela ligação do receptor
30 aos elementos de resposta de DNA, uma região de articulação que contém o sinal de localização nuclear, e um domínio de ligação de ligante (DLL), ao qual os ligantes se ligam e ativam ou inibem a ação do receptor. Além disso, há dois domínios de função de ativação, um no DNT (FA-1) e o outro no DLL (FA-2). Devido à alta
35 homologia da sequência de amino-ácidos do DLD, à moderada homologia e características estruturais secundárias e terciárias semelhantes do DLL, e às características químicas comuns dos

ligantes esteroidais, os receptores da classe I são freqüentemente capazes de fazer ligação (por exemplo, reação cruzada) com os ligantes de outros receptores classe I. Por exemplo, estudos iniciais com RA e RE sugerem que a orientação do esteróide no DLL, com o anel-A de esteróide em contato com a hélice-3, e o anel-D em contato com resíduos da hélice-11, é provável ser geral para todos os receptores de hormônios de esteróide.

O receptor de androgênio ("RA") é uma proteína reguladora transcripcional ativada por ligante que media a indução do desenvolvimento e da função sexual masculina através de sua atividade com androgênios endógenos. Os androgênios são geralmente conhecidos como os hormônios sexuais masculinos. Os hormônios androgênicos são esteróides que são produzidos no corpo pelos testículos e pelo córtex da glândula supra-renal, ou podem ser sintetizados em laboratório. Os esteróides androgênicos cumprem um papel importante em muitos processos fisiológicos, incluindo o desenvolvimento e manutenção das características sexuais masculinas tais como massa dos ossos e músculos, crescimento da próstata, espermatogênese e o padrão capilar masculino (Matsumoto, *Endocrinol. Met. Clin. N. Am.* 23:857-75 (1994)). Os androgênios esteroidais endógenos incluem testosterona e di-hidrotestosterona ("DHT"). A testosterona é o esteróide principal secretado pelos testículos e é o androgênio circulante primário encontrado no plasma dos machos. A testosterona é convertida em DHT pela enzima 5 alfa-reductase em muitos tecidos periféricos. Imagina-se assim que a DHT serve como o mediador intracelular para a maioria das ações do androgênio (Zhou, et al., *Molec. Endocrinol.* 9:208-18 (1995)). Outros androgênios esteroidais incluem ésteres de testosterona, tal como cipionato, propionato, fenilpropionato, ciclopentilpropionato, isocarporato, enantato e ésteres de decanoato, e outros androgênios sintéticos tais como 7-metil-Nortestosterona ("MENT") e seu éster de acetato (Sundaram et al., "7 Alfa-metil-Nortestosterone (MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception", *Ann. Med.*, 25:199-205 (1993) ("Sundaram"). Porque o RA está envolvido no desenvolvimento e na função sexual masculina, o RA é um alvo provável para efetuar a contracepção

masculina ou outras formas de terapia de substituição de hormônios.

O receptor de progesterona humana (RP) ocorre como três diferentes isoformas: RP-A, RP-B, e RP-C (Kastner et al., *EMBO. J.* 9:1603-1614, 1990; Wei et al., *Mol. Endo.* 10:1379-1387, 1996), das quais o RP-A e o RP-B são os mais abundantes. Porém, a relação das isoformas de RP-A versus RP-B não é constante entre tecidos-alvo, e isto pode alterar a resposta celular, porque a atividade de cada isoforma pode variar.

Há pouquíssimos compostos que exibem atividade parcial de progestina sob uma ampla variedade de condições. RU-486, a antiprogestina mais comumente usada, —exibe atividade agonista parcial apenas sob condições selecionadas. Os compostos de antiprogestina com atividade agonista parcial são úteis para tratar várias doenças e condições reguladas pela progestina, porém, as poucas antiprogestinas conhecidas têm apenas atividade agonista parcial limitada e permanece a necessidade, no estado da arte, de antiprogestinas com atividade agonista parcial de grande alcance.

O crescimento da população mundial e a consciência social do controle de natalidade têm estimulado muito as pesquisas sobre contracepção. A contracepção é um assunto difícil sob quaisquer circunstâncias. Ela carrega estigmas culturais e sociais, implicações religiosas, e, certamente, preocupações significativas com a saúde. Esta situação é exacerbada apenas quando o assunto focaliza a contracepção masculina. Apesar da disponibilidade de dispositivos anticoncepcionais adequados, historicamente, a sociedade tem visto as mulheres como responsável pelas decisões anticoncepcionais e suas conseqüências. Embora a preocupação com doenças sexualmente transmissíveis tenha tornado os homens mais alertas sobre a necessidade de desenvolver hábitos sexuais seguros e responsáveis, freqüentemente as mulheres ainda têm que arcar com a escolha da opção anticoncepcional. As mulheres têm várias opções, desde dispositivos mecânicos temporários tais como esponjas e diafragmas, até dispositivos químicos temporários tais como espermicidas. As mulheres também têm à sua disposição opções

permanentes, tais como dispositivos físicos incluindo DIUs e tampões cervicais, bem como tratamentos químicos permanentes tais como pílulas de controle de natalidade e implantes subcutâneos. Entretanto, até o momento, as únicas opções disponíveis para os homens incluem o uso de preservativos e vasectomia. O uso de preservativos, porém, não é o aprovado por muitos homens por causa da sensibilidade sexual reduzida, interrupção da espontaneidade sexual, e a significativa possibilidade de gravidez causada por rompimento ou uso errôneo. As vasectomias também não são aprovadas. Se métodos mais convenientes de controle de natalidade estivessem disponíveis para homens, particularmente métodos a longo prazo que não requerem nenhuma atividade preparativa imediatamente antes de um ato sexual, tais métodos poderiam aumentar significativamente a probabilidade de que os homens chamassem para si maior responsabilidade pela contracepção.

A administração de esteróides sexuais masculinos (por exemplo, testosterona e seus derivados) tem apresentado resultados particularmente promissores a este respeito, devido às propriedades combinadas de supressão de gonadotropina e de substituição de androgênio destes compostos (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)). A administração habitual de altas doses de testosterona abole completamente a produção de esperma (azoospermia) ou a reduz a um nível muito baixo (oligospermia). O grau de supressão espermatogênico necessário para produzir infertilidade não é precisamente conhecido. Porém, um relatório recente da Organização de Saúde demonstrou que injeções intramusculares semanais de enantato de testosterona resultam em azoospermia ou oligospermia severa (isto é, menos de 3 milhões de espermatozóides por ml), e infertilidade em 98% dos homens recebendo terapia (Força-Tarefa da Organização Mundial de Saúde sobre Métodos E Regulamentos da Fertilidade Masculina, *"Contraceptive Efficacy of Testosterone-induced Azoospermia and*

Oligospermia in Normal Men", Fertility and Sterility, 65:821-29 (1996)).

Uma variedade de ésteres de testosterona foi desenvolvida, sendo mais lentamente absorvidos após injeção intramuscular, e assim resultando em maior efeito androgênico. O enantato de testosterona é o mais amplamente usado destes ésteres. Embora o enantato de testosterona seja valioso em termos de estabelecer a viabilidade de agentes hormonais para contracepção masculina, ele tem várias desvantagens, incluindo a necessidade de injeções semanais e a presença de níveis de pico suprafisiológico de testosterona imediatamente após a injeção intramuscular (Wu, *"Effects of Testosterone Enanthate in Normal Men: Experience From a Multicenter Contraceptive Efficacy Study", Fertility and Sterility, 65:626-36 (1996)).*

A densidade mineral óssea (DMO) diminui com a idade em machos e fêmeas. Quantidades diminuídas de conteúdo mineral dos ossos (CMO) e de DMO correlaciona-se à diminuição da força dos ossos e predispõem os pacientes a fraturas.

A osteoporose é uma doença sistêmica do esqueleto, caracterizada por uma baixa massa óssea e deterioração do tecido dos ossos, com um conseqüente aumento de fragilidade dos ossos e suscetibilidade a fraturas. Nos E.U.A., esta condição afeta mais de 25 milhões de pessoas e causa mais de 1,3 milhões de fraturas a cada ano, incluindo 500.000 fraturas da espinha, 250.000 de quadril e 240.000 de pulso, anualmente. As fraturas de quadril são a conseqüência mais séria da osteoporose, com 5-20% de pacientes morrendo no espaço de um ano, e mais de 50% dos sobreviventes ficando incapacitados. Os mais velhos têm maior risco de osteoporose, e o problema é prognosticado para aumentar significativamente com o envelhecimento da população. A incidência de fraturas no mundo todo é prevista para aumentar em três vezes durante os próximos 60 anos, e um estudo calculou que em 2050 haverá mundialmente 4,5 milhões de fraturas de quadril.

As mulheres têm maior risco de osteoporose que os homens. Mulheres sofrem uma aceleração acentuada na perda óssea durante os cinco anos seguintes à menopausa. Outros fatores que aumentam o risco incluem o fumo, o abuso de álcool, um estilo de

vida sedentário e baixo consumo de cálcio. Porém, a osteoporose também ocorre freqüentemente nos machos. Está comprovado que a densidade mineral do osso diminui com a idade, nos machos. O decréscimo da quantidade de conteúdo mineral e da densidade dos ossos correlaciona-se com o decréscimo da força dos ossos, e o predispõe a fraturas. Os mecanismos moleculares sob os efeitos pleiotrópicos dos hormônios sexuais em tecidos não-reprodutivos estão apenas começando a ser entendidos, mas está claro que concentrações fisiológicas de androgênios e estrogênios cumprem um papel importante em manter a homeostase dos ossos ao longo do ciclo de vida. Por conseguinte, quando ocorre privação de androgênio ou estrogênio, há um aumento resultante na taxa de remodelamento dos ossos, que altera o equilíbrio entre reabsorção e formação, em favor da reabsorção, o que contribui para a perda global de massa dos ossos. Em machos, o declínio natural dos hormônios sexuais na maturidade (declínio direto de androgênios bem como níveis mais baixos de estrogênios derivados da aromatização periférica de androgênios) está associado à fragilidade dos ossos. Este efeito também é observado em machos que foram castrados.

A degeneração ou perda muscular refere-se à perda progressiva de massa muscular e/ou ao enfraquecimento progressivo e à degeneração muscular, incluindo os músculos esqueléticos ou voluntários, que controlam os movimentos, os músculos cardíacos, que controlam o coração (cardiomiopáticos), e os músculos lisos. A degeneração muscular crônica é um estado crônico (isto é, persistindo por um longo período de tempo) caracterizado pela perda progressiva de massa muscular, e enfraquecimento e degeneração muscular.

A perda de massa muscular que ocorre durante a degeneração muscular pode ser caracterizada por degradação das proteínas muscular por catabolismo. O catabolismo de proteína ocorre por causa de uma alta taxa, anômala, de degradação de proteína, uma taxa anormalmente baixa de síntese de proteína, ou uma combinação de ambas. O catabolismo de proteína muscular, se for causado por um alto grau de degradação de proteína ou um baixo

grau de síntese de proteína, conduz a uma diminuição da massa muscular e à perda muscular.

A degeneração muscular está associada a patologias, enfermidades, doenças ou condições crônicas, neurológicas, genéticas ou infecciosas. Estas incluem distrofias musculares, tais como distrofia muscular de Duchenne e distrofia miotônica; atrofias musculares tais como atrofia muscular pós-pólio (AMPP); cachexias, tais como cachexia cardíaca, cachexia da SIDA (AIDS) e cachexia decorrente de câncer, desnutrição, lepra, diabetes, doenças renais, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer, insuficiência renal em fase terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, infecção por vírus HIV, SIDA (AIDS), e cardiomiopatia.

Além disso, outras circunstâncias e condições estão associadas e podem causar degeneração muscular. Estas incluem: dor crônica da região mais baixa das costas, idade avançada, lesões no sistema nervoso central (SNC), lesões dos nervos periféricos, lesões da medula espinhal, lesões químicas, danos ao sistema nervoso central (SNC), danos aos nervos periféricos, dano à medula espinhal, danos químicos, queimaduras, perda de condicionamento devido ao desuso, que ocorre quando um membro é imobilizado, longo tempo de hospitalização devido a uma doença ou lesão, e alcoolismo.

Um caminho de sinalização de receptor de androgênio (RA) intacto é crucial para o desenvolvimento apropriado dos músculos esqueléticos. Além do mais, um caminho de sinalização de RA intacto aumenta a massa muscular magros, a força muscular e a síntese de proteína no músculo,

A perda muscular, se não combatida, pode causar sérios problemas à saúde. Por exemplo, as mudanças que ocorrem durante a degeneração muscular podem conduzir a um estado físico debilitado que é prejudicial à saúde de um indivíduo, resultando em um aumento da suscetibilidade à fratura dos ossos e em um estado de desempenho físico deficiente. Além disso, a perda muscular é um forte elemento de prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes sofrendo de cachexia e SIDA (AIDS).

Novas soluções são urgentemente necessárias tanto em nível clínico como em nível da ciência básica para desenvolver compostos úteis para: a) contracepção masculina; b) tratamento de uma variedade de condições relacionadas aos hormônios, por exemplo, condições associadas ao Declínio Androgênico no Envelhecimento Masculino (DAEM), tais como fadiga, depressão, libido diminuída, disfunção sexual, disfunção erétil, hipogonadismo, osteoporose, perda de cabelo, anemia, obesidade, sarcopenia, osteopenia, osteoporose, hiperplasia benigna de próstata, alterações de humor e cognição, e câncer de próstata; c) tratamento de condições associadas ao Declínio Androgênico Feminino (DAF), tais como disfunção sexual, libido sexual diminuída, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporose, alterações de cognição e humor, depressão, anemia, perda de cabelo, obesidade, endometriose, câncer de mama, câncer uterino e câncer ovariano; d) tratamento e/ou prevenção de degeneração muscular aguda ou crônica; e) diminuição da incidência, interrupção, ou regressão, de câncer de próstata; f) terapia de reposição androgênica oral e/ou outras terapêuticas clínicas e/ou áreas de diagnóstico.

Uma ampla variedade de condições e/ou de doenças são afetadas pelo hipogonadismo, e efeitos catabólicos, incluindo doenças renais, danos do sistema nervoso central, queimaduras e lesões crônicas.

Nos Estados Unidos (EUA), há uma incidência e prevalência crescente de insuficiência renal. O número de pacientes matriculados em programas baseados em cuidados médicos (Medicare) de doença renal na fase terminal (DRFT) aumentou de aproximadamente 10.000 beneficiários em 1973 para 86.354 em 1983, e para 431.284 a partir de 31 de Dezembro de 2002. Somente em 2002, 100.359 pacientes entraram no programa de DRFT nos EUA. A doença renal crônica (DRC) é uma precursora da DRFT e ocorre quando os rins não são capazes de eliminar Assim sendo os excretos corporal. A DRC é uma doença que progride lentamente, na qual a diabetes, a hipertensão e a anemia podem ser condições comórbidas.

A DRC é diagnosticada usando um sistema escalonado que demonstra a quantidade disponível da função renal (fase 1 = função renal normal) e os pacientes freqüentemente não apresentam sintomas nas fases iniciais. A fase 5 da DRC é a DRFT, que é uma insuficiência renal completa ou quase completa e normalmente ocorre quando a função renal está abaixo de 10% da média.

Os sintomas associados à DRFT incluem hipogonadismo, perda de peso involuntária, fadiga e outros.

Queimaduras resultam em uma redução de testosterona, redução do nível de nitrogênio e redução na densidade mineral óssea (DMO), que podem persistir mesmo um ano depois da lesão, e estão associadas à cicatrização prejudicada da ferida, riscos de infecção aumentados, erosão da massa corporal magra, reabilitação dificultada e morosa reintegração dos sobreviventes de queimaduras à sociedade. Os efeitos catabólicos iniciados como resultado da queimadura levam a uma significativa perda de peso involuntária, agravando problema.

Danos na medula espinhal (DCE) podem resultar na alteração da secreção ou produção de neuro-transmissores centrais, que por sua vez pode causar uma disfunção do eixo supra-renal-hipotálamo-pituitário, conduzindo a diminuições de testosterona e outros níveis de hormônios. DCE ou outras doenças ou traumas agudos incluem, caracteristicamente, catabolismo aumentado junto com atividade anabólica diminuída, resultando em uma condição que é propensa à perda de tecido corporal magro. Enquanto perdurar, ininterruptamente, o processo catabólico, o desequilíbrio na utilização de nutrientes continuará. Os efeitos da perda de massa corporal magra incluem o desenvolvimento de lesões e prejuízo aos mecanismos de cicatrização. Por causa da deficiência de nutrição e de proteínas combinada com a imobilização, os pacientes com lesão da medula espinhal estão sujeitos a um alto risco de apresentar escaras.

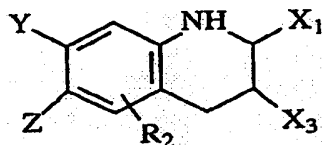
As lesões crônicas podem ser causadas por inúmeras condições, incluindo diabetes, problemas circulatórios, imobilização e outros. A presença de neuropatia, que aumenta o

risco de ulceração dos pés, por exemplo, na diabetes, agrava o problema.

Embora haja muitos tratamentos e terapias para estas condições, nenhum é ideal. Como o caminho de sinalização do receptor de androgênio (RA). Uma vez que foi demonstrado que o caminho de sinalização do receptor de androgênio (RA) aumenta a massa muscular magra, a força muscular e a síntese de proteína nos músculos, e uma vez que o hipogonadismo acompanha essas condições, as moléculas cujo alvo é o caminho de sinalização de RA podem ser úteis no tratamento dessas doenças e/ou condições..

Sumário da Invenção

Em uma forma de incorporação, esta invenção ~~provê~~ um composto representado pela estrutura da fórmula I:

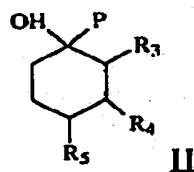


I

em que:

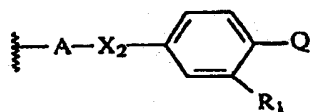
X₁ é C(O)R, X₃ é H, ou X₁ e X₃ junto com o anel de piperidina ao qual eles estão ligados formam um anel de 6 membros representado pela fórmula II:

R é NH₂, OH ou CH₃;



II

P é H ou



X₂ é O, S, SO, S(O)[=CHCH₂N(CH₃)₂], SO₂, NH, NR, NO, alquilenos C₁₋₄, C(OH)[CH₂CH₂N(CH₃)₂], C(=CHCH₂N(CH₃)₂), PO(alquila C₁₋₄), N[CH₂CH₂N(CH₃)₂], NO[CH₂CH₂N(CH₃)];

R₁ é H, halida;

A é (CH₂)_n; n é 0 ou 3;

R₃ é H, OH ou =O;

R₄ é H, oxo (=O), ou Q; R₅ é H; ou

R_5 e R_4 são H, e os carbonos aos quais eles estão ligados são conectados por uma ligação dupla;

Y e R_2 são independentemente H, alquila C_{1-4} , CF_3 , CN ou halida;

5 Z é H, CN, NO_2 ou halida; e

Q é H, CN, NO_2 , halida, $C(O)CH_2NH_2$, $C(O)NH$ (alquila C_{1-4}), $C(O)N$ (alquila C_{1-4})₂, $C(O)NH_2$, NH (alquila C_{1-4}), $NHC(O)NH_2$, $NHCO$ (alquila C_{1-4}) ou $NHSO_2$ (alquila C_{1-4});

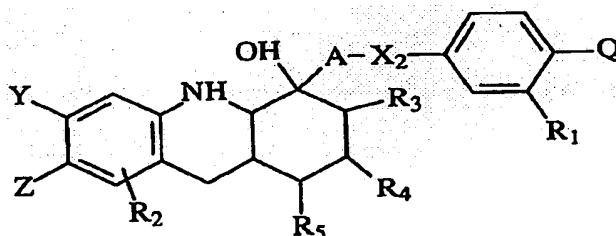
10 ou seu isômero, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada;

em que:

se X_1 é $COOH$ então R_2 não é uma halida; ou

se X_1 for $COOH$, então Z, Y e R_2 não são H.

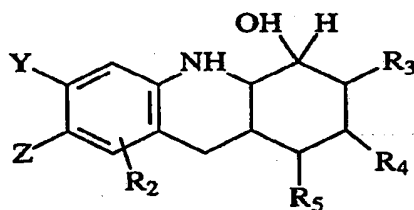
15 Em outra forma de incorporação o composto da fórmula I é representado pela estrutura da fórmula III:



III

em que Y, Z, Q, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A e X_2 são conforme descrito acima, para o composto da fórmula I.

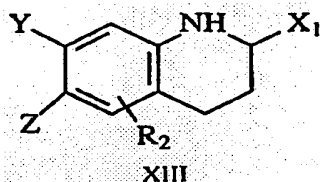
20 Em outra forma de incorporação o composto da fórmula I é representado pela estrutura da fórmula XII:



XII

em que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z e Y são conforme descrito acima, para o composto da fórmula I.

25 Em outra forma de incorporação o composto da fórmula I é representado pela estrutura da fórmula XIII:



em que X_1 é $C(O)R$ e Y , Z e R_2 são conforme descrito acima, para o composto da fórmula I;

em que:

se X_1 é $COOH$ então R_2 não é uma halida; ou

se X_1 for $COOH$, então Z , Y e R_2 não são H .

Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê uma composição compreendendo um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Em uma forma de incorporação, o composto é um modulador seletivo de receptor de androgênio (MSRA). Em uma forma de incorporação, o composto é um agonista parcial do receptor de androgênio. Em uma forma de incorporação, o composto é um agonista seletivo de tecido, ou em algumas formas de incorporação, um antagonista seletivo de tecido. Em algumas formas de incorporação, o composto é um antagonista seletivo de tecido do receptor de androgênio, em um tecido gonadal, enquanto é um agonista seletivo de tecido em outro tecido, tal como um músculo ou osso. Em outra forma de incorporação, o composto é antagonista seletivo de tecido do receptor de androgênio, em um tecido gorduroso.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método de contracepção em um indivíduo masculino, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ou uma composição compreendendo o mesmo, em uma quantidade eficaz para suprimir a produção de esperma no indivíduo, efetuando assim a contracepção no indivíduo.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método de terapia hormonal compreendendo a etapa de estabelecer um contato entre um receptor de androgênio de um indivíduo com um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmacêuticamente

aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ou uma composição compreendendo o mesmo, em uma quantidade eficaz para efetuar uma mudança em uma condição dependente de androgênio.

5 Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar um indivíduo sofrendo de câncer de próstata, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da fórmula (I), e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer
10 combinação relacionada, ou uma composição compreendendo o mesmo, em uma quantidade eficaz para tratar câncer de próstata no indivíduo.

 Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para retardar a progressão de câncer de próstata em um
15 indivíduo sofrendo de câncer de próstata, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ou
uma composição compreendendo o mesmo, em uma quantidade eficaz
20 para retardar a progressão de câncer de próstata no indivíduo.

 Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar um distúrbio relacionado aos ossos em um indivíduo, ou aumentar a massa dos ossos em um indivíduo, promover a formação de ossos em um indivíduo, administrando uma quantidade
25 eficaz de um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ou uma composição compreendendo o mesmo, em uma quantidade eficaz para tratar o dito distúrbio relacionado aos ossos.

30 De acordo com este aspecto, e em uma forma de incorporação, o indivíduo sofre de osteoporose, osteopenia, reabsorção aumentada dos ossos, fratura dos ossos, fragilidade dos ossos, perda de densidade mineral óssea (DMO), ou qualquer combinação relacionada. Em uma forma de incorporação, o método
35 aumenta a força dos ossos do dito indivíduo. Em uma forma de incorporação, o composto estimula ou aumenta a osteoblastogênese,

ou em outra forma de incorporação, o composto inibe a proliferação de osteoclastos.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência de, retardar a
5 progressão de, reduzir a severidade de, ou aliviar os sintomas associados a, um distúrbio de degeneração ou perda muscular em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou
10 qualquer combinação relacionada, ou uma composição compreendendo o mesmo, em uma quantidade eficaz para tratar o dito distúrbio de degeneração muscular no dito indivíduo.

De acordo com este aspecto, e em uma forma de incorporação, o distúrbio de degeneração muscular é devido a uma
15 patologia, doença, enfermidade ou condição. Em uma forma de incorporação, a patologia, doença, enfermidade ou condição é neurológica, infecciosa, crônica ou genética. Em uma forma de incorporação, a patologia, doença, enfermidade ou condição é uma distrofia muscular, uma atrofia muscular, atrofia muscular
20 espinhal-bulbar ligada ao cromossomo X (*SBMA - X-linked spinal-bulbar muscular atrophy*), uma cachexia, desnutrição, lepra, diabetes, doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer, insuficiência renal em fase terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, infecção por HIV, SIDA (*AIDS*), ou
25 cardiomiopatia.

Em uma forma de incorporação, o distúrbio de degeneração muscular é um distúrbio de perda muscular associado à idade; um distúrbio de perda muscular associado à perda de condicionamento devido ao desuso; ou o distúrbio de perda muscular
30 é devido a dor crônica na parte inferior das costas; queimaduras; dano ou lesão do sistema nervoso central (SNC); dano ou lesão dos nervos periféricos; dano ou lesão da medula espinhal; dano ou lesão química; ou alcoolismo.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê
35 um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de diabetes em um indivíduo humano, compreendendo administrar uma

quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao dito indivíduo.

5 Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de intolerância à glicose em um indivíduo humano, compreendendo a etapa de administrar uma quantidade eficaz de um composto da
10 fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao dito indivíduo.

 Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a
15 incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de hiper-insulinemia em um indivíduo humano, compreendendo a etapa de administrar uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação
20 relacionada, ao dito indivíduo.

 Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de resistência à insulina em um indivíduo humano, compreendendo a
25 etapa de administrar uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao dito indivíduo.

 Em uma forma de incorporação, esta invenção provê
30 um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de doenças associadas à diabetes, compreendendo a etapa de administrar uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto
35 farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao dito indivíduo.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de condições de fígado gorduroso em um indivíduo humano, compreendendo a etapa de administrar uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao dito indivíduo.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de uma doença cardiovascular em um indivíduo humano, compreendendo a etapa de administrar uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao dito indivíduo.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de cachexia em um indivíduo, incluindo a etapa de administrar uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao dito indivíduo. Em outra forma de incorporação, a dita cachexia é decorrente de câncer do pulmão, câncer do pulmão de células não-pequenas, doença de não-Hogkins, linfoma ou câncer colo-retal.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar uma doença ou condição dos olhos de um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao indivíduo. Em uma forma de incorporação, a doença ou condição dos olhos compreende a síndrome de Sjogren, ou xerofthalmia.

Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê um método para reduzir a massa corporal gorda em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar uma quantidade

eficaz de um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao indivíduo.

Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê um método para aumentar a massa corporal magra em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao indivíduo.

Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de uma doença renal crônica (DRC) em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da fórmula I e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de uma doença renal em fase terminal (DRFT) em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de hipogonadismo em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de sarcopenia em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da fórmula I e/ou seu isômero, sal

farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de fraqueza ou debilidade em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um método para: suprimir espermatogênese; contracepção em um macho; ~~terapia de hormônios;~~ tratar câncer de próstata; retardar a progressão de câncer de próstata; tratar um distúrbio relacionado aos ossos em um indivíduo, ou aumentar a massa dos ossos em um indivíduo, e/ou promover a formação de ossos em um indivíduo; tratar, reduzir a incidência de, retardar a progressão de, reduzir a severidade de, ou aliviar os sintomas associados a um distúrbio de degeneração muscular; tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de diabetes; tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de intolerância à glicose; tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de hiper-insulinemia; tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de resistência à insulina; tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de doenças associadas a diabetes; tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de condições de fígado gorduroso; tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de doenças cardiovasculares; tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de cachexia; tratar uma doença ou condição dos olhos; reduzir a massa corporal gorda; ou aumentar a massa magra em um indivíduo; tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de,

ou reduzir a patogênese de uma doença renal crônica (DRC); tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de doença renal em fase terminal (DRFT); tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de sarcopenia; tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de hipogonadismo; tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de debilidade em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) e/ou seu isômero, sal farmacologicamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ao indivíduo, conforme aqui descrito.

Descrição Detalhada da Presente Invenção

Na descrição detalhada a seguir, numerosos detalhes específicos são expostos para prover uma compreensão completa da invenção. Porém, os especialistas perceberão que a presente invenção pode ser executada sem estes detalhes específicos. Em outros exemplos, métodos, procedimentos, e componentes bem conhecidos não foram descritos em detalhes para não obscurecer a presente invenção.

Esta invenção provê, em uma forma de incorporação, compostos de quinolina e acridina substituídos, caracterizados pela estrutura da fórmula I. Em uma forma de incorporação, o composto é um MSRA. Em uma forma de incorporação, o composto é útil para tratar uma variedade de condições ou doenças, incluindo, *inter alia*, terapia oral de substituição de testosterona, para contracepção masculina, para manter o desejo sexual em mulheres, para osteoporose, para tratar câncer de próstata e/ou visualização de câncer de próstata. Em algumas formas de incorporação, os compostos desta invenção são ligantes não-esteroidais para o RA, e exibem atividade anabólica e/ou androgênica. Em algumas formas de incorporação, os compostos são agonistas parciais ou antagonistas parciais em uma maneira seletiva ao tecido. Em algumas formas de incorporação, os compostos são agonistas completos ou antagonistas completos em uma

maneira seletiva do tecido, o que em algumas formas de incorporação, permite efeitos anabólicos e/ou androgênicos seletivos do tecido. Estes agentes podem ser ativos sozinhos ou em combinação com progestinas ou estrogênios, ou outros agentes, conforme aqui descrito. Em outras formas de incorporação, os agentes são agonistas, antagonistas, agonistas parciais ou antagonistas parciais.

Em algumas formas de incorporação, esta invenção provê compostos que são úteis na terapia de reposição de androgênio (TRA), úteis para: a) melhorar a composição corporal; b) aumentar a densidade mineral óssea (DMO); c) aumentar a massa dos ossos; d) aumentar a força dos ossos; e) ~~melhorar a função dos~~ ossos; f) diminuir o risco de fraturas; g) aumentar a força muscular; h) aumentar a função muscular; i) melhorar a tolerância aos exercícios; j) aumentar a libido; k) melhorar o desempenho sexual; e/ou l) melhorar o humor e/ou m) melhorar a cognição.

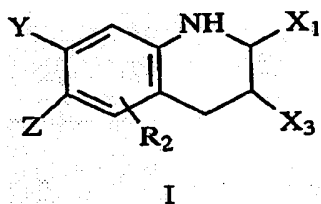
Em algumas formas de incorporação, esta invenção provê processos para preparação sintética dos compostos desta invenção. Em algumas formas de incorporação, a invenção provê composições compreendendo os compostos desta invenção, ou o uso dos mesmos para espermatogênese modular ligada a AR, formação e/ou reabsorção dos ossos, tratamento da perda muscular ou de doenças associadas à perda muscular, tratamento de câncer de próstata, e/ou prover terapia hormonal para condições dependentes de androgênio.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para projetar um composto modulador seletivo de receptor de androgênio. O método compreende construir um novo composto em potencial, dentro do local ativo do domínio de ligação do ligante de um receptor cristalino ligado ao androgênio, e sintetizar o composto em potencial. Uma determinação é feita quanto ao composto em potencial exibir um efeito antagonístico ou um efeito agonístico no receptor de androgênio ao se ligar a ele, em que a presença do dito efeito indica que o composto em potencial é um modulador seletivo de receptor de androgênio.

Novas plataformas de moduladores seletivos de receptores de androgênio podem ser projetadas por meio de síntese

"de novo" dentro do local ativo do receptor de androgênio (RA). Os projetos por meio de síntese "de novo" de plataformas de MSRAs utilizam técnicas que constroem progressivamente o ligante dentro do local ativo do receptor de androgênio, e então registram os resultados sobre quais novos ligantes são melhores para interagir com os RA. Os projetos por meio de síntese "de novo" utilizam muitos dos mesmos algoritmos de amostragem conformacionais e funções de registro, como ancoramento molecular. Além do ancoramento de ligantes pré-concebidos ao receptor, a moderna computação provê a geração de muitos milhares de ligantes originados da síntese "de novo", analisando, assim, virtualmente, muitos compostos que não seriam concebidos pela intuição química. Além da composição por meio da síntese "de novo", conforme aqui descrito, a presente invenção pode ser usada para virtualmente analisar ligantes definidos pelo usuário, usando os conceitos de ancoramento molecular. A presente invenção também pode ser usada para facilitar e aumentar as pesquisas baseadas nos elementos nucleares de fármacos em bancos de dados de moléculas, tal como o Banco de Dados de Substâncias Químicas Disponíveis (*Available Chemical Database, ACD*) comercialmente disponível, ou o banco de dados Zinc, de fontes abertas. Essas técnicas são dirigidas implicitamente à descoberta de novos padrões, uma vez que nenhuma programação é inserida no computador com relação à estrutura de ligantes. Uma vantagem adicional da abordagem relativa à síntese "de novo", quando comparada à análise virtual, é o fato de que os comandos decorrentes da síntese "de novo" freqüentemente são novos porque a metodologia não é a de pesquisar moléculas pré-existentes ou variantes, como na abordagem análoga ativa tradicional. Considera-se que os novos MSRAs projetados possam ter novas e melhores seletividades em relação aos tecidos.

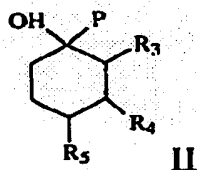
Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê um composto representado pela estrutura da fórmula I:



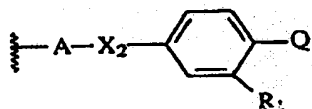
em que

X_1 é $C(O)R$, X_3 é H, ou X_1 e X_3 junto com o anel de piperidina ao qual eles estão ligados formam um anel de 6 membros representado pela fórmula II:

R é NH_2 , OH ou CH_3 ;



P é H ou



X_2 é O, S, SO, $S(O)[=CHCH_2N(CH_3)_2]$, SO_2 , NH, NR, NO, alquilenos C_{1-4} , $C(OH)[CH_2CH_2N(CH_3)_2]$, $C(=CHCH_2N(CH_3)_2)$, PO(alquila C_{1-4}), $N[CH_2CH_2N(CH_3)_2]$, $NO[CH_2CH_2N(CH_3)]$;

R_1 é H, halida;

A é $(CH_2)_n$; n é 0 ou 3;

R_3 é H, OH ou =O;

R_4 é H, oxo (=O), ou Q; R_5 é H; ou

R_5 e R_4 são H, e os carbonos aos quais eles estão ligados são conectados por uma ligação dupla;

Y e R_2 são independentemente H, alquila C_{1-4} , CF_3 , CN ou halida;

Z é H, CN, NO_2 ou halida; e

Q é H, CN, NO_2 , halida, $C(O)CH_2NH_2$, $C(O)NH$ (alquila C_{1-4}), $C(O)N$ (alquila C_{1-4})₂, $C(O)NH_2$, NH (alquila C_{1-4}), $NHC(O)NH_2$, $NHCO$ (alquila C_{1-4}) ou $NHSO_2$ (alquila C_{1-4});

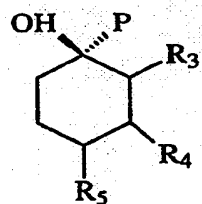
ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada;

em que:

se X_1 é COOH então R_2 não é uma halida; ou

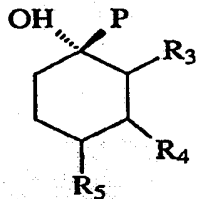
se X_1 for COOH, então Z, Y e R_2 não são H.

Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula II é representada a seguir:

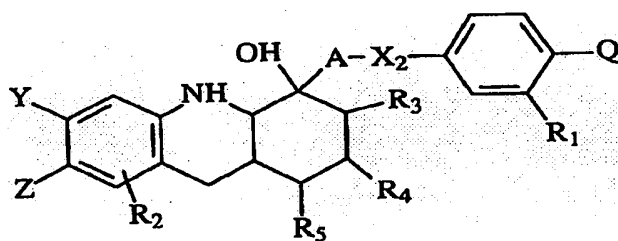


II

Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula II é representada a seguir:



Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um composto representado pela estrutura da fórmula III:



III

5

em que:

X_2 é O, S, SO, $S(O)[=CHCH_2N(CH_3)_2]$, SO_2 , NH, NR, NO, alquilenos C_{1-4} , $C(OH)[CH_2CH_2N(CH_3)_2]$, $C(=CHCH_2N(CH_3)_2)$, PO(alquila C_{1-4}), $N[CH_2CH_2N(CH_3)_2]$, $NO[CH_2CH_2N(CH_3)_2]$;

R é NH_2 , OH, CH_3 ;

10

R_1 é H, halida;

A é $(CH_2)_n$;

n é 0 ou 1;

R_3 é H, OH ou =O;

R_4 é H, oxo (=O), ou Q; R_5 é H; ou

15

R_5 e R_4 são H, e os carbonos aos quais eles estão ligados são conectados por uma ligação dupla;

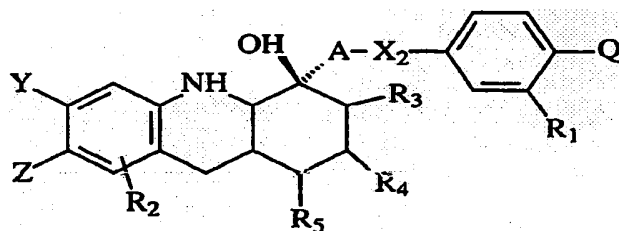
Y e R_2 são independentemente H, alquila C_{1-4} , CF_3 , CN ou halida;

Z é H, CN, NO_2 ou halida; e

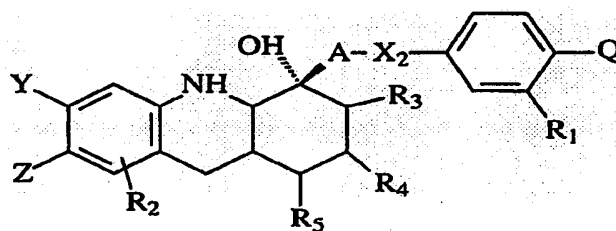
Q é H, CN, NO₂, halida, C(O)CH₂NH₂, C(O)NH(alquila C₁₋₄), C(O)N(alquila C₁₋₄)₂, C(O)NH₂, NH(alquila C₁₋₄), NHC(O)NH₂, NHCO(alquila C₁₋₄) ou NHSO₂(alquila C₁₋₄);

e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula III é representada a seguir:

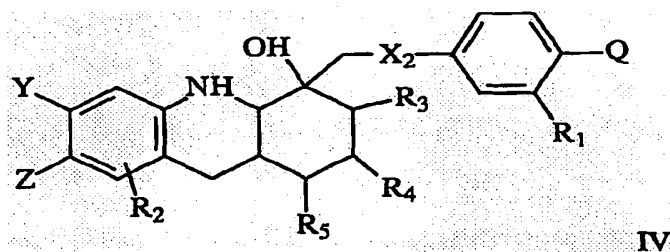


Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula III é representada a seguir:



Em uma forma de incorporação, X₂ do composto III é O. Em outra forma de incorporação, A do composto III é metileno. Em outra forma de incorporação, Z do composto III é NO₂. Em outra forma de incorporação, Z do composto III é CN. Em outra forma de incorporação, Y do III composto é CF₃. Em outra forma de incorporação, Y do composto III é CH₃. Em outra forma de incorporação, Q do composto III é F. Em outra forma de incorporação, Q do composto III é CN. Em outra forma de incorporação, Q do composto III é NHC(O)CH₃. Em outra forma de incorporação, R₃ do composto III é OH. Em outra forma de incorporação, R₃ do composto III é H. Em outra forma de incorporação, X₂ do composto III é O, Z é CN, Y é CF₃, Q é CN, e R₃ é OH. Em outra forma de incorporação, X₂ do composto III é O, Z é NO₂, Y é CF₃, Q é F, e R₃ é OH.

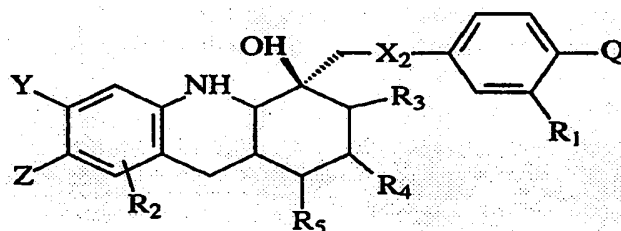
Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um composto representado pela estrutura da fórmula IV:



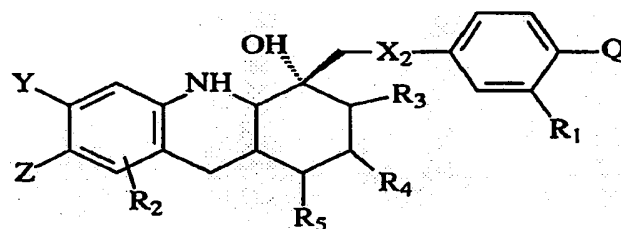
em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z , Y , Q e X_2 são conforme descrito acima para a fórmula III;

e/ou seu isômero, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou
5 qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula IV é representada a seguir:



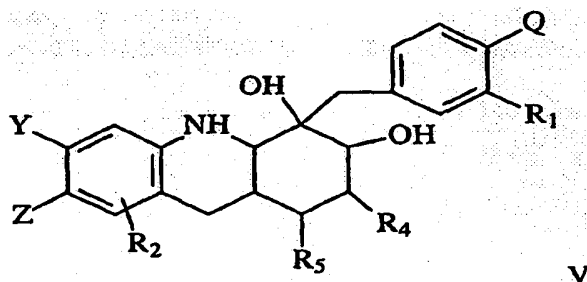
Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula IV é representada a seguir:



10 Em uma forma de incorporação, X_2 do composto IV é O. Em outra forma de incorporação, Z do composto IV é NO_2 . Em outra forma de incorporação, Z do composto IV é CN . Em outra forma de incorporação, Y do composto IV é CF_3 . Em outra forma de incorporação, Y do composto IV é CH_3 . Em outra forma de
15 incorporação, Q do composto IV é F. Em outra forma de incorporação, Q do composto IV é CN . Em outra forma de incorporação, Q do composto IV é NHC(O)CH_3 . Em outra forma de incorporação, R_3 do composto IV é OH. Em outra forma de incorporação, R_3 do composto IV é H. Em outra forma de
20 incorporação, X_2 do composto IV é O, Z é CN , Y é CF_3 , Q é CN , e R_3

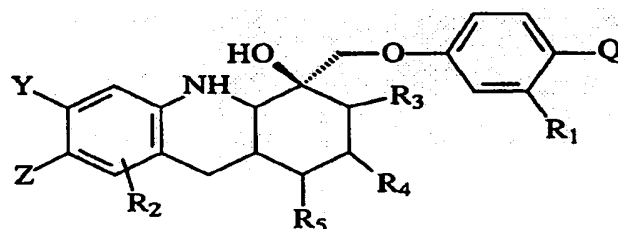
é OH. Em outra forma de incorporação, X_2 do composto IV é O, Z é NO_2 , Y é CF_3 , Q é F, e R_3 é OH.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um composto representado pela estrutura da fórmula V:

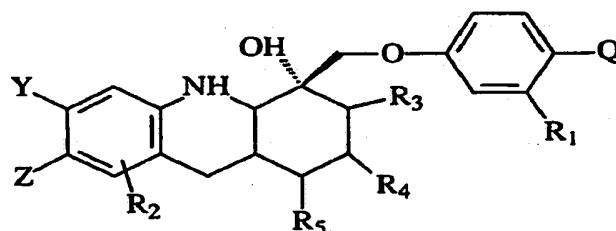


em que R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , Z, que Y, Q, são conforme descrito acima para a fórmula III; e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula V é representada a seguir:



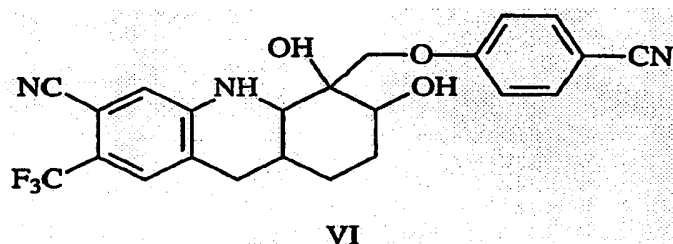
Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula V é representada a seguir:



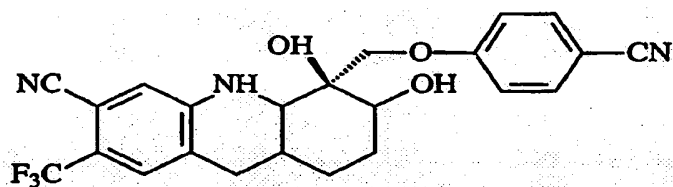
Em outra forma de incorporação, Z do composto V é NO_2 . Em outra forma de incorporação, Z do composto V é CN. Em outra forma de incorporação, Y do composto V é CF_3 . Em outra forma de incorporação, Y do composto V é CH_3 . Em outra forma de incorporação, Q do composto V é F. Em outra forma de incorporação, Q do composto V é CN. Em outra forma de incorporação, Q do composto V é $NHC(O)CH_3$. Em outra forma de incorporação, R_3 do composto V é OH. Em outra forma de incorporação, R_3 do composto V

é H. Em outra forma de incorporação, Z do composto V é CN, Y é CF_3 , Q é CN, e R_3 é OH. Em outra forma de incorporação, Z do composto V é NO_2 , Y é CF_3 , Q é F, e R_3 é OH.

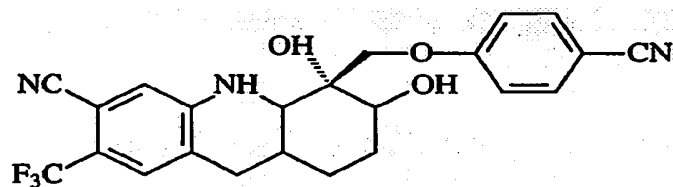
Em uma forma de incorporação, esta invenção provê
5 um composto representado pela estrutura da fórmula VI:



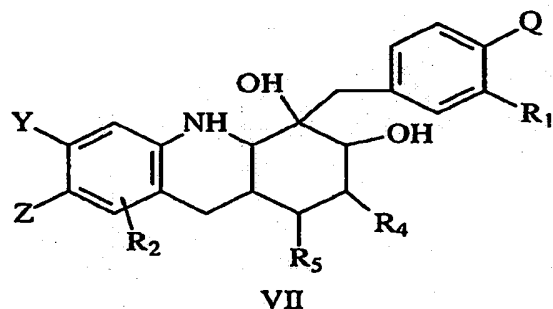
Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula VI é representada a seguir:



Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula VI é representada a seguir:

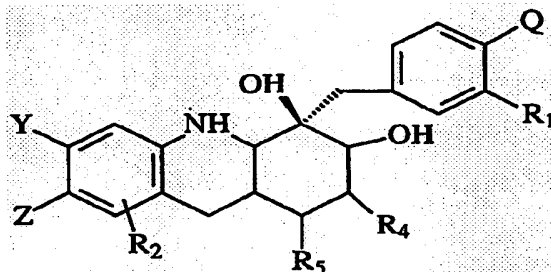


10 Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um composto representado pela estrutura da fórmula VII:

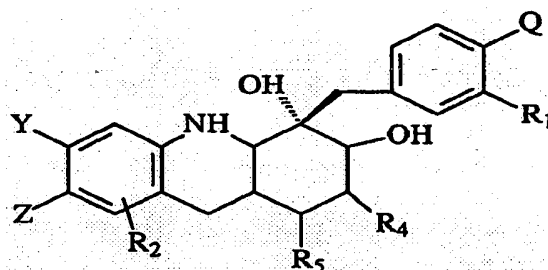


em que R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , Z, Y, Q, são conforme descrito acima para o composto da fórmula III; e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-
15 óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula VII é representada a seguir:

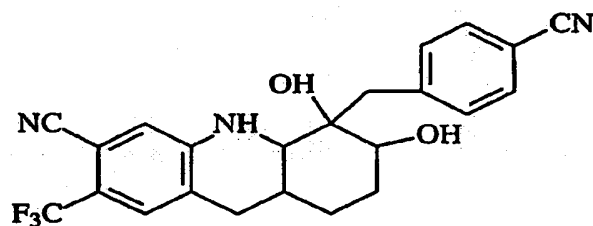


Em outra forma de incorporação, a estrutura de fórmula VII é representada a seguir:



- 5 Em outra forma de incorporação, Z do composto VII é NO₂. Em outra forma de incorporação, Z do composto VII é CN. Em outra forma de incorporação, Y do composto VII é CF₃. Em outra forma de incorporação, Y do composto VII é CH₃. Em outra forma de incorporação, Q do composto VII é F. Em outra forma de incorporação, Q do composto VII é CN. Em outra forma de incorporação, Q do composto VII é NHC(O)CH₃. Em outra forma de incorporação, Z do composto VII é CN, Y é CF₃, Q é CN, e R₃ é OH. Em outra forma de incorporação, Z do composto VII é NO₂, Y é CF₃, Q é F, e R₃ é OH.

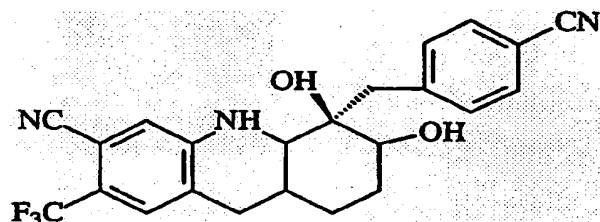
- 15 Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um composto representado pela estrutura da fórmula VIII:



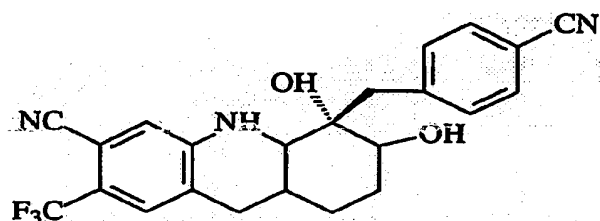
VIII

e/ou seu isômero, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula VIII é representada a seguir:

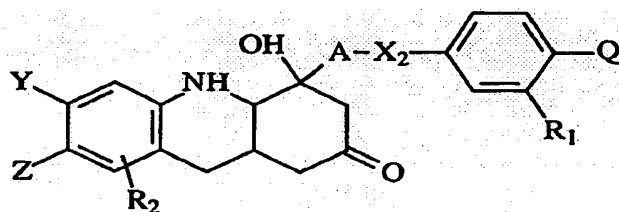


Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula VIII é representada a seguir:



5

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um composto representado pela estrutura da fórmula IX:

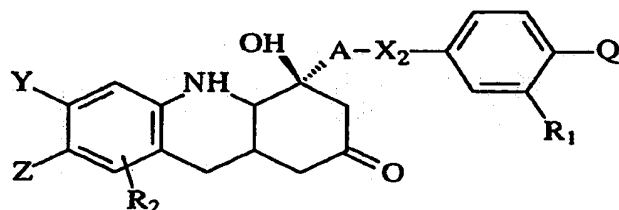


IX

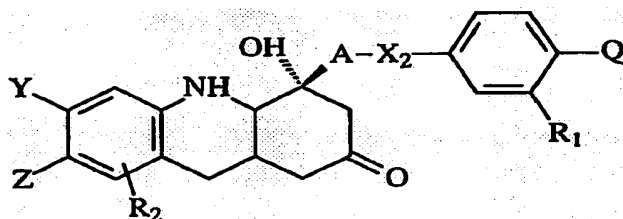
em que A, R₁, R₂, Z, Y, Q e X₂ são conforme descrito acima para composto da fórmula III; e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

10

Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula o IX é representada a seguir:

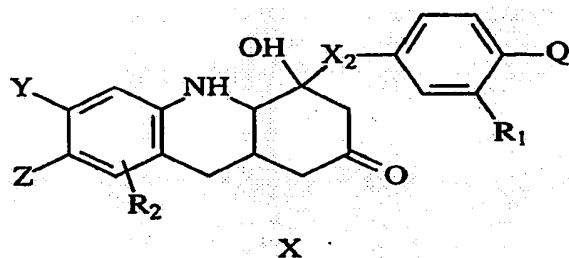


Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula IX é representada a seguir:



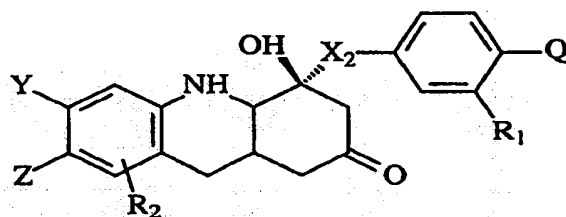
Em uma forma de incorporação, X_2 do composto IX é O. Em outra forma de incorporação, A do composto IX é CH_2 . Em outra forma de incorporação, Z do composto IX é NO_2 . Em outra forma de incorporação, Z do composto IX é CN. Em outra forma de incorporação, Y do composto IX é CF_3 . Em outra forma de incorporação, Y do composto IX é CH_3 . Em outra forma de incorporação, Q do composto IX é F. Em outra forma de incorporação, Q do composto IX é CN. Em outra forma de incorporação, Q do composto IX é $NHC(O)CH_3$. Em outra forma de incorporação, A do composto IX é CH_2 , X_2 é O, Z é CN, Y é CF_3 , R_1 e R_2 são H, e Q é CN. Em outra forma de incorporação, A do composto IX é CH_2 , X_2 é O, Z é NO_2 , Y é CF_3 , R_1 e R_2 são H, e Q é F.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um composto representado pela estrutura da fórmula X:

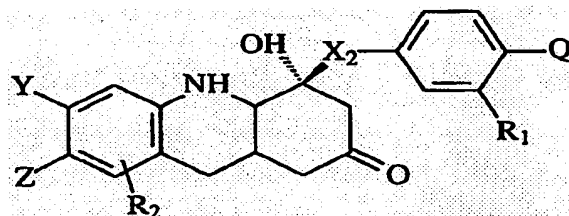


em que R_1 , R_2 , Z, Y, Q e X_2 são conforme descrito acima para composto da fórmula III; e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula X é representada a seguir:

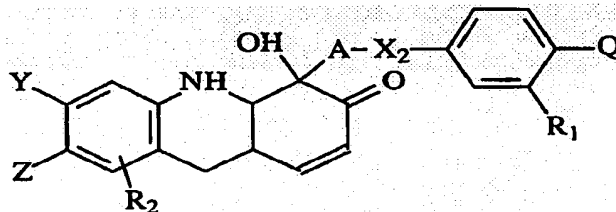


Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula X é representada a seguir:



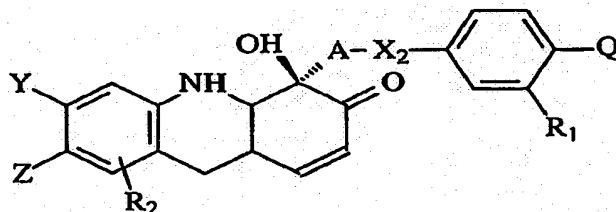
Em uma forma de incorporação, X_2 do composto X é O. Em outra forma de incorporação, Z do composto X é NO_2 . Em outra forma de incorporação, Z do composto X é CN. Em outra forma de incorporação, Y do composto X é CF_3 . Em outra forma de incorporação, Y do composto X é CH_3 . Em outra forma de incorporação, Q do composto X é F. Em outra forma de incorporação, Q do composto X é CN. Em outra forma de incorporação, Q do composto X é NHC(O)CH_3 . Em outra forma de incorporação, X_2 do composto X é O, Z é CN, Y é CF_3 , R_1 e R_2 são H, e Q é CN. Em outra forma de incorporação, X_2 do composto X é O, Z é NO_2 , Y é CF_3 , R_1 e R_2 são H, e Q é F.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um composto representado pela estrutura da fórmula XI:

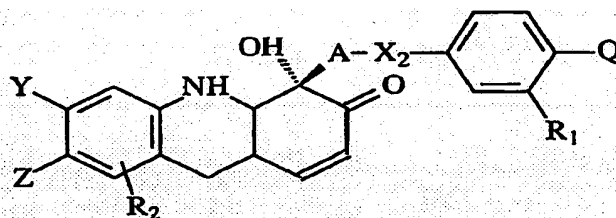


XI

Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula XI é representada a seguir:



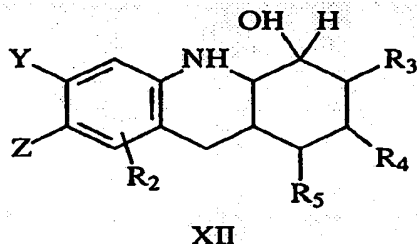
Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula XI é representada a seguir:



em que R_1 , R_2 , R_3 , Z , Y , Q , A e X_2 são conforme descrito acima para o composto da fórmula III; e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

- 5 Em uma forma de incorporação, X_2 do composto XI é O. Em outra forma de incorporação, A do composto XI é CH_2 . Em outra forma de incorporação, Z do composto XI é NO_2 . Em outra forma de incorporação, Z do composto XI é CN . Em outra forma de incorporação, Y do composto XI é CF_3 . Em outra forma de incorporação, Y do composto XI é CH_3 . Em outra forma de incorporação, Q do composto XI é F . Em outra forma de incorporação, Q do composto XI é CN . Em outra forma de incorporação, Q do composto XI é $NHC(O)CH_3$. Em outra forma de incorporação, A do composto XI é CH_2 , X_2 é O, Z é CN , Y é CF_3 , R_1 e R_2 são H, e Q é CN . Em outra forma de incorporação, A do composto XI é CH_2 , X_2 é O, Z é NO_2 , Y é CF_3 , R_1 e R_2 são H, e Q é F .

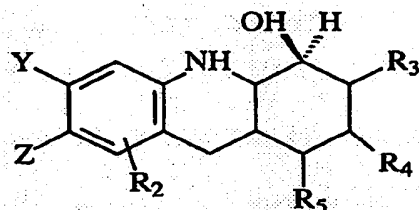
Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um composto representado pela estrutura da fórmula XII:



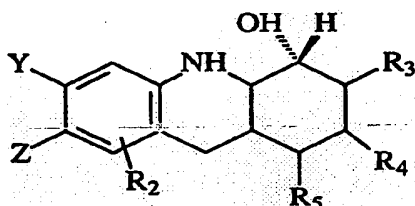
em que:

- 20 R_3 é H, OH ou oxo ($=O$);
 R_4 é H, $C=O$ (oxo), CN , NO_2 , halida, $C(O)CH_2NH_2$, $C(O)NH$ (alquila C_{1-4}), $C(O)N$ (alquila C_{1-4})₂, $C(O)NH_2$, NH (alquila C_{1-4}), $NHC(O)NH_2$, $NHCO$ (alquila C_{1-4}) ou $NHSO_2$ (alquila C_{1-4});
 R_5 é H; ou
25 R_5 e R_4 são H, e os carbonos aos quais eles estão ligados são conectados por uma ligação dupla;
 Y e R_2 são independentemente H, alquila C_{1-4} , CF_3 , CN ou halida; e
 Z é H, CN , NO_2 ou halida;
30 e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula XII é representada a seguir:

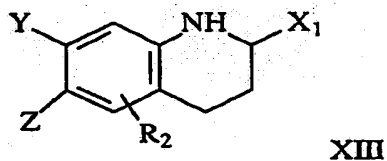


Em outra forma de incorporação, a estrutura da fórmula XII é representada a seguir:



- 5 Em uma forma de incorporação, R₃ do composto XII é oxo (=O). Em outra forma de incorporação, R₃ do composto XII é OH. Em outra forma de incorporação, R₃ do composto XII é H. Em outra forma de incorporação Z do composto XII é NO₂. Em outra forma de incorporação, Z do composto XII é CN. Em outra forma de incorporação, Y do composto XII é CF₃. Em outra forma de incorporação, Y do composto XII é CH₃. Em outra forma de incorporação, Q do composto XII é F. Em outra forma de incorporação, Q do composto XII é CN. Em outra forma de incorporação, Q do composto XII é NHC(O)CH₃. Em outra forma de incorporação, Z do composto XII é CN, Y é CF₃, R₃ é oxo (=O), R₂, R₄ e R₅ são H, e Q é CN. Em outra forma de incorporação, Z do composto XII é NO₂, Y é CF₃, R₃ é oxo (=O), R₂, R₄ e R₅ são H, e Q é F.

- 20 Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um composto representado pela estrutura da fórmula XIII:



em que X₁ é C(O)R, e Z, R₂ e R são conforme descrito acima para o composto da fórmula I; e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, em que:

se X_1 é COOH então R_2 não é uma halida; ou
se X_1 for COOH , então Z , Y e R_2 não são H .

Em uma forma de incorporação, Z do composto XIII é NO_2 . Em outra forma de incorporação, Z do composto XIII é CN . Em
5 outra forma de incorporação, Y do composto XIII é CF_3 . Em outra
forma de incorporação, Y do composto XIII é CH_3 . Em outra forma de
incorporação, Z do composto XIII é CN , Y é CF_3 , e R_2 é H . Em outra
forma de incorporação, Z do composto XIII é NO_2 , Y é CF_3 , e R_2 é H .
Em outra forma de incorporação, X_1 do composto XIII é COOH . Em
10 outra forma de incorporação X_1 do composto XIII é COCH_3 . Em outra
forma de incorporação X_1 do composto XIII é CONH_2 .

Em outra forma de incorporação, esta invenção
provê um sal farmacêuticamente aceitável do composto da fórmula
(I). Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um
15 produto farmacêutico do composto da fórmula (I). Em outra forma de
incorporação, esta invenção provê um hidrato do composto da
fórmula (I). Em outra forma de incorporação, esta invenção provê
um N-óxido do composto da fórmula (I). Em outra forma de
incorporação, esta invenção provê um polimorfo do composto da
20 fórmula (I). Em outra forma de incorporação, esta invenção provê
um cristal do composto da fórmula (I). Em outra forma de
incorporação, esta invenção provê uma combinação de qualquer
metabolito, isômero, sal farmacêuticamente aceitável, produto
farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, hidrato, N-óxido, do
25 composto da fórmula (I).

Em algumas formas de incorporação, o termo
"isômero" inclui, mas não é limitado a, isômeros ópticos e
análogos, isômeros estruturais e análogos, isômeros
conformacionais e análogos, e similares. Em uma forma de
30 incorporação, o termo "isômero" tem o significado de englobar
isômeros ópticos dos compostos descritos. Especialistas perceberão
que os compostos da presente invenção contêm pelo menos um centro
quiral. Assim sendo, os compostos usados nos métodos da presente
invenção podem existir em, e serem isolados em, formas racêmicas
35 opticamente ativas. Alguns compostos também podem exibir
polimorfismo. Entende-se que a presente invenção engloba qualquer
forma racêmica, opticamente ativa, polimórfica, ou estéreo-

isomérica, ou suas misturas, cuja forma possua propriedades úteis no tratamento das condições relacionadas a androgênio aqui descritas. Em uma forma de incorporação, os compostos são (R)-isômeros puros. Em outra forma de incorporação, os compostos são (S)-isômeros puros. Em outra forma de incorporação, os MSRAs são uma mistura dos isômeros (R) e (S). Em outra forma de incorporação, os MSRAs são uma mistura racêmica compreendendo uma quantidade igual dos isômeros (R) e (S). Já é bem conhecido, no estado da arte, como preparar formas opticamente ativas (por exemplo, por resolução da forma racêmica através de técnicas de recristalização, por síntese de materiais iniciais opticamente ativos, através de síntese quiral, ou por separação cromatográfica usando uma fase quiral estacionária).

Em outra forma de incorporação, os compostos desta invenção são uma mistura de isômeros (R) e (S). Em outra forma de incorporação, a mistura compreende 60% do isômero (R) e 40% do isômero (S). Em outra forma de incorporação, a mistura compreende 40% do isômero (R) e 60% do isômero (S). Em outra forma de incorporação, a mistura compreende 70% do isômero (R) e 30% do isômero (S). Em outra forma de incorporação, a mistura compreende 30% do isômero (R) e 70% do isômero (S). Em outra forma de incorporação, a mistura compreende 80% do isômero (R) e 20% do isômero (S). Em outra forma de incorporação, a mistura compreende 20% do isômero (R) e 80% do isômero (S). Em outra forma de incorporação, a mistura compreende 90% do isômero (R) e 10% do isômero (S). Em outra forma de incorporação, a mistura compreende 10% do isômero (R) e 90% do isômero (S).

Em uma forma de incorporação, os compostos desta invenção são MSRAs. Em uma forma de incorporação, os compostos desta invenção se ligam a um receptor de hormônio nuclear, tais como, por exemplo, o receptor de estrogênio, o receptor de progesterona, ou o receptor de glucocorticóide.

A invenção inclui "sais farmacêuticamente aceitáveis" dos compostos desta invenção, que podem ser produzidos por reação de um composto desta invenção com um ácido ou uma base.

Sais farmacêuticamente aceitáveis adequados de aminas da Fórmula I podem ser preparados a partir de um ácido

inorgânico ou de um ácido orgânico. Em uma forma de incorporação, exemplos de sais inorgânicos de amins são os bissulfatos, boratos, brometos, cloretos, hemi-sulfatos, hidrobromatos, hidrocloretos, 2-hidróxi-etilsulfonatos (hidróxi-etano-sulfonatos), iodatos, iodidas, isotionatos, nitratos, persulfatos, fosfatos, sulfatos, sulfamatos, sulfanilatos, ácidos sulfônicos (alquil-sulfonatos, aril-sulfonatos, alquil-sulfonatos substituídos com halogênio, aril-sulfonatos substituídos com halogênio), sulfonatos e tiocianatos.

Em uma forma de incorporação, exemplos de sais orgânicos de amins compreendem as classes alifática, ciclo-alifática, aromática, aralifática, hetero-cíclica, carboxílica e sulfônica de ácidos orgânicos, exemplos dos quais são os acetatos, argininas, aspartatos, ascorbatos, adipatos, antranilatos, alcano carboxilatos, alcano carboxilatos substituídos, alginatos, benzeno-sulfonatos, benzoatos, bissulfatos, butiratos, bicarbonatos, bitartratos, carboxilatos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclo-hexil-sulfamatos, ciclopentanopropionatos, edetatos de cálcio, cansilatos, carbonatos, clavulanatos, cinamatos, dicarboxilatos, digluconatos, dodecil sulfonatos, di-hidrocloridas, decanoatos, enantuoatos, etano-sulfonatos, edetatos, edisilatos, estolatos, esilatos, fumaratos, formatos, fluoretos, galacturonatos, gluconatos, glutamatos, glicolatos, glucoratos, gluco-heptanoatos, glicerofosfatos, gluceptatos, glicol-lilar-sanilatos, glutaratos, glutamatos, heptanoatos, hexanoatos, hidroximaleatos, ácidos hidróxi-carboxílicos, hexil-resorcinatos, hidroxibenzoatos, hidróxi-naftoatos, hidrofluoratos, lactatos, lactobionatos, lauratos, malatos, maleatos, metileno-bis(beta-óxinaftoatos), malonatos, mandelatos, mesilatos, metano sulfonatos, metilbromidas, metilnitratos, metil-sulfonatos, maleatos de monopotássio, mucatos, monocarboxilatos, naftaleno-sulfonatos, 2-naftaleno-sulfonatos, nicotinatos, napsilatos, N-metilglucaminas, oxalatos, octanoatos, oleatos, pamoatos, fenilacetatos, picratos, fenilbenzoatos, pivalatos, propionatos, ftalatos, pectinatos, fenilpropionatos, palmitatos, pantotenatos, poligalacturatos, piruvatos, quínatos, salicilatos, succinatos, estearatos, sulfanilatos, subacetatos, tartratos, teofil-lino-

acetatos, p-tolueno-sulfonatos (tosilatos), trifluoro-acetatos, tereftalatos, tanatos, teoclatos, tri-halo-acetatos, trietiodidas, tricarboxilatos, undecanoatos ou valeratos.

Em uma forma de incorporação, exemplos de sais
 5 inorgânicos de ácidos carboxílicos ou fenóis incluem amônio, metais alcalinos incluindo lítio, sódio, potássio, cézio; metais alcalino-terrosos incluindo cálcio, magnésio, alumínio; zinco, bário, cloro ou amônios quaternários.

Em outra forma de incorporação, exemplos de sais
 10 orgânicos de ácidos carboxílicos ou fenóis compreendem arginina, aminas orgânicas incluindo aminas orgânicas alifáticas, aminas orgânicas alicíclicas, ~~aminas orgânicas aromáticas, benzatinas, t-~~ butilaminas, benetaminas (N-benzilfenotilaminas), di-ciclohexilaminas, dimetilaminas, di-etanolaminas, etanolaminas,
 15 etilenodiaminas, hidrabaminas, imidazolas, lisinas, metilaminas, meglaminas, N-metil-D-glucaminas, N,N'-dibenzil-etilenodiaminas, nicotinamidas, aminas orgânicas, ornitinas, piridinas, picolinas, piperazinas, procaínas, tris(hidroxi-metil)metilaminas, tri-etilaminas, tri-etanolaminas, trimetilaminas, trometaminas ou
 20 uréias.

Em uma forma de incorporação, os sais podem ser formados por meios convencionais, tal como a reação entre a forma de base livre ou de ácido livre do produto, com um ou mais equivalentes do ácido apropriado ou base em um solvente ou meio no
 25 qual o sal é insolúvel, ou em um solvente tal como água, que é removido em vácuo ou por secagem por congelamento, ou por meio de troca de íons de um sal existente por outro íon ou resina de troca de íons adequada.

Em uma forma de incorporação, a invenção inclui
 30 também N-óxidos dos substituintes de amino dos compostos aqui descritos. Também, ésteres dos compostos fenólicos podem ser feitos com ácidos carboxílicos alifáticos e aromáticos, por exemplo, ácido acético e ésteres de ácido benzóico.

Esta invenção provê derivados dos compostos. Em
 35 uma forma de incorporação, os "derivados" incluem, mas não são limitados a, derivados de éter, derivados de ácidos, derivados de

amida, derivados de éster e similares. Em outra forma de incorporação, esta invenção inclui hidratos dos compostos.

Em uma forma de incorporação, "hidrato" inclui, mas não é limitado a, hemi-hidrato, mono-hidrato, di-hidrato, tri-hidrato, e similares.

Esta invenção provê, em outras formas de incorporação, metabolitos dos compostos. Em uma forma de incorporação, "metabolito" significa qualquer substância produzida a partir de outra substância por meio de metabolismo ou de um processo metabólico.

Esta invenção provê, em outras formas de incorporação, produtos farmacêuticos dos compostos. O termo "produto farmacêutico" refere-se, em outras formas de incorporação, a uma composição adequada ao uso farmacêutico (composição farmacêutica), por exemplo, conforme aqui descrito.

Um grupo "alquila" refere-se, em uma forma de incorporação, a um hidrocarboneto alifático saturado, incluindo grupos de cadeia reta, de cadeia ramificada, e alquila cíclicos. Em uma forma de incorporação, o grupo alquila tem 1-12 carbonos. Em outra forma de incorporação, o grupo alquila tem 1-7 carbonos. Em outra forma de incorporação, o grupo alquila tem 1-6 carbonos. Em outra forma de incorporação, o grupo alquila tem 1-4 carbonos. O grupo alquila pode ser não-substituído ou substituído por um ou mais grupos selecionados de halogênio, hidróxi, alcóxi carbonila, amido, alquilamido, di-alquilamido, nitro, amino, alquilamino, di-alquilamino, carboxila, tio e tio-alquila. Em uma forma de incorporação, o grupo alquila é CH_3 .

Um grupo "alquenila" refere-se, em outra forma de incorporação, a um hidrocarboneto não saturado, incluindo grupos de cadeia reta, de cadeia ramificada, e cíclicos, tendo uma ou mais ligações duplas. O grupo alquenila pode ter uma ligação dupla, duas ligações duplas, três ligações duplas, etc. Exemplos de grupos alquenila são etenila, propenila, butenila, ciclohexenila, etc. Em uma forma de incorporação, o grupo alquilenos tem 1-12 carbonos. Em outra forma de incorporação, o grupo alquilenos tem 1-7 carbonos. Em outra forma de incorporação, o grupo alquilenos tem 1-6 carbonos. Em outra forma de incorporação, o

grupo alquilenos tem 1-4 carbonos. O grupo alquênico pode ser não-substituído ou substituído por um ou mais grupos selecionados de halogênio, hidróxi, alcóxi carbonila, amido, alquilamido, di-alquilamido, nitro, amino, alquilamino, di-alquilamino, carboxila, tío e tio-alquila.

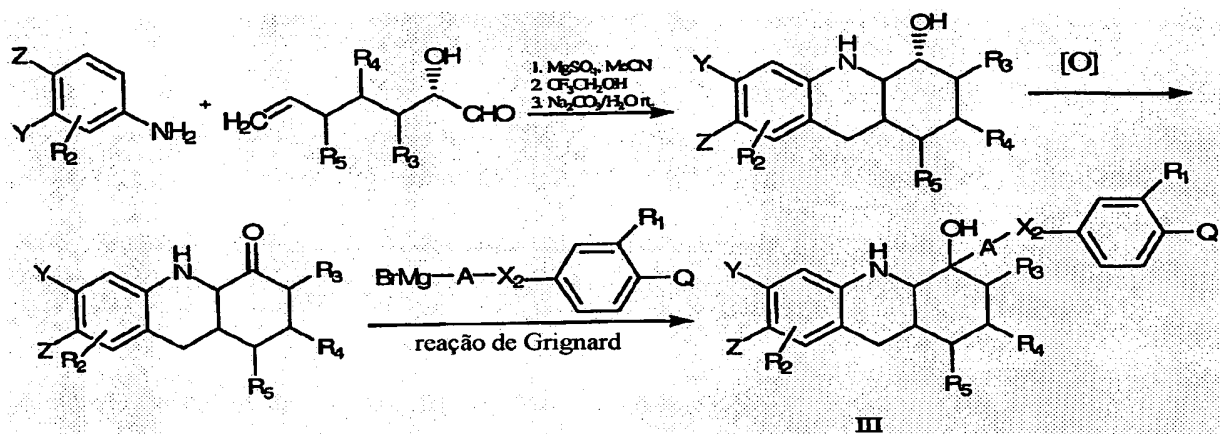
Um grupo "halo-alquila" refere-se a um grupo alquila conforme definido acima, o qual é substituído por um ou mais átomos de halogênio, em uma forma de incorporação, por F, em outra forma de incorporação, por Cl, em outra forma de incorporação, por Br, em outra forma de incorporação, por I.

Um grupo "arila" refere-se a um grupo aromático tendo pelo menos grupo aromático-carbo-cíclico ou grupo aromático heterocíclico, que pode ser não-substituído ou substituído por um ou mais grupos selecionados de halogênio, halo-alquila, hidróxi, alcóxi, carbonila, amido, alquilamido, di-alquilamido, nitro, amino, alquilamino, di-alquilamino, carbóxi, ou tío ou tio-alquila. Exemplos não-limitativos de anéis de arila são fenila, naftila, piranila, pirrolila, pirazinila, pirimidinila, pirazolila, piridinila, furanila, tiofenila, tiazolila, imidazolila, isoxazolila, e similares. Em uma forma de incorporação, o grupo arila é um anel de 4-8 membros. Em outra forma de incorporação, o grupo arila é um anel de 4-12 membros. Em outra forma de incorporação, o grupo arila é um anel de 6 membros. Em outra forma de incorporação, o grupo arila é um anel de 5 membros. Em outra forma de incorporação, o grupo arila é um sistema de anel fundido de 2-4 membros.

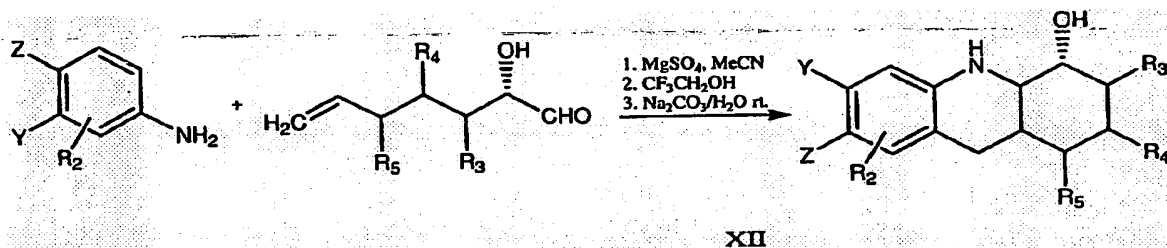
Um grupo "hidroxila" refere-se a um grupo OH. Especialistas perceberão que quando T é OR, R não é OH.

Em uma forma de incorporação, o termo "halogênio" refere-se, em uma forma de incorporação, a F, em outra forma de incorporação, a Cl, em outra forma de incorporação, a Br, em outra forma de incorporação, a I. Um grupo "arilalquila" refere-se, em outra forma de incorporação, a uma alquila ligada a uma arila, em que a alquila e a arila são conforme definido acima. Um exemplo de um grupo arilalquila é um grupo benzila.

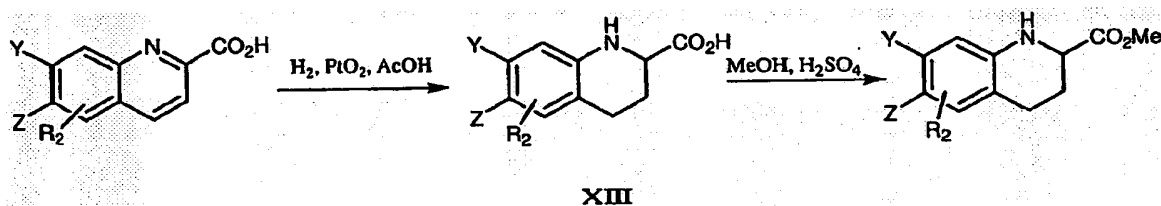
Em uma forma de incorporação, esta invenção prevê um processo para preparar um composto da fórmula III:



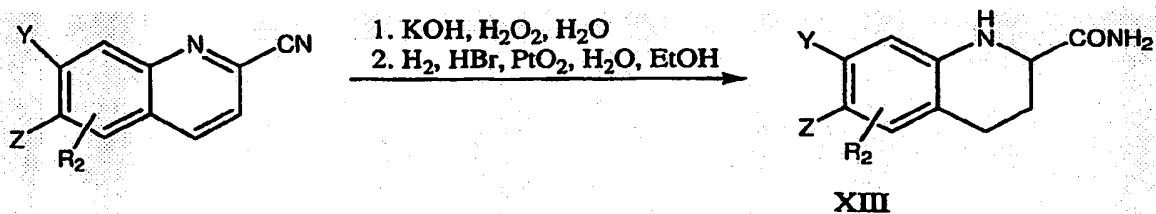
Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um processo para preparar um composto da fórmula XII:



Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê um processo para preparar um composto da fórmula XIII, em que X_1 é COOH ou COOMe:



Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê um processo para preparar um composto da fórmula XIII, em que X_1 é CONH₂:



Em uma forma de incorporação, a separação do isômero (R) ou enantiômero (S) opticamente ativos, a partir dos compostos racêmicos desta invenção, compreende técnicas de cristalização. Em outra forma de incorporação, as técnicas de cristalização incluem cristalização diferencial de enantiômeros. Em outra forma de incorporação, as técnicas de cristalização

incluem cristalização diferencial de sais diastereoméricos (sais tartáricos ou sais de quinina). Em outra forma de incorporação, as técnicas de cristalização incluem cristalização diferencial de derivados auxiliares quirais (ésteres de mentol, etc.). Em outra

5 forma de incorporação, a separação do isômero (R) ou enantiômero (S), opticamente ativo, dos compostos racêmicos desta invenção, compreende reagir a mistura racêmica com outro grupo quiral, formando uma mistura diastereomérica seguida por separação dos diastereômeros e remoção do grupo quiral adicional para obter

10 enantiômeros puros. Em outra forma de incorporação, a separação do isômero (R) ou enantiômero (S), opticamente ativo, das misturas racêmicas dos compostos desta invenção, compreende síntese quiral.

Em outra forma de incorporação, a separação do isômero (R) ou enantiômero (S), opticamente ativo, da mistura racêmica dos

15 compostos desta invenção, compreende resolução biológica. Em outra forma de incorporação, a separação do isômero (R) ou enantiômero (S), opticamente ativo, da mistura racêmica dos compostos desta invenção, compreende resolução enzimática. Em outra forma de incorporação, a separação do isômero (R) ou enantiômero (S),

20 opticamente ativo, da mistura racêmica dos compostos desta invenção, compreende separação cromatográfica usando uma fase quiral estacionária. Em outra forma de incorporação, a separação do isômero (R) ou enantiômero (S), opticamente ativo, da mistura racêmica dos compostos desta invenção, compreende cromatografia de

25 afinidade. Em outra forma de incorporação, a separação do isômero (R) ou enantiômero (S), opticamente ativo, da mistura racêmica dos compostos desta invenção, compreende eletroforese capilar. Em outra forma de incorporação, a separação do isômero (R) ou enantiômero (S), opticamente ativo, da mistura racêmica dos

30 compostos desta invenção, compreende formar um grupo éster do grupo hidroxila do carbono quiral com um ácido opticamente ativo, por exemplo, ácido (-)-canfânico, separar os ésteres de diastereômeros, assim obtidos, por meio de cristalização fracionária ou preferivelmente através de cromatografia de *flash*,

35 e então hidrolisar cada éster separado para o álcool.

Em outra forma de incorporação, a pureza e a seletividade de um enantiômero obtidas pelo processo desta

invenção, ou por separação quiral de uma mistura racêmica desta invenção, podem ser determinadas por análise de CLAP (Cromatografia Líquida de Alta Pressão).

5 Em outra forma de incorporação, o processo compreende, além disso, a etapa de converter o composto da fórmula I em seu isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

10 Entende-se que o processo pode compreender qualquer forma de incorporação aqui descrita, bem como será apropriado para produzir um composto de uma fórmula correspondente, como será avaliado por especialistas.

15 Em algumas formas de incorporação, os compostos conforme aqui descritos são úteis em prevenir e tratar distúrbios de perda muscular, distúrbios relacionados aos ossos, e distúrbios relacionados à diabetes.

20 Em algumas formas de incorporação, os compostos conforme aqui descritos são úteis, tanto sozinhos como em uma composição, em machos e fêmeas, para o tratamento de uma variedade de condições relacionadas aos hormônios, tais como hipogonadismo, sarcopenia, disfunção erétil, falta de libido, osteoporose e fertilidade. Em algumas formas de incorporação, os compostos conforme aqui descritos são úteis para estimular, promover ou restabelecer as funções em vários processos, o que por sua vez
25 resulta no tratamento das condições aqui descritas, compreendendo, *inter alia*, promover eritropoiese, osteogênese, crescimento muscular, absorção de glicose, secreção de insulina, e/ou prevenção de lipidogênese, coagulação, resistência à insulina, arteriosclerose, atividade osteoclástica, e outras.

30 Em uma forma de incorporação, os métodos desta invenção fazem uso dos compostos descritos contatando ou se ligando a um receptor, mediando assim os efeitos descritos. Em algumas formas de incorporação, o receptor é um receptor nuclear, que em uma forma de incorporação é um receptor de androgênio, ou
35 em outra forma de incorporação é um receptor de estrogênio, ou em outra forma de incorporação é um receptor de progesterona, ou em outra forma de incorporação é um receptor de glucocorticóide. Em

algumas formas de incorporação, a variedade de efeitos pode ocorrer simultaneamente, como uma função da ligação a múltiplos receptores no indivíduo. Em algumas formas de incorporação, os efeitos seletivos de tecidos dos compostos conforme aqui descritos
5 provêm ação simultânea em diferentes órgãos alvo.

Composições Farmacêuticas

Em algumas formas de incorporação, esta invenção provê métodos de uso que compreendem administrar uma composição compreendendo os compostos descritos. Como usado aqui, "composição
10 farmacêutica" significa uma "quantidade terapeuticamente eficaz" do ingrediente ativo, isto é, o composto da Fórmula I, junto com um ~~carreador ou diluente farmacêuticamente aceitável. Uma~~ "quantidade terapeuticamente eficaz", como usado aqui, refere-se àquela quantidade que provê um efeito terapêutico para uma
15 determinada condição e regime de administração.

Como usado aqui, o termo "administrar" refere-se a colocar um indivíduo em contato com um composto da presente invenção. Como usado aqui, a administração pode ser realizada *in vitro*, isto é, em um tubo de teste, ou *in vivo*, isto é, em células
20 ou tecidos de organismos vivos, por exemplo, humanos. Em uma forma de incorporação, a presente invenção engloba administrar os compostos da presente invenção a um indivíduo.

As composições farmacêuticas contendo os compostos desta invenção podem ser administradas a um indivíduo
25 por qualquer método conhecido pelos especialistas, tal como parenteralmente, paracanceramente, transmucosalmente, transdermalmente, intramuscularmente, intranasalmente, intravenosamente, intradermalmente, subcutaneamente, intraperitonealmente, intraventricularmente, intracranianamente,
30 intravaginalmente, por inalação, retalmente, intratumoralmente, ou por quaisquer meios nos quais o vírus/composição recombinante possa ser distribuída ao tecido (por exemplo, agulha ou catéter). Alternativamente, a administração tópica pode ser desejada para a aplicação a células da mucosa, à pele, ou aplicação ocular. Outro
35 método de administração é por meio de aspiração ou formulação de aerossol.

Em uma forma de incorporação, as composições farmacêuticas são administradas oralmente, e são assim formuladas em uma forma adequada para administração oral, por exemplo, como uma preparação sólida ou líquida. Formulações orais sólidas adequadas incluem tabletes, cápsulas, pílulas, granulados, "pellets", pós e similares. Formulações orais líquidas adequadas incluem soluções, suspensões, dispersões, emulsões, óleos e similares. Em uma forma de incorporação da presente invenção, os compostos MSRA são formulados em uma cápsula. De acordo com esta forma de incorporação, as composições da presente invenção compreendem, além disso, o composto MSRA ativo e o carreador ou diluente inerte, uma cápsula de gelatina dura.

Em uma forma de incorporação, as cápsulas micronizadas compreendem partículas contendo um composto desta invenção, em que o termo "micronizado" aqui usado refere-se a partículas tendo um tamanho de partícula menor que 100 microns, ou em outra forma de incorporação, menor que 60 microns, ou em outra forma de incorporação, menor que 36 microns, ou em outra forma de incorporação, menor que 16 microns, ou em outra forma de incorporação, menor que 10 microns, ou em outra forma de incorporação, menor que 6 microns.

Em outra forma de incorporação, as composições farmacêuticas são administradas por injeção intravenosa, intra-arterial ou intramuscular de uma preparação líquida. Formulações líquidas adequadas incluem soluções, suspensões, dispersões, emulsões, óleos e similares. Em uma forma de incorporação, as composições farmacêuticas são administradas intravenosamente, e são assim formuladas em uma forma adequada para administração intravenosa. Em outra forma de incorporação, as composições farmacêuticas são administradas intra-arterialmente, e são assim formuladas em uma forma adequada para administração intra-arterial. Em outra forma de incorporação, as composições farmacêuticas são administradas intramuscularmente, e são assim formuladas em uma forma adequada para administração intramuscular.

Em outra forma de incorporação, as composições farmacêuticas são administradas topicamente às superfícies corporais, e são assim formuladas em uma forma adequada para

administração tópica. Formulações tópicas adequadas incluem géis, ungüentos, cremes, loções, gotas e similares. Para administração tópica, os compostos desta invenção ou seus derivados fisiologicamente tolerados, tais como sais, ésteres, N-óxidos, e
5 similares, são preparados e aplicados como soluções, suspensões, ou emulsões em um diluente fisiologicamente aceitável com ou sem um carreador farmacêutico.

Em outra forma de incorporação, as composições farmacêuticas são administradas como um supositório, por exemplo,
10 um supositório retal ou um supositório uretral. Em outra forma de incorporação, as composições farmacêuticas são administradas por implante subcutâneo de um "pellet". Em uma forma de incorporação posterior, o "pellet" provê liberação controlada de um composto conforme aqui descrito, durante um período de tempo. Em outra
15 forma de incorporação, as composições farmacêuticas são administradas intravaginalmente.

Em outra forma de incorporação, o composto ativo pode ser liberado em uma vesícula, em particular um lipossomo (vide Langer, "Science" 249:1627-1633 (1990); Treat et al., em
20 "Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer", Lopez-Berestein e Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 363-366 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; ver geralmente *ibid.*).

Como aqui utilizado, "carreadores ou diluentes
25 farmacêuticamente aceitáveis" são já bem conhecidos pelos especialistas. O carreador ou diluente pode ser um carreador ou diluente sólido para formulações sólidas, um carreador ou diluente líquido para formulações líquidas, ou misturas relacionadas.

Carreadores/diluentes sólidos incluem, mas não se
30 limitam a, gomas (por exemplo, goma de milho, goma pré-gelatinizada), açúcares (por exemplo, lactose, manitol, sacarose, dextrose), materiais celulósicos (por exemplo, celulose microcristalina), acrilatos (por exemplo, polimetilacrilato), carbonatos de cálcio, óxidos de magnésio, talcos, ou misturas
35 relacionadas.

Em uma forma de incorporação, as composições desta invenção podem incluir um composto desta invenção ou

qualquer combinação relacionada, junto com um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

Entende-se que esta invenção engloba qualquer forma de incorporação de um composto conforme aqui descrito, que, em algumas formas de incorporação, é referido como "um composto desta invenção".

Excipientes e carreadores adequados podem ser, de acordo com formas de incorporação da invenção, sólidos ou líquidos, e o tipo é geralmente escolhido baseado no tipo de administração usada. Lipossomos também podem ser usados para distribuir a composição. Exemplos de carreadores sólidos adequados incluem lactose, sacarose, gelatina e ágar. Formas de dosagem orais podem conter ligantes, lubrificantes, diluentes, agentes desintegrantes, agentes de pigmentação, agentes flavorizantes, agentes indutores de fluxo, e agentes de fusão adequados. Formas de dosagem líquidas podem conter, por exemplo, solventes, preservativos, agentes emulsionantes, agentes de suspensão, diluentes, adoçantes, espessantes, e agentes de fusão adequados. Formas intravenosas e parenterais também devem incluir minerais e outros materiais para torná-las compatíveis com o tipo de injeção ou sistema de liberação escolhido. É claro que outros excipientes também podem ser usados.

Para formulações líquidas, carreadores farmacologicamente aceitáveis podem ser soluções aquosas ou não-aquosas, suspensões, emulsões ou óleos. Exemplos de solventes não-aquosos são propileno glicol, polietileno glicol, e ésteres orgânicos injetáveis tal como oleato de etila. Carreadores aquosos incluem água, soluções alcoólicas/aquosas, ciclodextrinas, emulsões e suspensões, incluindo meios tamponados e salinos. Exemplos de óleos são aqueles de petróleo, óleos animais, vegetais, ou de origem sintética, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de oliva, óleo de girassol e óleo de fígado de peixe.

Veículos parenterais (para injeção subcutânea, intravenosa, intra-arterial, ou intramuscular) incluem soluções de cloreto de sódio, dextrose de Ringer, dextrose e cloreto de sódio, óleos de Ringer lactados e óleos fixos. Veículos intravenosos

incluem reabastecedores de fluidos e de nutrientes, reabastecedores de eletrólitos tais como aqueles baseados na dextrose de Ringer, e similares. Exemplos são líquidos estéreis tais como água e óleos, com ou sem a adição de um surfactante e
 5 outros adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis. Em geral, água, salina, dextrose aquosa e soluções de açúcar relacionadas, e glicóis, tais como propileno glicol ou polietileno glicol são carreadores líquidos preferenciais, particularmente para soluções injetáveis. Exemplos de óleos são aqueles de petróleo, óleos
 10 animais, óleos de legumes, ou de origem sintética, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de azeitona, óleo de girassol e óleo de fígado de peixe.

Além disso, as composições podem incluir ligantes (por exemplo, acácia, amido de milho, gelatina, carbômero, etil
 15 celulose, goma de guar, celulose de hidroxipropila, celulose de metil hidroxipropila, povidona), agentes desintegrantes (por exemplo, amido de milho, goma de batata, ácido algínico, dióxido de silicone, sódio croscarmelose, crospovidona, goma de guar, glicolato de goma de sódio), tamponantes (por exemplo, Tris-HCl,
 20 acetato, fosfato) com força iônica e pH variados, aditivos tais como: albumina ou gelatina, para impedir a adsorção às superfícies, detergentes (por exemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sais de ácidos da biliar), inibidores de protease, surfactantes (por exemplo, sulfato de sódio laurila), aumentadores
 25 de permeação, agentes solubilizantes (por exemplo, cremofor, glicerol, glicerol de polietileno, cloreto de benzalcônio, benzoato de benzila, ciclodextrinas, ésteres de sobitano, ácidos esteáricos), anti-oxidantes (por exemplo, ácido ascórbico, metabissulfito de sódio, hidróxi-anisola butilada),
 30 estabilizadores (por exemplo, celulose de hidroxipropila, celulose de hidroxipropilmetila), agentes aumentadores de viscosidade (por exemplo, carbômero, dióxido de silicone coloidal, etil celulose, goma de guar), adoçantes (por exemplo, aspartame, ácido cítrico), preservativos (por exemplo, Thimerosal, álcool de benzila, parabens),
 35 lubrificantes (por exemplo, ácido esteárico, estearato de magnésio, polietileno glicol, sulfato de sódio-lauril), auxiliadores de fluidez (por exemplo, dióxido de silicone

coloidal), plasticizantes (por exemplo, ftalato de dietila, citrato de trietila), emulsificantes (por exemplo, carbômero, celulose de hidroxipropila, sulfato de sódio-lauril), coberturas de polímero (por exemplo, poloxâmeros ou poloxaminas), agentes
 5 formadores de filme e de cobertura (por exemplo, etil-celulose, acrilatos, polimetacrilatos) e/ou adjuvantes.

Em uma forma de incorporação, as composições farmacêuticas aqui providas são composições de liberação controlada, isto é, composições nas quais o composto desta
 10 invenção é liberado durante um certo período de tempo depois da administração. Composições de liberação controlada ou contínua incluem formulações em depósitos lipofílicos (por exemplo, ácidos graxos, ceras, óleos). Em outra forma de incorporação, a composição é uma composição de liberação imediata, isto é, uma
 15 composição na qual a quantidade inteira de composto é liberada imediatamente após a administração.

Ainda em outra forma de incorporação, a composição farmacêutica pode ser liberada em um sistema de liberação controlada. Por exemplo, o agente pode ser administrado
 20 usando infusão intravenosa, uma bomba osmótica implantável, um adesivo transdermal, lipossomos, ou outros modos de administração. Em uma forma de incorporação, pode ser usada uma bomba (vide Langer, supra; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.*, 141201 (1987); Buchwald et al., *"Surgery"* 88:507 (1980); Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). Em outra forma de incorporação, podem ser
 25 usados materiais poliméricos. Ainda em outra forma de incorporação, um sistema de liberação controlada pode ser colocado próximo ao objetivo terapêutico, isto é, o cérebro, requerendo assim apenas uma fração da dose sistêmica (vide, por exemplo,
 30 Goodson, em *"Medical Applications of Controlled Release"*, supra, vol. 2, pp. 116-138 (1984); outros sistemas de liberação controlada são discutidos na revisão por Langer (*"Science"* 249:1627-1633 (1990)).

As composições também podem incluir formas de
 35 incorporação do material ativo em preparações particuladas de compostos poliméricos tais como ácido polilático, ácido poliglicólico, hidrogéis, etc., ou em lipossomos, micro-emulsões,

micelas, vesículas unilamelares ou multilamelares, fantasmas de eritrócitos, ou esferoplastos. Tais composições influenciarão o estado físico, solubilidade, estabilidade, taxa de liberação *in vivo*, e taxa de remoção *in vivo*.

5 Composições particuladas recobertas com polímeros também são compreendidas pela invenção (por exemplo, poloxâmeros ou poloxaminas), e o composto acoplado a anticorpos dirigidos contra receptores específicos de tecido, ligantes ou antígenos ou acoplado a ligantes de receptores específicos de tecido.

10 São também compreendidos pela invenção compostos modificados pelo anexo covalente de polímeros solúveis em água, tais como ~~polietileno-glicol, copolímeros de polietileno-glicol e~~ de polipropileno-glicol, celulose de carboximetila, dextrano, álcool de polivinila, polivinilpirrolidona ou poliprolina. Os
15 compostos modificados são conhecidos por exibirem meia-vida substancialmente mais longa no sangue, após a injeção intravenosa, do que os respectivos compostos não-modificados (Abuchowski et al., 1981; Newmark et al., 1982; e Katre et al., 1987). Tais modificações também podem aumentar a solubilidade do composto em
20 uma solução aquosa, eliminar a agregação, aumentar a estabilidade física e química do composto, e reduzir bastante a imunogenicidade e reatividade do composto. Como resultado, a atividade biológica *in vivo* desejada, que pode ser alcançada pela administração de tal composto de polímero, abduz menos freqüentemente ou em doses mais
25 baixas do que com o composto inalterado.

A preparação de composições farmacêuticas que contém um componente ativo é bem compreendida no estado da arte, por exemplo, por meio de processos de mistura, de granulação, ou formação de tabletes. O ingrediente terapêutico ativo é
30 freqüentemente misturado com excipientes que são farmacêuticamente aceitáveis e compatíveis com o ingrediente ativo. Para administração oral, os compostos desta invenção ou seus derivados fisiologicamente tolerados tais como sais, ésteres, N-óxidos, e similares, são misturados com os aditivos habituais para este
35 propósito, tais como veículos, estabilizadores, ou diluentes inertes, e convertidos através de métodos habituais em formas adequadas para administração, tais como tabletes, tabletes

revestidos, cápsulas de gelatina dura ou dúctil, soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas. Para administração parenteral, os compostos desta invenção ou seus derivados fisiologicamente tolerados tais como sais, ésteres, óxidos-N, e similares, são convertidos em uma
5 solução, suspensão, ou emulsão, se desejado com as substâncias habituais e adequadas para este propósito, por exemplo, solubilizantes ou outros.

Um componente ativo pode ser formulado na composição como formas de sais neutralizados farmacologicamente
10 aceitáveis. Sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais de adição ácida (formados com os grupos livres de amina do polipeptídeo ou molécula de anticorpo), que são formados com ácidos inorgânicos tais como, por exemplo, ácidos clorídrico ou fosfórico, ou ácidos orgânicos tais como ácido acético, oxálico,
15 tartárico, mandélico, e similares. Sais formados a partir dos grupos livres de carboxila também podem ser derivados de bases inorgânicas tais como, por exemplo, sódio, potássio, amônia, cálcio, ou hidróxidos férricos, e bases orgânicas tais como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilamina etanol, histidina,
20 procaína, e similares.

Para uso na medicina, os sais do composto serão sais farmacologicamente aceitáveis. Porém, outros sais podem ser úteis na preparação dos compostos de acordo com a invenção ou de seus sais farmacologicamente aceitáveis. Sais adequados
25 farmacologicamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem sais de adição ácida que podem, por exemplo, ser formados misturando uma solução do composto de acordo com a invenção com uma solução de um ácido farmacologicamente aceitável, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfônico, ácido
30 fumárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzóico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido carbônico, ácido tartárico, ou ácido fosfórico.

Em uma forma de incorporação, esta invenção prevê composições farmacêuticas compreendendo um composto desta
35 invenção. Em uma forma de incorporação, tais composições são úteis para terapia oral de substituição de testosterona.

Em uma forma de incorporação, esta invenção também provê uma composição compreendendo dois ou mais compostos desta invenção, ou polimorfos, isômeros, hidratos, sais, N-óxidos, etc., relacionados. A presente invenção também se relaciona a composições, e a composições farmacêuticas, compreendendo um composto desta invenção sozinho ou em combinação com uma progestina ou estrogênio, ou em outra forma de incorporação, um composto quimioterapêutico, um composto osteogênico ou miogênico, ou outros agentes adequados para as aplicações conforme aqui descritas. Em uma forma de incorporação, as composições desta invenção compreenderão um carreador, diluente ou sal adequado.

~~Em uma forma de incorporação, os métodos desta~~
invenção podem compreender a administração de um composto da fórmula I desta invenção em várias dosagens. Em uma forma de incorporação, o composto desta invenção é administrado a uma dosagem de 0,1 - 200 mg por dia. Em uma forma de incorporação, o composto desta invenção é administrado a uma dose de 0,1 - 10 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,1 - 26 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,1 - 60 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,3 - 16 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,3 - 30 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,6 - 26 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,6 - 60 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,76 - 16 mg, ou em outra forma de incorporação, 0,76 - 60 mg, ou em outra forma de incorporação, 1 - 6 mg, ou em outra forma de incorporação, 1 - 20 mg, ou em outra forma de incorporação, 3 - 16 mg, ou em outra forma de incorporação, 30 - 60 mg, ou em outra forma de incorporação, 30 - 76 mg, ou em outra forma de incorporação, 100 - 2.000 mg.

Em uma forma de incorporação, os métodos desta invenção podem compreender a administração de um composto da fórmula I desta invenção em várias dosagens. Em uma forma de incorporação, o composto desta invenção é administrado a uma dosagem de 1 mg. Em outra forma de incorporação, o composto desta invenção é administrado a uma dosagem de 3 mg, 6 mg, 10 mg, 16 mg, 20 mg, 26 mg, 30 mg, 36 mg, 40 mg, 46 mg, 50 mg, 56 mg, 60 mg, 66 mg, 70 mg, 76 mg, 80 mg, 86 mg, 90 mg, 96 mg ou 100 mg.

Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê métodos de uso incluindo a administração de uma composição farmacêutica compreendendo: a) qualquer forma de incorporação de um composto conforme aqui descrito; e b) um carreador ou diluente farmacêuticamente aceitável; os quais, entende-se, incluem um análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, N-óxido, hidrato, ou qualquer combinação relacionada de um composto conforme aqui descrito, e podem compreender os compostos da fórmula I.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê métodos de uso de uma composição farmacêutica compreendendo: a) qualquer forma de incorporação dos compostos, conforme aqui descritos, incluindo um análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada; b) um carreador ou diluente farmacêuticamente aceitável; c) um indutor de fluxo; e d) um lubrificante.

Em outra forma de incorporação, a presente invenção provê métodos de uso de uma composição farmacêutica compreendendo: a) qualquer forma de incorporação dos compostos conforme aqui descritos, incluindo um análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada; b) um mono-hidrato de lactose; c) celulose microcristalina; d) estearato de magnésio; e e) dióxido de silicone coloidal.

Em algumas formas de incorporação, os métodos desta invenção fazem uso de composições compreendendo compostos desta invenção, que oferecem a vantagem de que os compostos são ligantes não-esteroidais para o receptor de androgênio, e exibem atividade anabólica *in vivo*. De acordo com este aspecto, tais compostos são desacompanhados de sérios efeitos colaterais, provêm modos de administração convenientes, custos de produção mais baixos, são oralmente bio-disponíveis, não têm reatividade cruzada significativa com outros receptores de esteróides indesejados, e podem possuir longa meia-vida biológica.

Para administração a mamíferos e particularmente a humanos, é esperado que o médico determine a dosagem real e a

duração do tratamento, mais adequado para um indivíduo, podendo variar com a idade, peso e resposta do indivíduo particular.

Em uma forma de incorporação, as composições para administração podem ser soluções estéreis, ou em outras formas de incorporação, aquosas ou não-aquosas, suspensões ou emulsões. Em uma forma de incorporação, as composições podem incluir propileno-glicol, polietileno-glicol, ésteres orgânicos injetáveis, por exemplo, oleato de etila, ou ciclodextrinas. Em outra forma de incorporação, as composições também podem incluir agentes umedecedores, emulsionantes e/ou dispersantes. Em outra forma de incorporação, as composições também podem incluir água estéril ou qualquer outro meio estéril injetável.

Em uma forma de incorporação, a invenção provê compostos e composições, compreendendo qualquer forma de incorporação aqui descrita, para uso em quaisquer dos métodos desta invenção, conforme aqui descrito. Em uma forma de incorporação, uso de um composto desta invenção, ou uma composição compreendendo o mesmo, terá utilidade para inibir, suprimir, aumentar ou estimular uma resposta desejada em um indivíduo, como será entendido por especialistas. Em outra forma de incorporação, as composições podem incluir ingredientes ativos adicionais, cuja atividade é útil para a aplicação particular para a qual o composto desta invenção está sendo administrado.

Em algumas formas de incorporação, as composições compreenderão inibidores de 5-alfa-reductase (I5AR), um MSRA ou MSRAs, um modulador seletivo de receptor de estrogênio (MSRE), um inibidor de aromatase, tal como, mas não estando limitado a, anastrozola, exemestano, ou letrozola; um agonista ou antagonista de GnRH, um ligante de RG esteroideal ou não-esteroideal, um ligante de RP esteroideal ou não-esteroideal, um antagonista de RA esteroideal ou não-esteroideal, um inibidor de 17-aldocetoreductase, ou inibidor de 17 β -hidróxi-esteróide de-hidrogenase. Tais composições podem ser usadas, em algumas formas de incorporação, para tratar uma condição dependente de hormônios, tal como, por exemplo, infertilidade, neoplasia de um câncer responsivo a hormônios, por exemplo, um câncer gonadal, ou um câncer urogenital.

Em algumas formas de incorporação, a composição compreenderá os compostos conforme aqui descritos, bem como outros compostos terapêuticos, incluindo, *inter alia*, um I5AR tal como finasterida, dutasterida, izonsterida; outros MSRA's, tal como RU-58642, RU-56279, WS9761 A e B, RU-59063, RU-58841, bexlosterida, LG-2293, L-245976, LG-121071, LG-121091, LG-121104, LGD-2226, LGD-2941, LGD-3305, YM-92088, YM-175735, LGD-1331, BMS-357597, BMS-391197, S-40503, BMS-482404, EM-4283, EM-4977, BMS-564929, BMS-391197, BMS-434588, BMS-487745, BMS-501949, SA-766, YM-92088, YM-580, LG-123303, LG-123129, PMCol, YM-175735, BMS-591305, BMS-591309, BMS-665139, BMS-665539, CE-590, 116BG33, 154BG31, ~~arcarina, ACP-105; MSREs, tal como tamoxifeno, 4-hidróxi-~~ tamoxifeno, idoxifeno, toremifeno, ospemifeno, droloxifeno, raloxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, PPT (1,3,5-tris(4-hidróxifenil)-4-propil-1H-pirazola), DPN (diarilpropionitrilo), lasofoxifeno, pipendoxifeno, EM-800, EM-652, nafoxidina, zindoxifeno, tesmilifeno, fosfato de miproxifeno, RU 58.688, EM 139, ICI 164.384, ICI 182.780, clomifeno, MER-25, dietil-estibestrol, coumestrol, genisteína, GW5638, LY353581, zuclofifeno, enclomifeno, acetato de delmadinona, DPPE, (N,N-dietil-2-{4-(fenilmetil)-fenóxi)etanamina), TSE-424, WAY-070, WAY-292, WAY-818, ciclocomunol, prinaberel, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERB-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, Ban zhi lian, CT-101, CT-102, VG-101; agonistas ou antagonistas de GnRH, tais como leuprolida, goserelina, triptorelina, alfaprostol, histrelina, detirelix, ganirelix, antida iturelix, cetorelix, ramorelix, ganirelix, antarelix, teverelix, abarelix, ozarelix, sufugolix, prazarelix, degarelix, NBI-56418, TAK-810, acilina; agonista/antagonista de HEF, agonista/antagonista de LH, inibidores de aromatase, tais como letrozola, anastrozola, atamestano, fadrozola, minamestano, exemestano, plomestano, liarozola, NKS-01, vorozolea, YM-511, finrozola, 4-hidróxi-androstenediona, aminogluetimida, rogletimida; ligantes de receptores de glucocorticóide esteroidais ou não-esteroidais, tais como ZK-216348, ZK-243149, ZK-243185, LGD-5552, mifepristona, RPR-106541, ORG-34517, GW-215864X, sesquicilina, CP-472555, CP-394531,

A-222977, AL-438, A-216054, A-276575, CP-394531, CP-409069, UGR-07; ligantes de receptores de progesterona esteroidais ou não-esteroidais; antagonistas de RA esteroidais ou não-esteroidais, tais como flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida, inibidores de hidróxi-esteróide de-hidrogenase, ligantes de PPAR γ , tais como bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil; ligantes de PPAR γ , tais como darglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, rivoglitazona, netoglitazona; ligantes de PPAR de dupla ação, tais como naveglitazar, farglitazar, tesaglitazar, ragaglitazar, oxeglitazar, PN-2034, PPAR δ ; inibidores de 17-cetoreductase, inibidores de 3 β -DHA4,6-isomerase, inibidores de 3 β -DHA4,5-isomerase, inibidores de 17,20-desmolase, inibidores de p450c17, inibidores de p450ssc, inibidores de 17,20-liase, ou combinações relacionadas.

Entende-se que quaisquer dos meios, períodos, rotas, ou combinações relacionadas acima, para administração de dois ou mais agentes, será considerado como estando englobado pela frase "administrado em combinação", conforme aqui descrito.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê o tratamento, prevenção, supressão ou inibição de, ou a redução do risco de desenvolver, um evento relacionado ao esqueleto (ERE), tais como fraturas dos ossos, cirurgia dos ossos, radiação dos ossos, compressão da medula espinhal, nova metástase dos ossos, perda óssea, ou uma combinação relacionada, em um indivíduo com câncer, compreendendo administrar o composto conforme aqui descrito, e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada. A invenção refere-se, *inter alia*, ao tratamento de um ERE com o composto da fórmula (I) em um indivíduo com câncer de próstata, sofrendo ou tendo sofrido uma terapia de privação de androgênio (TPA).

Em uma forma de incorporação, os eventos relacionados ao esqueleto tratados usando os métodos aqui providos e/ou utilizando as composições aqui providas, são fraturas, que em uma forma de incorporação, são fraturas patológicas, fraturas não-traumáticas, uma fratura vertebral, fraturas não-vertebrais, fraturas morfométricas, ou uma combinação relacionada. Em algumas

formas de incorporação, as fraturas podem ser simples, compostas, transversais, fraturas "greenstick" (em que um lado do osso é entortado e o outro é quebrado), ou fraturas cominutivas. Em uma forma de incorporação, as fraturas podem ser em qualquer osso corporal, que em uma forma de incorporação, é uma fratura em qualquer um ou mais ossos do braço, pulso, mão, dedo, perna, tornozelo, pé, dedo do pé, quadril, osso da clavícula, ou uma combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, os métodos e/ou composições aqui providas, são efetivos no tratamento, prevenção, supressão, inibição ou redução do risco de eventos relacionados ao esqueleto, tais como fraturas patológicas, compressão da medula espinhal, hipercalcemia, dor relacionada aos ossos, ou uma combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, pretende-se que os eventos relacionados ao esqueleto sejam tratados usando os métodos aqui providos e/ou utilizando as composições aqui providas, incluindo a necessidade de cirurgia dos ossos e/ou radiação dos ossos que, em algumas formas de incorporação, serve para o tratamento de dor resultando em uma associação de danos aos ossos, ou compressão dos nervos. Em outra forma de incorporação, é visado que os eventos relacionados ao esqueleto sejam tratados usando os métodos aqui providos e/ou utilizando as composições aqui providas, incluindo compressão da medula espinhal, ou a necessidade de mudanças na terapia antineoplástica, incluindo mudanças na terapia hormonal, em um indivíduo. Em algumas formas de incorporação, pretende-se que os eventos relacionados ao esqueleto sejam tratados usando os métodos aqui providos e/ou utilizando as composições aqui providas, incluindo tratar, suprimir, prevenir, reduzir a incidência de, ou retardar a progressão ou severidade de metástase dos ossos, ou a perda óssea. Em uma forma de incorporação, a perda óssea pode incluir osteoporose, osteopenia, ou uma combinação relacionada. Em uma forma de incorporação, os eventos relacionados ao esqueleto podem incluir qualquer combinação das formas de incorporação aqui listadas.

Em uma forma de incorporação, os métodos aqui providos e/ou utilizando as composições aqui providas, são efetivos para reduzir metástase dos ossos, tal como em termos de número de focos, tamanho de foco, ou uma combinação relacionada.

De acordo com este aspecto da invenção e em uma forma de incorporação, é aqui provido um método para prevenir ou inibir a metástase de câncer nos ossos em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma composição que inclui toremifeno, raloxifeno, tamoxifeno ou um análogo, derivado funcional, metabolito ou uma combinação relacionada, ou um sal farmacêuticamente aceitável. Em uma forma de incorporação, tais metabolitos podem compreender ospemifeno, fispemifeno ou uma combinação relacionada. Em uma forma de incorporação, o câncer é câncer de próstata.

Em uma forma de incorporação, os eventos relacionados ao esqueleto resultam de uma terapia de câncer. Em uma forma de incorporação, os eventos relacionados ao esqueleto resultam de uma terapia de privação de hormônio, enquanto em outra forma de incorporação, eles são um produto de uma terapia de privação de androgênio (TPA).

Em uma forma de incorporação, os compostos desta invenção são úteis na prevenção ou na reversão dos efeitos colaterais induzidos por terapia de privação de androgênio (TPA), tais como massa muscular reduzida, força muscular reduzida, fraqueza, hipogonadismo, osteoporose, osteopenia, DMO diminuída e/ou massa de osso diminuída.

Em machos, enquanto o declínio natural dos hormônios do sexo na maturidade (declínio direto de androgênio bem como níveis mais baixos de estrogênio derivado de aromatização periférica de androgênio) está associado à fragilidade dos ossos, este efeito é mais pronunciado em machos que sofreram terapia de privação de androgênio.

Em algumas formas de incorporação, quaisquer das composições desta invenção compreenderão um composto da fórmula I, em qualquer forma ou incorporação, conforme aqui descrito. Em algumas formas de incorporação, quaisquer das composições desta invenção consistirão em um composto da fórmula I, em qualquer

forma ou incorporação, conforme aqui descrito. Em algumas formas de incorporação, as composições desta invenção consistirão essencialmente de um composto I, em qualquer forma ou incorporação, conforme aqui descrito. Em algumas formas de incorporação, o termo "compreende" refere-se à inclusão do agente ativo indicado, tal como o composto da fórmula I, bem como à inclusão de outros agentes ativos, e carreadores, excipientes, emolientes, estabilizadores, etc. farmaceuticamente aceitáveis, como são já conhecidos na indústria farmacêutica. Em algumas formas de incorporação, o termo "consistindo essencialmente de" refere-se a uma composição cujo único ingrediente ativo é o ~~ingrediente ativo indicado, porém, outros compostos podem ser~~ incluídos, os quais são para estabilizar, preservar, etc. a formulação, mas não estão diretamente envolvidos no efeito terapêutico do ingrediente ativo indicado. Em algumas formas de incorporação, o termo "consistindo essencialmente de" pode se referir a componentes que facilitam a liberação do ingrediente ativo. Em algumas formas de incorporação, o termo "consistindo" refere-se a uma composição que contém o ingrediente ativo e um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê preparações combinadas. Em uma forma de incorporação, o termo "uma preparação combinada" define especialmente um "conjunto de partes", no sentido de que as partes da combinação, conforme definidos acima, podem ser dosados independentemente ou por uso de diferentes combinações fixas com quantidades distintas das partes da combinação, isto é, simultaneamente, concorrentemente, separadamente ou sequencialmente. Em algumas formas de incorporação, as partes do conjunto de partes podem então ser, por exemplo, administradas de maneira escalonada simultaneamente ou cronologicamente, isto é, em diferentes pontos de tempo e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer parte do conjunto de partes. A relação das quantidades totais das partes da combinação, em algumas formas de incorporação, pode ser administrada na preparação combinada. Em uma forma de incorporação, a preparação combinada pode ser variada, por exemplo, para enfrentar as necessidades de uma subpopulação de

pacientes a ser tratada, ou as necessidades diferenciadas de um único paciente decorrentes de uma determinada doença, da severidade de uma doença, da idade, do sexo, ou do peso corporal, como prontamente perceberão os especialistas.

5 Entende-se que esta invenção é dirigida a composições e terapias combinadas conforme aqui descritas, para qualquer doença, distúrbio ou condição, conforme for apropriado, como será percebido por especialistas. Certas aplicações de tais composições e terapias combinadas foram descritas aqui, para
10 doenças específicas, distúrbios e condições, representando formas de incorporação desta invenção, e métodos para tratar tais ~~doenças, distúrbios e condições em um indivíduo, administrando-se~~ um composto conforme aqui descrito, sozinho ou como parte da terapia combinada, ou usando as composições desta invenção,
15 representando formas de incorporação adicionais desta invenção.

Atividade Biológica dos Compostos Desta Invenção

Os compostos desta invenção podem ser úteis, em algumas formas de incorporação, para terapias orais de substituição de testosterona. Em outras formas de incorporação,
20 compostos, os compostos adequadamente substituídos são úteis para:
a) contracepção masculina; b) tratamento de uma variedade de condições relacionadas aos hormônios, por exemplo, condições associadas a DAEM, tais como fadiga, depressão, libido diminuída, disfunção sexual, disfunção erétil, hipogonadismo, osteoporose,
25 perda de cabelo, obesidade, sarcopenia, osteopenia, hiperplasia de próstata benigna, e alterações de humor e cognição; c) tratamento de condições associadas a DAEF, tais como disfunção sexual, libido sexual diminuída, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporose, alterações de cognição e humor, depressão, anemia,
30 perda de cabelo, obesidade, endometriose, câncer de mama, câncer uterino e câncer ovariano; d) prevenção e/ou tratamento de perda muscular crônica; e) tratamento de câncer de próstata, visualização de câncer de próstata; diminuição da incidência, estabilização, ou regressão do câncer de próstata; f) tratamento
35 de diabetes tipo I; g) tratamento de diabetes tipo II; h) supressão, inibição ou redução da incidência de diabetes; i) tratamento de intolerância à glicose; j) tratamento de hiper-

insulinemia; k) tratamento de resistência à insulina l) tratamento de nefropatia diabética; m) tratamento de neuropatia diabética; n) tratamento de retinopatia diabética; o) tratamento de uma condição de fígado gorduroso; p) tratamento de cachexia; q) substituição oral de androgênio e/ou outra terapêutica clínica e/ou áreas de diagnóstico, incluindo qualquer forma de incorporação que seja englobada pelo termo "tratar", conforme aqui descrito.

Em algumas formas de incorporação, os compostos desta invenção possuem atividade anabólica e androgênica seletiva de tecido *in vivo*, que é utilizada, assim sendo, para aplicações particulares, como será percebido por especialistas.

~~Em uma forma de incorporação, esta invenção~~ provê: a) um método para tratar um indivíduo tendo um distúrbio de perda muscular; b) um método para tratar um indivíduo sofrendo de desnutrição; c) um método para tratar um distúrbio relacionado aos ossos em um indivíduo; d) um método para aumentar a massa dos ossos em um indivíduo; e) um método para melhorar o perfil lipídico em um indivíduo; f) um método para tratar arterosclerose e suas doenças associadas; g) um método para melhorar a destreza e os movimentos em um indivíduo; h) um método para tratar um indivíduo que apresenta nanismo; i) um método para tratar um indivíduo tendo dismenorréia; j) um método para tratar um indivíduo tendo disparunia; k) um método para tratar um indivíduo tendo esterilidade dispermato gênica; compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da fórmula I e/ou um análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, pró-droga, polimorfo, impureza ou cristal do dito composto, ou qualquer combinação relacionada.

Em algumas formas de incorporação, os compostos conforme aqui descritos e/ou composições compreendendo os mesmos, podem ser usados para aplicações e tratamento de doenças nas quais a melhoria de cognição, redução ou tratamento de depressão, ou outros efeitos neuroprotetores, são desejados.

Em uma forma de incorporação, "cognição" refere-se ao processo do conhecimento, especificamente o processo de estar atento, saber, pensar, aprender e julgar. A cognição está

relacionada aos campos da psicologia, lingüística, informática, neurociência, matemática, etologia e da filosofia. Em uma forma de incorporação, "humor" refere-se a um temperamento ou estado da mente. Como é aqui contemplado, alterações significam qualquer
5 mudança do humor e/ou da cognição, para o positivo ou negativo.

Em uma forma de incorporação, "depressão" refere-se a uma doença que envolve o corpo, humor e pensamentos, que afetam o modo como uma pessoa come, dorme e o modo como a pessoa se sente, sobre si mesma, e pensa sobre as coisas. Os sinais e
10 sintomas de depressão incluem perda de interesse em atividades, perda de apetite, ou comendo demais, perda de expressão emocional, um humor vazio, sentimentos de desesperança, pessimismo, culpa ou desamparo, isolamento social, fadiga, perturbações do sono, dificuldades de concentração, de memória, ou de tomada de
15 decisões, inquietude, irritabilidade, dores de cabeça, distúrbios digestivos ou dor crônica.

Em uma forma de incorporação, os métodos desta invenção são úteis em um indivíduo que é humano. Em outra forma de incorporação, o indivíduo é um mamífero. Em outra forma de
20 incorporação o indivíduo é um animal. Em outra forma de incorporação o indivíduo é um invertebrado. Em outra forma de incorporação o indivíduo é um vertebrado.

Em uma forma de incorporação, o indivíduo é masculino. Em outra forma de incorporação, o indivíduo é feminino.
25 Em algumas formas de incorporação, embora os métodos aqui descritos possam ser úteis para tratar machos ou fêmeas, as fêmeas podem responder mais vantajosamente à administração de certos compostos, para certos métodos, conforme aqui descrito e exemplificado.

30 Em algumas formas de incorporação, embora os métodos aqui descritos possam ser úteis para tratar machos ou fêmeas, os machos respondem mais vantajosamente à administração de certos compostos, para certos métodos, conforme aqui descrito.

Em algumas formas de incorporação, os compostos
35 conforme aqui descritos e/ou composições compreendendo os mesmos podem ser usados para aplicações ou tratamento de perda de cabelo, alopecia, alopecia androgênica, alopecia areata, alopecia

secundária decorrente de quimioterapia, alopecia secundária decorrente de terapia de radiação, alopecia induzida por cicatrizes ou alopecia induzida por stress (tensão nervosa). Em uma forma de incorporação, "perda de cabelo", ou "alopecia",
 5 refere-se à calvície como no tipo mais comum de calvície do padrão masculino. A calvície começa normalmente com a perda de cabelo em partes do escalpo, e às vezes progride para completar a calvície, inclusive com perda de pelos corporais. A perda de cabelo afeta tanto machos como fêmeas.

10 Em algumas formas de incorporação, os compostos como aqui descritos e/ou composições compreendendo os mesmos, ~~podem ser usados para aplicações ou tratamento de doenças ou~~ condições associadas a um indivíduo tendo anemia. Em uma forma de incorporação, "anemia" refere-se à condição de ter um número de
 15 células vermelhas do sangue abaixo do normal, ou uma quantidade menor que a normal de hemoglobina no sangue, hematócritos reduzidos ou volume corpuscular médio reduzido, ou tamanho corpuscular reduzido. A capacidade do sangue de portar oxigênio é diminuída na anemia. Em algumas formas de incorporação, o
 20 tratamento da anemia também podem se referir ao tratamento de fatores subjacentes que resultam em anemia, como por exemplo: a) hemorragia (sangramento); b) hemólise (destruição excessiva de células vermelhas do sangue); c) subprodução de células vermelhas do sangue; e d) hemoglobina menor que o normal. Em algumas formas
 25 de incorporação, o tratamento de anemia nesta invenção refere-se a tratar qualquer forma relacionada, incluindo anemia aplástica, envenenamento por benzeno, anemia de Fanconi, doenças hemolíticas do recém-nascido, esferocitose hereditária, anemia de deficiência de ferro, osteoporose, anemia perniciosa, anemia hemolítica,
 30 anemia falciforme, anemia renal, talassemia, síndrome mielodisplástica, e uma variedade de doenças da medula óssea.

Em algumas formas de incorporação, os compostos conforme aqui descritos e/ou composições compreendendo os mesmos
 35 podem ser usados para aplicações e/ou tratamento de condições e/ou doenças associadas a problemas com a libido de um indivíduo, ou disfunção erétil em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, "libido" pode se referir a desejo sexual.

Em uma forma de incorporação, o termo "erétil" refere-se à capacidade em ficar ereto ou na vertical. Um tecido erétil é um tecido que é capaz de ser grandemente dilatado e ficar rígido pela distensão dos numerosos vasos sanguíneos que ele contém.

Em outra forma de incorporação da presente invenção, é provido um método para terapia hormonal em um paciente (isto é, sofrendo de uma condição dependente de androgênio), compreendendo estabelecer um contato entre um receptor de androgênio de um paciente com um composto e/ou um agonista não-esteroidal da presente invenção e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, hidrato, N-óxido ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para ligar o composto ao receptor de androgênio e efetuar uma mudança em uma condição dependente de androgênio.

Em uma forma de incorporação desta invenção, é provido um método para terapia de substituição de hormônios em um paciente (isto é, sofrendo de uma condição dependente de androgênio), compreendendo administrar um composto como aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, hidrato, N-óxido ou qualquer combinação relacionada, a um indivíduo, em uma quantidade suficiente para efetuar uma mudança em uma condição dependente de hormônios no indivíduo.

As condições dependentes de androgênio que podem ser tratadas com os compostos e/ou composições aqui descritos, compreendendo os métodos da presente invenção, incluem as condições associadas ao envelhecimento, hipogonadismo, sarcopenia, eritropoiese diminuída, osteoporose, e qualquer outra condição dependente de baixos níveis de androgênio (por exemplo, testosterona) ou estrogênio.

As condições dependentes de androgênio que podem ser tratadas com os compostos e/ou composições aqui descritos, e compreendendo um método da invenção, pode incluir condições caracterizadas por níveis elevados de androgênio ou de estrogênio,

compreendendo: hirsutismo, infertilidade, síndrome ovariana policística, carcinoma endometrial, câncer de mama, calvície do padrão masculino, câncer de próstata, câncer testicular, e outros, conforme será percebido por especialistas. Para tais condições, o indivíduo pode ser administrado com um composto como descrito aqui, sozinho ou em combinação com outro agente terapêutico, conforme será percebido por especialistas.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê métodos para o tratamento de um câncer em um indivíduo, redução da incidência, da severidade ou patogênese de um câncer em um indivíduo, retardamento na progressão, prolongamento da remissão ou retardamento do aparecimento de câncer em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um composto conforme aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, hidrato, N-óxido ou qualquer combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, tais cânceres são dependentes de hormônios ou são tumores (malignos ou benignos) dependentes de receptores de androgênio, associados ao tecido reprodutivo em machos ou fêmeas, tal como câncer de próstata, de ovário, de mama, de útero, de testículo, ou outros.

Em algumas formas de incorporação, esta invenção provê métodos para o tratamento de uma lesão ou precursor pré-canceroso em um indivíduo, redução da incidência de lesões ou precursores pré-cancerosos em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um composto conforme aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, hidrato, N-óxido ou qualquer combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, tais precursores pré-cancerosos são tumores dependentes de receptores de androgênio encontrados em tecido responsivo a hormônios, ou estão associados ao tecido reprodutivo em machos ou fêmeas, tal como na próstata, ovário, mama, útero, testículo, ou outros. Em algumas formas de incorporação, tais precursores pré-cancerosos incluem qualquer neoplasia intra-epitelial local, por exemplo, da próstata, cérvix, etc. Em algumas formas de incorporação, tais métodos são úteis

para tratar neoplasia ou pré-neoplasia, displasia ou hiperplasia em um tecido, tal como em tecidos reprodutivos em machos ou fêmeas.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê compostos, composições, e/ou seus métodos de uso no tratamento de hiperplasia de próstata benigna (HPB). "HPB (hiperplasia de próstata benigna)" é um aumento não-maligno da glândula da próstata, e é a anormalidade proliferativa não-maligna mais comum encontrada em qualquer órgão interno, e é a causa principal de morbidez no macho de adulto. A HPB ocorre em 75% dos homens com mais de 50 anos de idade, alcançando 88% de prevalência na nona década. A HPB resulta freqüentemente em um apertamento gradual da porção da uretra que atravessa a próstata (uretra prostática). Isto faz os pacientes experimentarem um desejo freqüente de urinar por causa do esvaziamento incompleto da bexiga, e urgência de urinar. A obstrução do fluxo urinário também pode conduzir a uma falta geral de controle do ato de urinar, incluindo dificuldade em iniciar o ato de urinar quando desejado, bem como dificuldade em prevenir o fluxo urinário por causa da incapacidade em esvaziar a urina da bexiga, uma condição conhecida como incontinência de transbordamento urinário, que pode levar à obstrução urinária e à retenção urinária.

Em outra forma de incorporação da presente invenção, o método para tratar hiperplasia de próstata benigna (HPB) em um indivíduo, compreende a etapa de administrar ao indivíduo um composto conforme aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, hidrato, N-óxido ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para tratar HPB no indivíduo.

Em algumas formas de incorporação, esta invenção provê o uso de um composto conforme aqui descrito, ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, ou reduzir a patogênese de cachexia e/ou cachexia

associada a câncer em um indivíduo. Em outra forma de
 incorporação, o câncer inclui carcinoma adrenocortical, câncer
 anal, câncer de bexiga, tumor cerebral, glioma do tronco cerebral,
 tumor cerebral, astrocitoma cerebelar, astrocitoma cerebral,
 5 ependimoma, meduloblastoma, neuro-ectodermal primitivo
 supratentorial, tumores pineais, glioma hipotalâmico, câncer de
 mama, tumor carcinóide, carcinoma, câncer cervical, câncer de
 cólon, câncer colo-retal, câncer endometrial, câncer esofageal,
 10 câncer do duto da biliar extra-hepática, tumores ou família de
 ewings (Pnet), tumor de células germinativas extra-cranial, câncer
 do olho, melanoma intra-ocular, câncer vesícula biliar, câncer
 gástrico, tumor de células germinativas extragonadal, tumor
 trofoblástico gestacional, câncer de pescoço e de cabeça, câncer
 hipofaríngeal, carcinoma de célula de ilhota, câncer laríngeo,
 15 leucemia, leucemia linfoblástica aguda, câncer da cavidade oral,
 câncer de fígado, câncer do pulmão, câncer do pulmão de células
 não-pequenas, câncer do pulmão de células pequenas, linfoma,
 linfoma relacionado à SIDA (AIDS), linfoma do sistema nervoso
 central (primário), linfoma de células T cutâneas, doença de
 20 Hodgkin, doença de não-Hodgkin, mesotelioma maligno, melanoma,
 carcinoma de célula de Merkel, carcinoma escamoso metastático,
 mieloma múltiplo, neoplasma de células plasmáticas, micose
 fungóide, síndrome mielodisplástica, distúrbios
 mieloproliferativos, câncer nasofaríngeo, neuroblastoma, câncer
 25 orofaríngeo, osteosarcoma, câncer epitelial ovariano, tumor de
 células germinativas ovariano, tumor ovariano de baixo potencial
 maligno, câncer pancreático exócrino, câncer pancreático de
 carcinoma de "célula de ilhota", câncer de seios paranasais e da
 cavidade nasal, câncer de paratireóide, câncer de pênis, câncer de
 30 feocromocitoma, câncer pituitário, neoplasma de células
 plasmáticas, câncer de próstata, rabdomiosarcoma, câncer retal,
 câncer de célula renal, câncer de glândula salival, síndrome de
 Sezary, câncer de pele, linfoma de células T cutâneas, sarcoma de
 Kaposi, melanoma, câncer de intestino delgado, sarcoma de tecidos
 35 macios, câncer testicular, timoma, câncer maligno de tireóide,
 câncer uretral, câncer uterino, sarcoma, câncer incomum da

infância, câncer vaginal, câncer vulvar, tumor de Wilms, ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê o uso de um composto conforme aqui descrito, ou sua pró-
 5 droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de câncer do pulmão.

10 Em outra forma de incorporação, esta invenção provê o uso de um composto conforme aqui descrito, ou sua pró-
 droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação
 15 relacionada, para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de câncer do pulmão de células não-pequenas.

Em algumas formas de incorporação, esta invenção provê o uso de um composto conforme aqui descrito, ou sua pró-
 20 droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, ou reduzir a patogênese de câncer. Em outra forma
 25 de incorporação, o câncer compreende tumores dependentes de RA de androgênio (malignos ou benignos), tais como câncer de próstata, câncer de mama (masculino ou feminino, operável ou inoperável). Em outra forma de incorporação os compostos de MSRA são um suplemento da TPA para tratar câncer de próstata; cânceres de bexiga;
 30 cânceres de cérebro; tumores dos ossos, câncer de cólon, câncer endometrial, câncer de fígado, câncer do pulmão, câncer linfático, câncer de rim, câncer de osteosarcoma, câncer ovariano, câncer de pâncreas, câncer de pênis, câncer de pele, câncer de tiróide; e/ou cânceres dependentes de hormônios.

35 Em uma forma de incorporação, esta invenção provê o uso de um composto conforme aqui descrito, ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente

aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, para: a) tratar um distúrbio relacionado aos ossos; b) prevenir um distúrbio relacionado aos ossos; c) suprimir um distúrbio relacionado aos ossos; d) inibir um distúrbio relacionado aos ossos; e) aumentar a força dos ossos de um indivíduo; f) aumentar a massa dos ossos em um indivíduo; g) usar na inibição de osteoclastogênese.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê o uso de um composto conforme aqui descrito, ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, para: a) acelerar a reparação dos ossos; b) tratar distúrbios dos ossos; c) tratar perda de densidade dos ossos; d) tratar baixa densidade mineral óssea (DMO); e) tratar massa óssea reduzida; f) tratar doenças metabólicas dos ossos; g) promover o crescimento ou re-crescimento dos ossos; h) promover restauração dos ossos; i) promover o reparo de fraturas dos ossos; j) promover remodelamento dos ossos; k) tratar danos dos ossos após uma cirurgia de reconstrução, incluindo da face, quadril, ou das juntas; l) aumentar a força e função dos ossos; m) aumentar a massa óssea cortical; n) aumentar a conectividade trabecular.

Em uma forma de incorporação, o distúrbio relacionado aos ossos é um distúrbio genético, ou em outra forma de incorporação, é induzido como resultado de um regime de tratamento para uma determinada doença. Por exemplo e em uma forma de incorporação, os compostos como aqui descritos são úteis para tratar um distúrbio relacionado aos ossos, que surge como resultado de metástase de câncer nos ossos, ou em outra forma de incorporação, como resultado de terapia de privação de androgênio, por exemplo, dada em resposta à carcinogênese de próstata no indivíduo.

Em uma forma de incorporação, o distúrbio relacionado aos ossos é osteoporose. Em outra forma de incorporação, o distúrbio relacionado aos ossos é osteopenia. Em outra forma de incorporação, o distúrbio relacionado aos ossos é reabsorção aumentada dos ossos. Em outra forma de incorporação, o

distúrbio relacionado aos ossos é fratura dos ossos. Em outra forma de incorporação, o distúrbio relacionado aos ossos é fragilidade dos ossos.

Em outra forma de incorporação, o distúrbio relacionado aos ossos é uma perda de densidade mineral óssea (DMO). Em outra forma de incorporação, o distúrbio relacionado aos ossos é qualquer combinação de osteoporose, osteopenia, reabsorção aumentada dos ossos, fratura dos ossos, fragilidade dos ossos e perda de DMO. Cada distúrbio representa uma forma de incorporação separada da presente invenção.

"Osteoporose" refere-se, em uma forma de incorporação, a um adelgaçamento dos ossos com redução da massa dos ossos, devido à depleção de cálcio e proteínas dos ossos. Em outra forma de incorporação, a osteoporose é uma doença sistêmica do esqueleto, caracterizada por baixa massa óssea e deterioração do tecido ósseo, com um aumento conseqüente da fragilidade dos ossos e suscetibilidade a fraturas. Em pacientes osteoporóticos, a força óssea é anômala, em uma forma de incorporação, com um aumento resultante do risco de fraturas. Em outra forma de incorporação, a osteoporose retira o cálcio e o colágeno de proteína normalmente encontrados nos ossos, em uma forma de incorporação, resultando tanto em qualidade anômala dos ossos ou densidade dos ossos diminuída. Em outra forma de incorporação, os ossos que são afetados pela osteoporose podem ser fraturados mesmo com uma pequena queda ou dano, que normalmente não causariam uma fratura de osso. A fratura pode ser, em uma forma de incorporação, na forma de rachadura (como em uma fratura de quadril) ou um colapso (como em uma fratura de compressão da espinha). A espinha, quadris, e pulsos são áreas comuns de fraturas dos ossos induzidas pela osteoporose, embora as fraturas também possam ocorrer em outras áreas do esqueleto. A osteoporose incontrolada pode conduzir, em outra forma de incorporação, a mudanças de postura, anormalidades físicas, e mobilidade diminuída.

Em uma forma de incorporação, a osteoporose é o resultado da privação de androgênio. Em outra forma de incorporação, a osteoporose segue a privação de androgênio. Em outra forma de incorporação, a osteoporose é osteoporose primária.

Em outra forma de incorporação, a osteoporose é osteoporose secundária. Em outra forma de incorporação, a osteoporose é osteoporose pós-menopausa. Em outra forma de incorporação, a osteoporose é osteoporose juvenil. Em outra forma de incorporação, a osteoporose é osteoporose idiopática. Em outra forma de incorporação, a osteoporose é osteoporose senil.

Em outra forma de incorporação, a osteoporose primária é osteoporose primária Tipo I. Em outra forma de incorporação, a osteoporose primária é osteoporose primária Tipo II. Cada tipo de osteoporose representa uma forma de incorporação separada da presente invenção.

~~De acordo com este aspecto da invenção e em uma~~
forma de incorporação, o distúrbio relacionado aos ossos é tratado com um composto conforme aqui descrito, ou uma combinação relacionada. Em outra forma de incorporação, outros compostos estimulantes dos ossos podem ser providos ao indivíduo, antes da, simultaneamente a, ou após a administração de um composto ou compostos, conforme aqui descrito. Em uma forma de incorporação, tal composto estimulante dos ossos pode compreender materiais naturais ou sintéticos.

Em uma forma de incorporação, o composto estimulante dos ossos pode compreender uma proteína morfogenética dos ossos (PMO), um fator de crescimento, tal como um fator de crescimento epidérmico (FCE), um fator de crescimento de fibroblasto (FCF), um fator de transformação de crescimento (FCT), um fator de crescimento semelhante à insulina (FCI), um fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP), proteínas de ouriço, tais como: do ouriço sônico, indiano e do deserto, um hormônio tal como um hormônio folículo-estimulante, hormônio paratireóideo, peptida relacionada a hormônio paratireóideo, activinas, inibinas, folistatina, proteínas "encrespadas" (*frizzled*), *frzb* ou "desgastadas" (*frazzled*), proteínas de ligação de PMO, tal como chordina e fetuína, uma citocina tal como IL-3, IL-7, GM-CSF, uma quimiocina, tal como eotaxina, um colágeno, osteocalcina, osteonectina e outros, como será avaliado por especialistas.

Em outra forma de incorporação, as composições para uso no tratamento de um distúrbio dos ossos desta invenção

podem incluir um composto ou compostos, conforme aqui descrito, um composto ou compostos adicionais estimulantes dos ossos, e células osteogênicas. Em uma forma de incorporação, uma célula osteogênica pode ser uma célula-tronco ou uma célula progenitora, que pode ser

5 induzida para se diferenciar em um osteoblasto. Em outra forma de incorporação, a célula pode ser um osteoblasto. Em outra forma de incorporação, ácidos nucleicos que codificam compostos estimulantes dos ossos podem ser administrados ao indivíduo, os quais serão considerados como parte desta invenção.

10 Em uma forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto para tratar osteoporose. ~~Em outra forma de incorporação, os métodos desta~~ invenção compreendem administrar um composto em combinação com MSREs para tratar osteoporose. Em outra forma de incorporação, os

15 MSREs são tamoxifeno, 4-hidróxitamoxifeno, idoxifeno, toremifeno, ospemifeno, droloxifeno, raloxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, PPT (1,3,5-Tris(4-hidróxifenil)-4-propil-1H-pirazola), DPN (diarilpropionitrilo), lasofoxifeno, pipendoxifeno, EM-800, EM-652, nafoxidina, zindoxifeno, tesmilifeno, fosfato de miproxifeno,

20 RU 58.688, EM 139, ICI 164.384, ICI 182.780, clomifeno, MER-25, dietil-estibestrol, coumestrol, genisteína, GW5638, LY353581, zuclomifeno, enclomifeno, acetato de delmadinona, DPPE, (N,N-dietil-2-{4-(fenilmetil)-fenóxi}etanamina), TSE-424, WAY-070, WAY-292, WAY-818, ciclocomunol, prinaberel, ERB-041, WAY-397, WAY-244,

25 ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERB-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, Ban zhi lian, CT-101, CT-102, ou VG-101.

Em outra forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto MSRA em

30 combinação com bisfosfonatos, tais como alendronato, tiludroato, clodroniato, pamidronato, etidronato, alendronato, zolendronato, cimadronato, neridronato, ácido minodrônico, ibandronato, risedronato, ou homo-residronato, para tratar osteoporose.

Em outra forma de incorporação, os métodos da

35 presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com calcitonina, tal como salmão, Elcatonina, SUN-8577 ou TJN-135, para tratar osteoporose.

Em outra forma de incorporação, os métodos para tratar osteoporose da presente invenção compreendem administrar o composto MSRA em combinação com: a) vitamina D ou um derivado tal como ZK-156979; b) um ligante de receptor de vitamina D e análogos, tais como calcitriol, topitriol, ZK-150123, TEI-9647, BXL-628, Ro-26-9228, BAL-2299, Ro-65-2299 ou DP-035; c) estrogênio, derivados de estrogênio, ou estrogênios conjugados; d) anti-estrogênio, progestinas, ou estrogênio/progestinas sintéticos; e) um mAb ligante de RANK, tal como denosumab, antigamente AMG162 (Amgen); f) um antagonista de receptor de integrina $\alpha\beta3$; g) um inibidor de osteoclasto vacuolar ATPase; h) ~~um antagonista de ligação de VEGF a receptores de osteoclasto;~~ i) um antagonista de receptor de cálcio; j) hPT (hormônio paratireóide) e análogos, análogos de PTHrP (peptida relacionada com hormônio paratireóide); k) inibidores de catepsina K (AAE581, etc.); l) ranelato de estrôncio; m) tibolona; n) HCT-1026, PSK3471; o) maltolato de gálio; p) Nutropina AQ; q) prostaglandinas (para ósteo); r) um inibidor de quinase de proteína p38; s) proteína morfogenética dos ossos; t) um inibidor de antagonismo de PMO; u) um inibidor de reductase HMG-CoA; v) vitamina K ou derivados; w) ipriflavona; x) sais de fluoreto; y) um suplemento de cálcio dietético, e z) osteoprotegerina.

Em uma forma de incorporação, os métodos desta invenção são úteis no tratamento de doenças ou distúrbios causados por, ou associados a um distúrbio hormonal de descontrolo ou desequilíbrio. Em uma forma de incorporação, o distúrbio hormonal, descontrolo ou desequilíbrio compreende o excesso de um hormônio. Em outra forma de incorporação, o distúrbio hormonal, descontrolo ou desequilíbrio compreende uma deficiência de um hormônio. Em uma forma de incorporação, o hormônio é um hormônio esteróide. Em outra forma de incorporação, o hormônio é um estrogênio. Em outra forma de incorporação, o hormônio é um androgênio. Em outra forma de incorporação, o hormônio é um glucocorticóide. Em outra forma de incorporação, o hormônio é um cortico-esteróide. Em outra forma de incorporação, o hormônio é um hormônio luteinizante (HL). Em outra forma de incorporação, o hormônio é um hormônio folículo-estimulante (HEF). Em outra forma de incorporação, o hormônio é

qualquer outro hormônio conhecido no estado da arte. Em outra forma de incorporação, o distúrbio hormonal, descontrole ou desequilíbrio está associado à menopausa. Em outra forma de incorporação, o distúrbio hormonal, descontrole ou desequilíbrio está associado à andropausa, sintomas vasomotores da andropausa, ginecomastia da andropausa, função e/ou força muscular diminuída, função e/ou força dos ossos diminuída, e irritação. Em outra forma de incorporação, a deficiência de hormônio é um resultado de manipulação específica, como um subproduto do tratamento de uma doença ou distúrbio no indivíduo. Por exemplo, a deficiência de hormônio pode ser um resultado de depleção de androgênio em um indivíduo, tal como uma terapia para câncer de próstata no indivíduo. Cada possibilidade representa uma forma de incorporação separada da presente invenção.

Em outra forma de incorporação, a invenção é dirigida para o tratamento de sarcopenia ou cachexia, e suas condições associadas relacionadas, como por exemplo, doenças ou distúrbios dos ossos.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê o uso de um composto conforme aqui descrito, ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, para: 1) tratar um distúrbio de perda muscular; 2) prevenir um distúrbio de perda muscular; 3) tratar, prevenir, suprimir, inibir ou reduzir a perda de músculos devido a um distúrbio de perda muscular; 4) tratar, prevenir, inibir, reduzir ou suprimir a degeneração muscular devido a um distúrbio de perda muscular; e/ou 5) tratar, prevenir, inibir, reduzir ou suprimir catabolismo de proteína muscular devido a um distúrbio de perda muscular; e/ou tratar, prevenir, inibir, reduzir ou suprimir a perda muscular devido a uma doença renal em fase terminal ou CKD; e/ou 6) tratar, prevenir, inibir, reduzir ou suprimir fraqueza.

Em outra forma de incorporação, o uso de um composto para tratar um indivíduo tendo um distúrbio de perda muscular, ou quaisquer dos distúrbios aqui descritos, inclui administrar uma composição farmacêutica incluindo um composto

conforme aqui descrito. Em outra forma de incorporação, a etapa de administração inclui injetar intravenosamente, intra-arterialmente, ou intramuscularmente, ao dito indivíduo, a dita composição farmacêutica na forma líquida; implantar subcutaneamente no dito indivíduo um "pellet" contendo a dita composição farmacêutica; administrar oralmente ao dito indivíduo a dita composição farmacêutica em uma forma líquida ou sólida; ou aplicar topicamente, à superfície da pele do indivíduo, a dita composição farmacêutica.

Um músculo é um tecido corporal que funciona principalmente como uma fonte de força. Há três tipos de músculos no corpo: a) músculo esquelético - o músculo responsável pelo movimento das extremidades e áreas externas corporal; b) músculo cardíaco - o músculo do coração; e c) músculo liso - o músculo que está nas paredes das artérias e intestino.

Uma condição ou distúrbio de perda é aqui definido como uma condição ou distúrbio que é caracterizado, pelo menos em parte, por uma perda anômala, progressiva, da massa corporal, dos órgãos ou tecidos. Uma condição de perda pode ocorrer como resultado de uma patologia como, por exemplo, câncer, ou uma infecção, ou pode ser devido a um estado fisiológico ou metabólico, tal como perda de condicionamento por desuso, que pode ocorrer, por exemplo, devido a um período prolongado em que o indivíduo encontra-se acamado, ou quando um membro é imobilizado, tal como em um engessamento. Uma condição de perda também pode ser associada à idade. A perda de massa corporal que ocorre durante uma condição de perda pode ser caracterizada por uma perda de peso total corporal, ou uma perda de peso dos órgãos, tal como uma perda dos ossos ou massa muscular devido a uma diminuição de proteína dos tecidos.

Em uma forma de incorporação, "perda ou degeneração muscular" ou "perda ou degeneração muscular", aqui usados intercambiavelmente, referem-se à perda progressiva de massa muscular e/ou ao enfraquecimento progressivo e degeneração muscular, incluindo os músculos esqueléticos ou voluntários que controlam o movimento, os músculos cardíacos que controlam o coração, e os músculos lisos. Em uma forma de incorporação, a

condição ou distúrbio de perda muscular é uma condição ou distúrbio crônico de perda muscular. A "degeneração crônica muscular" é aqui definida como a perda crônica (isto é, persistindo por um longo período de tempo) progressiva de massa muscular e/ou como o enfraquecimento e degeneração musculares progressivos crônicos.

A perda de massa muscular que ocorre durante a perda muscular pode ser caracterizada por uma decomposição química ou degradação de proteína muscular, através de catabolismo de proteína muscular. O catabolismo de proteína ocorre por causa de uma taxa alta de degradação de proteína, uma taxa anormalmente baixa de síntese de proteína, ou uma combinação de ambas. O catabolismo ou depleção de proteína, se causado por um alto grau de degradação de proteína ou um baixo grau de síntese de proteína, conduz a uma diminuição da massa muscular e à perda muscular. O termo "catabolismo" tem seu significado comumente conhecido no estado da arte, especificamente como uma forma de queima de energia do metabolismo.

A perda muscular pode ocorrer como o resultado de uma patologia, doença, condição ou distúrbio. Em uma forma de incorporação, a patologia, doença, enfermidade ou condição é crônica. Em outra forma de incorporação, a patologia, doença, enfermidade ou condição é genética. Em outra forma de incorporação, a patologia, doença, enfermidade ou condição é neurológica. Em outra forma de incorporação, a patologia, doença, enfermidade ou condição é infecciosa. Conforme aqui descrito, as patologias, doenças, condições ou distúrbios para os quais os compostos e composições da presente invenção são administrados, são aqueles que produzem diretamente ou indiretamente uma degeneração (isto é, perda) de massa muscular, que é um distúrbio de perda muscular.

Em uma forma de incorporação, a perda muscular em um indivíduo resulta do indivíduo ter uma distrofia muscular; atrofia muscular; atrofia muscular espinhal-bulbar ligada ao cromossomo X (SBMA).

As distrofias musculares são doenças genéticas caracterizadas por fraqueza progressiva e degeneração muscular

esquelética ou voluntária, que controlam o movimento. Os músculos do coração e alguns outros músculos involuntários também são afetados em algumas formas de distrofia muscular. As formas principais de distrofia muscular (DM) são: distrofia muscular de Duchenne, distrofia miotônica, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular do cingulo dos membros, distrofia muscular fácio-escápulo-umeral, distrofia muscular congênita, distrofia muscular óculo-faríngeal, distrofia muscular distal, distrofia muscular de Emery-Dreifuss.

A distrofia muscular pode afetar pessoas de todas as idades. Embora algumas formas fiquem aparentes primeiro na infância ou juventude, outras podem não aparecer até a meia idade, ou mais tarde. A DM de Duchenne é a forma mais comum, afetando normalmente crianças. A distrofia miotônica é a mais comum destas doenças em adultos.

A atrofia muscular (AM) é caracterizada por degeneração (perda) ou diminuição muscular, e uma diminuição da massa muscular. Por exemplo, a AM pós-pólio é uma perda muscular que ocorre como parte da síndrome pós-pólio (SPP). A atrofia inclui fraqueza, fadiga muscular, e dor.

Outro tipo de AM é a atrofia muscular espinhal-bulbar ligada ao cromossomo X (SBMA - também conhecida como doença de Kennedy). Esta doença surge de um defeito no gene do receptor de androgênio no cromossomo X, afeta somente machos, e seu início ocorre na vida adulta. Porque a causa primária da doença é uma mutação dos receptores de androgênio, a substituição de androgênio não é uma estratégia terapêutica atual. Há alguns estudos investigativos em que o propionato de testosterona exógeno é administrado para impulsionar os níveis de androgênio, com a esperança de superar a insensibilidade de androgênio e para talvez prover um efeito anabólico. Contudo, o uso de níveis supra-fisiológicos de testosterona para suplementação terá limitações e outras complicações potencialmente sérias.

Sarcopenia é uma doença debilitante que aflige os mais velhos e pacientes cronicamente doentes, e é caracterizada pela perda de massa e de função muscular. Além disso, o aumento da massa corporal magra está associada à diminuição da morbidade e da

mortalidade para certos distúrbios de degeneração muscular. Além disso, outras circunstâncias e condições estão ligadas, e podem causar distúrbios de perda muscular. Por exemplo, estudos mostram que em casos severos de dor crônica na parte mais baixa das costas, há perda muscular para-espinhal.

A degeneração muscular e a perda de outros tecidos também está associada à idade avançada. Acredita-se que a fraqueza geral na idade avançada é devido à perda muscular. À medida que o corpo envelhece, uma proporção crescente do músculo esquelético é substituída por tecido fibroso. O resultado é uma redução significativa da força muscular, do desempenho e da resistência.

A hospitalização por longos períodos devido a uma doença ou ferimento, ou a perda de condicionamento por desuso que ocorre, por exemplo, quando um membro é imobilizado, também pode conduzir à perda muscular, ou degeneração de outros tecidos. Estudos têm demonstrado que em pacientes sofrendo de lesões, doenças crônicas, queimaduras, trauma ou câncer, que são hospitalizados por longos períodos de tempo, há uma perda muscular unilateral de longa duração, e uma diminuição da massa corporal.

Danos ou lesões do sistema nervoso central (SNC) também estão associados à perda muscular e outros distúrbios de degeneração. Danos ou lesões do SNC podem, por exemplo, ser causados por doenças, traumas ou substâncias químicas. Exemplos são danos ou lesões dos nervos centrais, dano ou lesões dos nervos periféricos, ou danos ou lesões da medula espinhal. Em uma forma de incorporação, os danos ou lesões do SNC compreendem Mal de Alzheimer; irritação (humor); anorexia, anorexia nervosa, anorexia associada ao envelhecimento e/ou assertividade (humor).

Em outra forma de incorporação, a degeneração muscular ou de outros tecidos pode ser resultado de alcoolismo, e pode ser tratada com os compostos e composições da invenção, representando formas de incorporação relacionadas.

Em uma forma de incorporação, a invenção provê o uso de um composto como aqui descrito, ou seu análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou

qualquer combinação relacionada, para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição de degeneração, em um indivíduo.

Em uma forma de incorporação, a doença, distúrbio ou condição de degeneração sendo tratada está associado a uma
5 doença crônica.

Esta invenção é dirigida para o tratamento, em algumas formas de incorporação, de qualquer distúrbio de degeneração, que pode se refletir na perda muscular, perda de peso, má nutrição, desnutrição, ou qualquer degeneração ou perda
10 de funcionamento devido a uma perda de massa dos tecidos.

Em algumas formas de incorporação, as doenças ou distúrbios de degeneração, tais como cachexia, desnutrição, tuberculose, lepra, diabetes, doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer, insuficiência renal em fase
15 terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, ou cardiomiopatia, podem ser tratados pelos métodos desta invenção, através da administração de um composto MSRA conforme aqui descrito, composições compreendendo o mesmo, com ou sem drogas adicionais, compostos, ou agentes, os quais provêem um efeito terapêutico para
20 a condição sendo tratada.

Em algumas formas de incorporação, a degeneração é devido à infecção com enterovírus, vírus de Epstein-Barr, herpes zoster, HIV, tripanossomas, influenza (gripe), Cocksackia, Rickettsia, trichinella, schistosoma ou micobactérias, e esta
25 invenção, em algumas formas de incorporação, provê métodos de tratamento relacionados.

Cachexia é fraqueza e perda de peso causadas por uma doença, ou como um efeito colateral da doença. Cachexia cardíaca, isto é, uma perda de proteína muscular de ambos os
30 músculos cardíaco e esquelético, é uma característica da insuficiência cardíaca congestiva. Cachexia de câncer é uma síndrome que ocorre em pacientes com tumores sólidos e malignidades hematológicas, e é manifestada através da perda de peso com depleção massiva de tecido gorduroso e da massa magra
35 muscular.

A cachexia também é observada na síndrome da imuno-deficiência adquirida (SIDA, ou AIDS), na miopatia associada

ao HIV (*human immunodeficiency virus* - vírus da imuno-deficiência humana), e/ou a degeneração/fraqueza muscular é uma manifestação clínica relativamente comum da SIDA. Indivíduos com miopatia ou degeneração/fraqueza muscular associada a HIV experimentam,
 5 tipicamente, significativa perda de peso, fraqueza proximal ou generalizada muscular, sensibilidade dolorosa e atrofia muscular.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os
 10 sintomas associados a uma infecção em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método compreende administrar a um indivíduo

~~uma composição compreendendo um composto e um agente imune-~~
 modulador, um agente anti-infeccioso, um agente de terapia de genes, ou uma combinação relacionada. Em uma forma de
 15 incorporação, o agente anti-infeccioso pode ser um anti-fúngico, um anti-bacterial, um antiviral, ou um agente anti-parasítico, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, as
 20 infecções compreendem actinomicose, anaplasmoze, antraz, aspergilose, bacteremia, micoses bacterianas, infecções por *bartonella*, botulismo, brucelose, infecções por *burkholderia*, infecções por *campylobacter*, candidíase, doença de arranhadura de gato, infecções por *chlamydia*, cólera, infecções por *clostridium*, *coccidioido*-micose, infecção cruzada, criptococose, dermatomicose, difteria, ehrlichiose, infecções por *escherichia coli*, fasciíte,
 25 necrosamento, infecções por fusobactérias, gangrena de gás, infecções bacterianas gram-negativas, infecções bacterianas gram-positivas, histoplasmoze, impetigo, infecções por *klebsiella*, legionelose, lepra, leptospirose, infecções por *Listeria*, doença de Lyme, maduromicose, melioidose, infecções por micobactérias,
 30 infecções por micoplasma, micoses, infecções por *nocardia*, onicomiose, pestilência, infecções por pneumococos, infecções por *pseudomonas*, psitacose, febre "Q", febre por mordedura de rato, febre de recaída, febre reumática, infecções por *Rickettsia*, febre maculosa da montanha rochosa, infecções por salmonela, febre
 35 escarlate, tifo exantemático, sepsia, doenças sexualmente transmitidas, infecções por estafilococos, infecções por estreptococos, tétano, doenças transmitidas por carrapatos,

tuberculose, tularemia, febre tifóide, tifo, doenças transmitidas por piolhos, infecções por vibração (espécie de bactéria), framboésia ou bouba (doença tropical), infecções por *yersinia*, zoonoses, zigomicose, síndrome da imuno-deficiência adquirida, 5 infecções por adenovírus (*adenoviridae*), infecções por alfavírus, infecções por arbovírus, doença de borna, infecções por *bunya*-vírus (*bunyaviridae*), infecções por calicivírus (*caliciviridae*), catapora, infecções por coronavírus (*coronaviridae*), infecções por Coxsackie-vírus, infecções por citomegalovírus, dengue, infecções 10 por vírus de DNA, ectima contagioso, encefalite, infecções por vírus de Epstein-barr, eritema infeccioso, infecções por hantavírus, ~~febres hemorrágicas, hepatite viral, herpes simplex~~ viral humana, herpes zoster, herpes zoster oticus, infecções por herpesvírus (*herpesviridae*), mononucleose infecciosa, febre de 15 Lassa humana, sarampo, infecções do tipo molusco contagioso (*molluscum contagiosum*), caxumba, infecções por paramixovírus (*paramyxoviridae*), febre de flebotomo, infecções por poliomavírus, raiva (hidrofobia), infecções respiratórias por vírus sincítial, febre do vale do Rift (*Rift Valley*), infecções por vírus de RNA, 20 rubéola, doenças do vírus lento, varíola, panencefalite esclerosante sub-aguda, infecções por vírus de tumor, verrugas, febre do Nilo Ocidental, doenças por vírus, febre amarela, amebíase, anisaquíase, ascaríase, babesiose, infecções por blastocisto *hominis*, mordeduras de insetos, infecções por cestode, 25 doença de Chagas, criptosporidiose, ciclosporiase, cisticercose, dientamoebíase, difilobotríase, dracunculíase, equinococose, infestações ectoparasíticas, filariase, giardíase, helmintíase, infecções por tênia (*ancilóstomo*), *larva migrans* (bicho geográfico), leishmaniose, infestações por parasitas, loíase, 30 malária, infestações por pequenos aracnídeos (*mite*), miíase, oncocercíase, infecções por protozoários, sarna, esquistossomose, doenças de pele (parasitárias), estrongiloidíase, teníase, toxocariase, toxoplasmose, triquinose, infecções por *trichomonas*, tripanossomíase, tripanossomíase africana, ou infecções por 35 minhocas.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência,

retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma doença músculo-esquelético em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método compreende administrar a um indivíduo uma composição incluindo um composto e

5 um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente antidiabético, um agente capaz de tratar o sistema nervoso central, um agente capaz de tratar uma doença metabólica, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino,

10 vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, as doenças músculo-esqueléticas compreendem ~~acondroplasia, síndrome de hiperostose adquirida, acrocéfale~~ sindactília, artrite, artrogripose, artropatia, bursite neurogênica, doenças da cartilagem, displasia cleido-cranial, pé

15 torto (*clubfoot*), síndromes de compartimento, disostose crânio-facial, crânio-sinostose, dermatomiosite, contractura de Dupuytren, dwarfismo, síndrome de Ellis Van Creveld, encondromatose, síndrome de eosinofilia-mialgia, exostose, fasciíte, síndrome de fadiga, fibromialgia, displasia fibrosa dos

20 ossos, displasia fibrosa poliostótica, pé chato, deformidades dos pés, doença de Freiberg, tórax em funil, síndrome de Goldenhar, gota, hálux valgo (*hallux valgus*), deslocamento do quadril, hiperostose, deslocamento de disco intervertebral, síndrome da maquiagem de Kabuki, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Langer-

25 Giedion, doença de Legg-Perthes, lordose, disostose mandíbulo-facial, melorreostose, miopatias mitocondriais, câimbra de músculo, espasticidade de músculo, distrofias musculares, anormalidades músculo-esqueléticas, doenças músculo-esqueléticas, miosite, miosite ossificante, miopatia miotubular, osteíte

30 deformante, osteo-artrite, osteocondrite, osteogênese imperfeita, osteomielite, osteonecrose, osteopetrose, osteoporose, síndrome de Poland, policondrite, recaída, polimialgia reumática, polimiosite, rabdomiólise, doenças reumáticas, síndrome de Silver-Russell, doença de Scheuermann, escoliose, doença de Sever/apofisite

35 calceneal, doenças espinhais, osteofitose espinhal, estenose espinhal, espondilite, anquilosamento, espondilolistese, deformidade de Sprengel, sinovite, tendinopatia, "cotovelo de

tênis" (epicondilite lateral), tenossinovite, displasia tanatofórica, ou síndrome de Tietze.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma doença do sistema digestivo em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto e um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente antidiabético, um agente capaz de tratar o sistema nervoso central, um agente capaz de tratar o sistema gastro-intestinal, um agente anti-infeccioso, ~~um agente capaz de tratar uma doença~~ metabólica, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, as doenças gastro-intestinais compreendem polipose adenomatosa do colo, síndrome de Alagille, doenças do ânus, apendicite, esôfago de Barrett, atresia biliar, doenças do trato biliar, doença de Caroli, doença celíaca, colangite, colecistite, colelitiase, colite ulcerativa, doença de Crohn, distúrbios da deglutição, úlcera duodenal, disenteria, enterocolite pseudomembranosa, acalasia esofageal, atresia esofageal, esofagite, insuficiência pancreática exócrina, incontinência fecal, fígado gorduroso, gastrite, gastrite hipertrófica, gastro-enterite, refluxo gastro-esofageal, gastroparese, hemorróidas, trombose de veia hepática, hepatite, hepatite crônica, hérnia diafragmática, hérnia de hiato, doença de Hirschsprung, hipertensão (HTN), HTN portal, doenças inflamatórias do intestino, doenças intestinais, neoplasmas intestinais, displasia neuronal intestinal, obstrução intestinal, síndrome de intestino irritável, intolerância à lactose, cirrose de fígado, doenças hepáticas, divertículo de Meckel, doenças pancreáticas, neoplasmas pancreáticos, pancreatite, úlcera péptica, síndrome de Peutz-Jeghers, proctite, doenças retais, prolapso retal, síndrome de intestino curto, fístula tráqueo-esofágica, doença de Whipple, ou síndrome de Zollinger-Ellison.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência,

retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma doença estomatognática em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto e um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, as doenças estomatognáticas compreendem anciloglossia, bruxismo, síndrome da boca ardente, queilite, querubismo, lábio leporino, cisto dentígero, gengivite, glossite migratória benigna, herpes labial, ~~angina de Ludwig~~, macroglossia, síndrome de Melkersson-Rosenthal, doenças peridentais, síndrome de Pierre Robin, prognatismo, doenças da glândula salivar, sialorréia, estomatite aftosa, distúrbios da junção temporomandibular, síndrome da disfunção da junção temporomandibular, ou xerostomia.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma doença do trato respiratório em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto e um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente capaz de tratar o sistema nervoso central, um agente capaz de tratar o sistema cardiovascular, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, as doenças do trato respiratório compreendem obstrução das vias aéreas, apnéia, asbestose, asma, fraqueza muscular ou fraqueza dos ossos induzidas por asma, atelectase, beriliose, doenças bronquiais, bronquiectase, bronquiolite, bronquiolite obliterante complicada por pneumonia, bronquite, displasia broncopulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), resfriado comum, tosse, empiema, pleural, epiglote, miopatia ou hemoptise de osteopenia induzidas por glucocorticóides

(GC), hipertensão, hiperventilação pulmonar, síndrome de Kartagener, abscesso pulmonar, doenças pulmonares, síndrome de aspiração de mecônio, efusão pleural, pleurisia, pneumonia pneumotórax, proteinose alveolar pulmonar, doenças do pulmão, edema pulmonar crônico obstrutivo, embolia pulmonar, enfisema pulmonar, fibrose pulmonar, síndrome de agonia respiratória, hipersensibilidade respiratória do recém-nascido, infecções do trato respiratório, rinoscleroma, síndrome de cimitarra, síndrome respiratória aguda severa, silicose, apnéia do sono, estridor central, estenose traqueana, massa muscular ou massa dos ossos diminuída devido a asma, degeneração em doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), ~~granulomatose de Wegener, ou "tosse comprida" ou~~ *pertussis* (coqueluche).

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma doença otorrinolaringológica em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto e um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, as doenças otorrinolaringológicas compreendem colesteatoma, inflamação do ouvido mediano, surdez, epistaxe, perda de audição, hiperacusia, labirintite, laringite, laringomalacia, laringostenose, mastoidite, doença de Meniere, obstrução nasal, pólipos nasais, otite, doenças otorrinolaringológicas, otosclerose, faringite, presbicusia, abscesso retrofaringeal, rinite, sinusite, zumbido ou tinido (*tinnitus*), amigdalite, perfuração da membrana do tímpano, neuronite vestibular, paralisia das cordas vocais, ou distúrbios de voz.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma doença do sistema nervoso em um

indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto e um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente capaz de tratar o sistema nervoso central, um agente anti-
 5 infeccioso, um agente capaz de tratar uma doença metabólica, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, as doenças do sistema nervoso compreendem doenças do
 10 sistema nervoso autonômicas, doenças do sistema nervoso central, doenças dos nervos cranianos, doenças demielinantes, malformações do sistema nervoso, manifestações neurológicas, ou doenças neuromusculares.

Em algumas formas de incorporação, as doenças do
 15 sistema nervoso autonômicas incluem causalgia, ou distrofia simpática reflexiva.

Em algumas formas de incorporação, as doenças do
 sistema nervoso central incluem Mal de Alzheimer, aracnoidite, abscesso do cérebro, isquemia do cérebro, infecções do sistema
 20 nervoso central, paralisia cerebral, distúrbio cérebro-vascular, degeneração gangliônica córtico-basal (DGCB), síndrome de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Dandy-Walker, demência, encefalite, encefalomielite, epilepsia, epilepsia induzida de estado hipermetabólico e/ou hipogonadal, tremor essencial, ataxia de
 25 Friedreich, doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, síndrome de Hallervorden-Spatz, doença de Huntington, hidrocéfalo, hipoxia, insônia, ataque isquêmico, kuru (doença de Creutzfeldt-Jakob), síndrome de Landau-Kleffher, doença de Lewy Body, doença de Machado-Joseph, síndrome de Meige, meningite, meningite
 30 bacteriana, meningite viral, distúrbios da enxaqueca, distúrbios de movimento, atrofia múltipla de sistema, mielite, atrofia olivopontocerebelar, mal de Parkinson, distúrbios parkinsonianos, poliomielite, síndrome pós-poliomielite, doenças de prion, pseudotumor cerebral, síndrome de Shy-Drager, espasmos, doenças da
 35 medula espinhal infantil, paralisia supranuclear, siringomielia, doenças talâmicas, distúrbios de tique, síndrome de Tourette, ou síndrome uveomeningoencefalítica. Em algumas formas de

incorporação, a doença do sistema nervoso central é um estado hipogonadal induzido por fibrose cística.

Em algumas formas de incorporação, as doenças de nervos cranianos compreendem paralisia de Sino, doenças dos nervos cranianos, hemi-atrofia facial, neuralgia facial, doenças de nervo glossofaríngeo, síndrome de Moebius, ou neuralgia trigeminal.

Em algumas formas de incorporação, as doenças do sistema nervoso central compreendem danos ou lesões ao sistema nervoso central (SNC). Em algumas formas de incorporação, os danos ou lesões do SNC podem estar associados a distúrbios de perda muscular. Os danos ou lesões do SNC podem, por exemplo, ser causados por doenças, traumas ou substâncias químicas. Exemplos são danos ou lesões nervosas centrais, danos ou lesões dos nervos periféricos ou danos ou lesões da medula espinhal.

Estudos envolvendo pacientes com dano da medula espinhal (DME) demonstraram que os neurotransmissores centrais podem ser alterados depois do DME, causando disfunção do eixo do hipotálamo-pituitário-supra-renal, cujo descontrole conduz a uma diminuição significativa de testosterona e outros níveis de hormônio. O DME ou outra doença aguda, ou trauma, inclui caracteristicamente catabolismo aumentado em conjunto com a atividade anabólica diminuída, resultando em uma condição que é propensa à perda de tecidos corporais magros, que é freqüentemente acompanhada por utilização alterada de nutrientes. Os efeitos da perda de massa corporal magra incluem o desenvolvimento de feridas e a debilitação dos mecanismos de cicatrização, agravando o problema. Por causa da nutrição e do catabolismo proteico deficientes, combinados com a imobilização, os pacientes com dano da medula espinhal têm um alto risco de ter escaras.

Em uma forma de incorporação, uma ampla variedade de danos do SNC pode ser tratada pelos métodos da presente invenção. Dano ao SNC pode referir-se, em uma forma de incorporação, a um rompimento da membrana de uma célula nervosa, ou, em outra forma de incorporação, à incapacidade dos nervos em produzir e propagar os impulsos nervosos, ou em outra forma de incorporação, à morte da célula. Um dano inclui lesão, que diretamente ou indiretamente afeta o funcionamento normal do SNC.

O dano pode ser um prejuízo estrutural, físico ou mecânico, e pode ser causado por impacto físico, como no caso de um esmagamento, compressão, ou estiramento das fibras nervosas. Alternativamente, a membrana de célula pode ser destruída ou degradada por uma
 5 doença, um desequilíbrio químico, ou um mau funcionamento fisiológico, tal como anoxia (por exemplo, derrame), aneurisma, ou reperfusão. Um dano do SNC inclui, por exemplo, e sem limitações, danos às células do gânglio retiniano, um dano traumático do cérebro, um dano relacionado ao derrame, um dano relacionado a
 10 aneurisma cerebral, um dano da medula espinhal, incluindo monoplegia, diplegia, paraplegia, hemiplegia e quadriplegia, um ~~distúrbio neuroproliferativo, ou síndrome de dor neuropática.~~

Em virtude dos danos na medula espinhal de um mamífero, as conexões entre os nervos na medula espinhal são
 15 rompidas. Tais danos bloqueiam o fluxo de impulsos nervosos para os tratos nervosos afetados pelo dano, resultando prejuízo para ambas as funções: sensorial e motora. Os danos à medula espinhal podem surgir de uma compressão ou outra contusão da medula espinhal, ou um esmagamento ou secção da medula espinhal. Uma
 20 secção da medula espinhal, também referida aqui como uma "transecção", pode ser uma secção completa ou incompleta da medula espinhal.

Em algumas formas de incorporação, os métodos de tratamento de um indivíduo sofrendo de um dano do SNC ou, em
 25 outras formas de incorporação, de dano da medula espinhal, podem ser acompanhados por tratamento do indivíduo com estimulação elétrica do local lesionado e administração de um nucleosídeo de purina, ou seu análogo, por exemplo, conforme descrito na Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos número
 30 20040214790A1.

Em algumas formas de incorporação, as doenças demielinantes compreendem adrenoleucodistrofia, doença de Alexander, doença de Canavan, doença demielinante, esclerose cerebral difusa de Schilder, leucodistrofia de células globóides,
 35 leucodistrofia metacromática, esclerose múltipla, ou neuromielite óptica.

Em algumas formas de incorporação, as malformações do sistema nervoso compreendem malformação de Arnold-Chiari, doença de Charcot-Marie-Tooth, encefalocele, neuropatias sensorial e motora hereditárias, displasia septo-óptica, espinha

5 bífida oculta (*spina bifida occulta*), ou disrafismo espinhal.

Em algumas formas de incorporação, as manifestações neurológicas compreendem agnosia, amnésia, anomia, afasia, apraxias, dor nas costas, síndrome de Brown-Sequard, ataxia cerebelar, coreia, distúrbios de comunicação, confusão,

10 vertigem, dislexia, distonia, paralisia facial, fasciculação, distúrbios do andar, dor de cabeça neurológica, hemiplegia, distúrbios de memória, retardamento mental, mutismo, mioclone, dor do pescoço, distúrbio de aprendizado não-verbal, distúrbios do olfato, dor, paralisia, membro "fantasma", prosopagnosia,

15 quadriplegia, epilepsia, espasmos, distúrbios da fala, disquinesia tardia, sinestesia, distúrbios do paladar, torcicolo, tremores, trismo, inconsciência, ou vertigem.

Em algumas formas de incorporação, as doenças neuromusculares compreendem esclerose lateral amiotrófica, neurite

20 de plexo braquial, neuropatias de plexo braquial, paralisia bulbar, síndrome de túnel carpal, síndrome de túnel cubital, neuropatias diabéticas, disautonomia, síndrome de Guillain-Barre, neuropatias autonômica e sensorial hereditária, síndrome de Miller Fisher, doença dos neurônios motores, atrofia muscular, espinhal,

25 miastenia grave, miopatias, síndromes de compressão de nervo estruturais e congênitas, neuralgia, doenças neuromusculares, paralisias, paralisias familiares periódicas, doenças do sistema nervoso periférico, síndrome de Poems, polineuropatias, poliradiculopatia, doença de Refsum, atrofias musculares espinhal

30 e ciática em crianças, síndrome da pessoa rígida, síndrome de saída torácica, ou síndromes de compressão de nervo ulnar.

Em uma forma de incorporação, os métodos de tratamento de um indivíduo com uma doença do sistema nervoso englobam o tratamento de qualquer condição secundária no

35 indivíduo, que surge devido ao indivíduo ter uma doença do sistema nervoso, algumas das quais são aqui descritas.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma doença oftálmica em um indivíduo. Em uma

5 forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto e um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente capaz de tratar o sistema cardiovascular, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um

10 agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação a doença ~~oftálmica compreende retinopatia externa oculta zonal aguda,~~ síndrome de Adie, albinismo, amaurose ocular, fugax, ambliopia, aniridia, anisocoria, anoftalmos, afaquia, astigmatismo,

15 blefarite, blefaroptose, blefarospasmo, cegueira, catarata, *chalazion*, corio-retinite, coroideremia, coloboma, defeitos da visão de cores, conjuntivite, doenças córneas, distrofia córnea, edema córneo, úlcera córnea, retinopatia diabética, diplopia, distiquíase, síndromes de olhos secos, síndrome de retração de

20 Duane, ectropia, entropia, esotropia, síndrome de esfoliação, exotropia, hemorragia do olho, neoplasmas do olho, doenças da pálpebra, flutuadores, síndrome de fibrose geral, glaucoma, atrofia girata, hemianopsia, síndrome de Hermanski-Pudlak, hordéolo, síndrome de Horner, hiperopia, hifema, irite, síndrome

25 de Kearns-Sayer, ceratite, ceratocono, doenças do aparelho lacrimal, obstrução do tubo lacrimal, doenças da lente, degeneração macular, microftalmos, miopia, nistagmo, distúrbios de mobilidade ocular patológicos, doenças do nervo óculo-motor, oftalmoplegia, atrofias óticas, doenças do nervo ótico, neurite

30 ótica, neuropatia ótica, celulite orbital, papiledema, anomalia de Peter, presbiopia, pterígio, distúrbios da pupila, erros refrativos, descolamento retiniano, doenças retiniais, oclusão da veia retiniana, retinite pigmentosa, retinopatia da prematuridade, retinosquise, esclerite, escotoma, estrabismo, ceratite ponteada

35 superficial de Thygeson, tracoma, uveíte, síndrome do ponto branco, distúrbios da visão, ou distúrbios vítreos.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma doença genital urológica e/ou masculina em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto e um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente antidiabético, um agente capaz de tratar o sistema gastrointestinal, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar o rim, um agente capaz de tratar uma doença metabólica, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, ~~um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas,~~ ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, as doenças genitais urológicas e/ou masculinas compreendem uma doença da membrana basal antiglomerular, balanite, extrofia de bexiga, neoplasma de bexiga, criptorquidismo, cistite intersticial, diabetes insípida nefrogênica, epididimite, gangrena de Fournier, glomerulonefrite, síndrome de Goodpasture, hematospermia, hematuria, síndrome hemolítica-urêmica, hidronefrose, hipospadias, impotência, infertilidade, cálculo renal, insuficiência renal aguda, insuficiência renal crônica, necrose tubular renal aguda, rim esponjoso medular, rim displásico multicístico, nefrite, nefrite hereditária, nefrose, síndrome nefrótica, nocturia, oliguria, doenças do pênis, induração peniana, neoplasma de pênis, fimose, priapismo, doenças prostáticas, hiperplasia de próstata benigna, neoplasma prostático, proteinúria, pielonefrite, doença de Reiter, obstrução da artéria renal, torção do cordão espermático, doenças testiculares, estreitamento uretral, uretrite, retenção urinária, infecções do trato urinário, distúrbios do ato de urinar, doenças genitais urológicas e masculinas, doenças urológicas, varicocele, ou refluxo vesico-uretral.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a um distúrbio dermatológico em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método inclui administrar a um

indivíduo uma composição compreendendo um composto e um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente capaz de tratar um distúrbio dermatológico, um agente anti-infeccioso, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, os distúrbios dermatológicos incluem acne, queratose actínica, alopecia, alopecia androgênica, alopecia areata, alopecia secundária decorrente de quimioterapia, alopecia secundária decorrente de terapia de radiação, alopecia induzida por cicatriz, alopecia induzida por tensão nervosa (*stress*), angioma, pé de atleta, prurido aquagênico, dermatite atópica, calvície, ~~calvície prematura, calvície de padrão masculino,~~ calvície androgênica, carcinoma de célula basal, queimaduras, feridas de cama (escaras), doença de Behcet, blefarite, bolhas, doença de Bowen, penfigóide bolhosa, úlcera bucal, carbúnculos, celulite, cloracne, dermatite crônica das mãos e pés, disidrose, feridas frias, dermatite de contato, erupção rastejante (dermatite serpiginosa), caspa, dermatite, dermatite herpetiforme, dermatofibroma, erupção cutânea na região da fralda (*diaper rash*), eczema, epidermólise bolhosa, erisipela, eritroderma, bolha de fricção, verruga genital, hidradenite supurativa, urticárias, hiper-hidrose, ictiose, impetigo, Jock coceira (*tinea cruris*), sarcoma de Kaposi, quelóide, querato-acantoma, queratose *pilaris*, infecção por piolhos, líquen plano, líquen simples crônico, lipoma, linfadenite, melanoma maligno, melasma, miliaria, molusco contagioso (*molluscum contagiosum*), dermatite numular, doença de Paget do mamilo, pediculose, penfigo, dermatite perioral, fotoalergia, fotossensibilidade, pitiríase rósea, pitiríase rubra *pilaris*, psoríase, doença de Raynaud, lombriga de anel, rosácea, sarna, escleroderma, cisto sebáceo, queratose seborréica, dermatite seborréica, herpes, câncer de pele, papilomas cutâneos, "veias em aranha" (telangiectasia), carcinoma de célula escamosa, dermatite de estase, mordida de carrapato, *tinea barbae*, *tinea capitis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis*, *tinea unguium*, *tinea versicolor*, *tinea tungiasis*, vitiligo, ou verrugas.

Em uma forma de incorporação, o distúrbio dermatológico é um ferimento ou uma queimadura. Em algumas formas

de incorporação, os ferimentos e/ou úlceras são encontrados protraindo-se da pele ou em uma superfície das mucosas, ou como resultado de um infartamento de um órgão. Um ferimento pode ser o resultado de uma mácula em tecido mole ou de uma lesão, ou de uma
5 condição subjacente. Em uma forma de incorporação, o termo "ferimento" denota um dano corporal com rompimento da integridade normal das estruturas de tecido. Também é pretendido que esse termo englobe os termos "ferida", "lesão", "necrose" e "úlceras". Em uma forma de incorporação, o termo "ferida" refere-se a
10 qualquer lesão da pele ou membranas mucosas, e o termo "úlceras" refere-se a uma mácula local, ou cavidade da superfície de um órgão ou tecido, produzida por esfolamento do tecido necrótico. A lesão geralmente está relacionada a qualquer imperfeição do tecido. A necrose está relacionada ao tecido morto, resultante de
15 uma infecção, dano, inflamação ou infartamento. Todos estes são englobados pelo termo "ferida", que denota qualquer ferida em qualquer fase particular do processo curativo, incluindo a fase antes de qualquer cura ser iniciada ou mesmo antes que um ferida específica, tal como uma incisão cirúrgica, seja feita (tratamento
20 profilático).

Exemplos de feridas que podem ser prevenidas e/ou tratadas conforme a presente invenção são, por exemplo, feridas assépticas, feridas contusas, feridas por corte, por dilaceração, feridas sem penetração (isto é, feridas em que não há rompimento
25 da pele mas há dano das estruturas subjacentes), feridas abertas, feridas por penetração, feridas por perfuração, feridas pontuais, feridas sépticas, feridas subcutâneas, etc. Exemplos de feridas são: escaras, úlceras bucais, feridas de cromo, feridas frias, feridas de pressão etc. Exemplos de úlceras são, por exemplo,
30 úlcera péptica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlcera gotosa, úlcera diabética, úlcera isquêmica hipertensiva, úlcera de estase, *ulcus cruris* (úlceras venosa), úlcera sublingual, úlcera submucosa, úlcera sintomática, úlcera trófica, úlcera tropical, úlcera venérea, por exemplo, causada por gonorréia (incluindo uretrite,
35 endocervicite e proctite). As condições relacionadas a ferimentos ou feridas que podem ser tratadas com sucesso, de acordo com a invenção, são queimaduras, antraz, tétano, gangrena gasosa,

escarlatina, erisipela, sicosse barbae, foliculite, impetigo contagioso, ou impetigo bolhoso, etc. Há freqüentemente uma certa sobreposição entre o uso dos termos "ferimento" e "úlceras", e "ferida" e "ferimento", e além disso, os termos são freqüentemente
 5 usados ao acaso. Então, conforme mencionado acima, no presente contexto o termo "ferida" engloba o termo "úlceras", "lesão", "ferimento", "infartamento", e os termos são assim usados indiscriminadamente a menos que indicado em contrário.

Os tipos de feridas a serem tratadas de acordo
 10 com a invenção também incluem: i) feridas gerais como, por exemplo, cirúrgicas, traumáticas, infecciosas, isquêmicas, térmicas, químicas e feridas bolhosas; ii) feridas específicas na cavidade oral como, por exemplo, feridas de pós-extração, feridas endodônticas especialmente com relação ao tratamento de cistos e
 15 abscessos, úlceras e lesões bacterianas, ou de origem viral ou auto-imunológica, mecânicas, químicas, térmicas, infecciosas e feridas liquenóides; úlceras de herpes, estomatite aftosa, gengivite ulcerativa necrosante aguda, e síndrome da boca ardente, são exemplos específicos; e iii) feridas na pele como, por
 20 exemplo, neoplasma, queimaduras (por exemplo, térmicas ou por substâncias químicas), lesões (bacterianas, virais, auto-imunológicas), mordeduras e incisões cirúrgicas. Outro modo para classificar as feridas dá-se por i) pequena perda de tecido devido a incisões cirúrgicas, pequenas abrasões e mordidas menores, ou
 25 por ii) significativa perda de tecido. Este último grupo inclui úlceras isquêmicas, feridas de pressão, fístulas, dilacerações, mordidas severas, queimaduras térmicas e feridas da área de doação (em tecidos macios e duros), e infartamentos.

Em outros aspectos da invenção, a ferida a ser
 30 prevenida e/ou tratada é selecionada do grupo que consiste em feridas assépticas, infartamentos, feridas contusas, feridas por corte, por dilaceração, feridas sem penetração, feridas abertas, feridas por penetração, feridas por perfuração, feridas pontuais, feridas sépticas e feridas subcutâneas.

35 Outras feridas que são de importância com relação à presente invenção, são feridas como úlceras isquêmicas, feridas

de pressão, fístulas, mordidas severas, queimaduras térmicas e feridas do local doador.

Em uma forma de incorporação, os compostos como aqui descritos são úteis na cura de uma ferida, como um suplemento à terapia/re-habilitação física, ou como um agente anabólico. Em outra forma de incorporação, os compostos como aqui descritos são úteis para promover a cicatrização de lesões de ligamento cruzado anterior (LCA) ou de ligamento cruzado mediano (LCM), ou acelerar a recuperação depois de uma cirurgia de LCA ou LCM. Em outra forma de incorporação, os compostos como aqui descritos são úteis para aumentar o desempenho atlético. Em outra forma de incorporação, os compostos como aqui descritos são úteis para tratar queimaduras. Em outra forma de incorporação, os compostos como aqui descritos são úteis para estimular o crescimento de nova cartilagem. Em outra forma de incorporação, os compostos como aqui descritos são úteis para prevenir, tratar, ou inverter o catabolismo associado a uma doença grave prolongada, disfunção pulmonar, dependência de ventilação, envelhecimento, SIDA (AIDS), trauma, cirurgia, parada cardíaca congestiva, miopatia cardíaca, queimaduras, câncer, DPOC. Em outra forma de incorporação, os compostos como aqui descritos são úteis para prevenir ou inverter o catabolismo proteico devido a um trauma. Em outra forma de incorporação, os compostos como aqui descritos são úteis como: a) suplemento para terapia (rádio, ou a laser) de cauterização, como usado em cirurgias para promover a cura de feridas; b) suplemento para crioterapia, para promover a cura de feridas; c) suplemento para quimioterapia, para prevenir efeitos colaterais tais como alopecia, hipogonadismo, perda muscular, osteopenia, osteoporose, sarcopenia, aumento de LDL, de triglicérides (TG) ou de colesterol total, diminuição de HDL. Em outra forma de incorporação, os compostos como aqui descritos são úteis no estado catabólico crônico (coma, condições de degeneração, desnutrição, distúrbios do ato de comer); fratura óssea e danos musculares concomitantes; doença grave, na qual a degeneração muscular e/ou ossos são evidentes; e/ou doenças e distúrbios do tecido conjuntivo.

As úlceras isquêmicas e feridas de pressão são feridas que normalmente cicatrizam muito lentamente, e

especialmente em tais casos uma cura melhor e mais rápida é, logicamente, de grande importância para o paciente. Além disso, os custos envolvidos no tratamento de pacientes que sofrem de tais feridas são notadamente reduzidos quando a cura é melhorada e
5 ocorre mais rapidamente.

As feridas nas áreas de doação são feridas que ocorrem, por exemplo, com relação à remoção de tecido duro de uma parte do corpo para outra parte do corpo, por exemplo, com relação a um transplante. As feridas que resultam dessas operações são
10 muito dolorosas e uma cicatrização melhor é, desse modo, de grande valia.

O termo "pele" é usado em um sentido muito amplo, englobando a camada epidérmica da pele, e nos casos em que a superfície da pele também está mais ou menos ferida, a camada
15 dérmica da pele. À parte o estrato córneo, a camada epidérmica da pele é a camada externa (epitelial) e a camada de tecido conjuntivo mais profunda da pele é chamada de derme.

Em algumas formas de incorporação, as queimaduras estão associadas a níveis reduzidos de testosterona, e o
20 hipogonadismo está associado à cicatrização demorada da ferida. Em uma forma de incorporação, os métodos desta invenção, provêem o tratamento de um indivíduo sofrendo de uma ferida ou uma queimadura.

Em algumas formas de incorporação, a presente
25 invenção provê um método para promover a cicatrização de lesões de ligamentos cruzados anteriores (LCA) ou de ligamentos cruzados medianos (LCM), ou acelerar a recuperação depois de uma cirurgia de LCA ou LCM.

Em algumas formas de incorporação, a presente
30 invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a um distúrbio endócrino em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto e um agente
35 anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente antidiabético, um agente capaz de tratar o sistema cardiovascular, um agente capaz de tratar o sistema gastro-intestinal, um agente capaz de tratar

um distúrbio dermatológico, um agente capaz de tratar o sistema nervoso central, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar o fígado, um agente capaz de tratar o rim, um agente capaz de tratar uma doença metabólica, um agente capaz de tratar uma

5 doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, distúrbios endócrinos compreendem acromegalia, doença de Addison, doenças da glândula supra-renal, hiperplasia supra-renal congênita, síndrome

10 de insensibilidade a androgênio, hipotireoidismo congênito, síndrome de Cushing, diabetes insípida, diabetes mellitus, ~~diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, ceto-acidose~~ diabética, síndrome de Sella (sela túrcica) vazia, neoplasmas de glândula endócrina, doenças do sistema endócrino, gigantismo,

15 distúrbios gonadais, doença de Graves, hermafroditismo, hiperaldosteronismo, coma hiperglicêmico hiperosmolar não-cetótico, hiperpituitarismo, hiperprolactinemia, hipertireoidismo, hipogonadismo, hipopituitarismo, hipotireoidismo, síndrome de Kallmann, síndrome de Nelson, doenças da paratireóide, doenças

20 pituitárias, poli-endocrinopatias auto-imunes, puberdade atrasada, puberdade precoce, osteodistrofia renal, doenças da tireóide, síndrome de resistência ao hormônio da tireóide, neoplasmas da tireóide, nódulos da tireóide, tiroidite, tiroidite auto-imune, tiroidite sub-aguda, ou síndrome de Wolfram.

25 Em uma forma de incorporação, "hipogonadismo" é uma condição que resulta de, ou é caracterizada por atividade funcional anormalmente diminuída das gônadas, com retardamento do crescimento e do desenvolvimento sexual.

 Em algumas formas de incorporação, a presente

30 invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma doença urogenital e/ou de fertilidade em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método compreende administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um

35 composto desta invenção e um agente anticâncer, um agente imunomodulador, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar o rim, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o

sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, as doenças urogenitais e/ou de fertilidade compreendem aborto espontâneo/por adesão/pélvico, candidíase vulvo-vaginal, depressão pós-parto, diabetes gestacional, dispareunia, distocia, eclampsia, endometriose, morte fetal, retardamento de crescimento fetal, ruptura prematura das membranas fetais, doenças genitais femininas, neoplasma genital feminino, mola hidatidiforme, hiperêmese da gravidez, infertilidade, cistos ovarianos, torção ovariana, doenças inflamatórias pélvicas, doenças da placenta, insuficiência placentar, síndrome policística de ovário, poli-hidramnia, hemorragia pós-parto, complicações da gravidez, gravidez ectópica, prurido vulvar, distúrbios puerperais, infecção puerperal, salpingite, neoplasma trofoblástico, incapacidade da cérvix uterina, inversão uterina, prolapso uterina, doenças vaginais, doenças vulvares, líquen escleroso vulvar.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma doença hêmica e/ou linfática em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto desta invenção e um agente anticâncer, um agente imunomodulador, um agente antidiabético, um agente capaz de tratar o sistema cardiovascular, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar o fígado, um agente capaz de tratar o rim, um agente capaz de tratar uma doença metabólica, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, as doenças hêmicas e/ou linfáticas compreendem afibrinogenemia, anemia, anemia aplástica, anemia hemolítica, anemia não-esferocítica congênita, anemia megaloblástica, anemia perniciosa, anemia falciforme, anemia renal, hiperplasia angiolímfóide com eosinofilia, deficiência de antitrombina III, síndrome de Bernard-Soulier, distúrbios de coagulação do sangue, distúrbios de plaquetas sangüíneas, síndrome do nevo em bolha de borracha azul, síndrome de Chediak-Higashi, crioglobulinemia, coagulação

intravascular disseminada, eosinofilia, doença de Erdheim-Chester, eritroblastose fetal, síndrome de Evans, deficiência de fator V, deficiência de fator VII, deficiência de fator X, deficiência de fator XI, deficiência de fator XII, anemia de Fanconi, hiperplasia de nódulo linfático gigante, doenças hematológicas, hemoglobinopatias, hemoglobinúria paroxismal, hemofilia A, hemofilia B, doença hemorrágica do recém-nascido, histiocitose, histiocitose de célula de Langerhans, histiocitose de célula de não-Langerhans, síndrome do trabalho, leucopenia, linfadenite, linfangioleiomiomatose, linfedema, metemoglobinemia, síndromes mielodisplásticas, mielofibrose, metaplasia mielóide, distúrbios mieloproliferativos, neutropenia, paraproteinemias, deficiência do local de armazenamento de plaquetas, policitemia vera, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, púrpura, púrpura trombótica trombocitopênica, iso-imunização de RH, sarcoidose, esferocitose, ruptura esplênica, talassemia, trombastenia, trombocitopenia, macroglobulinemia de Waldenstrom, ou doença de Von Willebrand.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma doença congênita, hereditária, ou neonatal em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto desta invenção e um agente anticâncer, um agente imunomodulador, um agente antidiabético, um agente capaz de tratar o sistema cardiovascular, um agente capaz de tratar o sistema gastro-intestinal, um agente capaz de tratar um distúrbio dermatológico, um agente capaz de tratar o sistema nervoso central, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar o fígado, um agente capaz de tratar o rim, um agente capaz de tratar uma doença metabólica, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, a doença congênita, hereditária, ou neonatal compreende síndrome de Aicardi, síndrome da banda amniótica, anencefalia, síndrome de

Angelman, ataxia telangiectasia, síndrome de Bannayan-Zonana,
 síndrome de Barth, síndrome do nevo da célula basal, síndrome de
 Beckwith-Wiedemann, síndrome de Bloom, síndrome branquio-oto-
 renal, síndrome do olho de gato, síndrome de carga de gigantismo
 5 cerebral, anormalidades do cromossomo 16, anormalidades do
 cromossomo 18, anormalidades do cromossomo 20, anormalidades do
 cromossomo 22, síndrome de Costello, síndrome de Cri-du-chat,
 síndrome de Currarino, fibrose cística, síndrome de de-Lange,
 trissomia distal 10q, síndrome de Down, displasia ectodermal,
 10 síndrome de álcool fetal, doenças fetais, transfusão feto-fetal,
 síndrome de X-frágil, síndrome de Freeman-Sheldon, gastrosquise,
~~doenças genéticas, doenças congênitas, hérnia, hérnia umbilical,~~
 holoprosencefalia, incontinência pigmentar, síndrome de Ivemark,
 síndrome de Jacobsen, icterícia, síndrome de Klinefelter, síndrome
 15 de Larsen, síndrome de Laurence-Moon, lissencefalia, microcefalia,
 monossomia 9p, síndrome de unha-patela, neurofibromatoses,
 lipofuscinose ceróide neuronal, síndrome de Noonan, síndrome de
 Ochoa (síndrome urofacial, hidronefrose com expressão facial
 peculiar), síndrome óculo-cérebro-renal, síndrome de Pallister-
 20 Killian, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Proteus, síndrome
 do abdômen em ameixa seca, síndrome de Rett, síndrome de Robinow,
 síndrome de Rubinstein-Taybi, esquizencefalia, *situs inversus*,
 síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Smith-Magenis, síndrome
 de Sturge-Weber, sífilis, sífilis congênita, tricotiodistrofia,
 25 síndrome de fêmeas com triplo-x, trissomia 13 (síndrome de Patau),
 trissomia 9, síndrome de Turner, gêmeos co-unidos, síndrome de
 Usher, síndrome de Waardenburg, síndrome de Werner, ou síndrome de
 Wolf-Hirschhorn.

Em algumas formas de incorporação, a presente
 30 invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência,
 retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os
 sintomas associados a uma doença do tecido conjuntivo em um
 indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método inclui
 administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um
 35 composto desta invenção e um agente anticâncer, um agente imuno-
 modulador, um agente capaz de tratar um distúrbio dermatológico,
 um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar uma doença

metabólica, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, as doenças do tecido conjuntivo

5 compreendem espondilite anquilosante, síndrome de Ehlers-Danlos, púrpura de Henoch-Schonlein, doença de Kawasaki, síndrome de Marfan, poli-arterite nodosa, polimiosite, artrite psoriática, artrite reativa, artrite reumática, escleroderma, síndrome de Sjogren, xeroftalmia, doença de Still, lupus sistêmico

10 eritematoso, doença de Takayasu, ou granulomatose de Wegener.

Em algumas formas de incorporação, a presente

~~invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência,~~

retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma doença metabólica em um indivíduo. Em

15 uma forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto desta invenção e um agente antidiabético, um agente capaz de tratar o sistema gastro-intestinal, um agente capaz de tratar um distúrbio dermatológico, um agente capaz de tratar o sistema nervoso

20 central, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar o fígado, um agente capaz de tratar o rim, um agente capaz de tratar uma doença metabólica, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação

25 relacionada. Em algumas formas de incorporação, as doenças metabólicas compreendem desequilíbrio entre ácido-base, acidose, alcalose, alcaptonuria, alfa-manosidose, erros congênitos do metabolismo de amino-ácidos, amiloidose, anemia por deficiência de ferro, deficiência de ácido ascórbico, avitaminose, beri-beri,

30 deficiência de biotinidase, síndrome de glicoproteína por deficiência de carbo-hidrato, distúrbios de carnitina, cistinose, cistinuria, desidratação, doença de Fabry, distúrbios de oxidação de ácidos graxos, fucosidose, galactosemia, doença de Gaucher, doença de Gilbert, deficiência de de-hidrogenase de

35 glucosefosfato, acidemia glutárica, doença de armazenamento de glicogênio, doença de Hartnup, hemocromatose, hemossiderose, degeneração hepatolenticular, histidinemia, homocistinúria,

hiperbilirubinemia, hipercalcemia, hiperinsulinismo, hipercalemia, hiperlipidemia, hiperoxalúria, hipervitaminose A, hipocalcemia, hipoglicemia, hipocalemia, hiponatremia, hipofosfatasia, resistência à insulina, deficiência de iodo, sobrecarga de ferro, icterícia, icterícia idiopática crônica, doença de Leigh, síndrome de Lesch-Nyhan, distúrbios de metabolismo de leucina, doenças de armazenamento lisossomal, deficiência de magnésio, doença da urina de xarope de bordo, síndrome de Melas, síndrome de cabelos encarapinhados de Menkes, doenças metabólicas, síndrome metabólica X, síndrome de metabolismo, erros congênitos, doenças mitocondriais, mucopolisacaridoses, doenças de Niemann-Pick, obesidade, doença de deficiência de ornitina carbamoiltransferase, osteomalacia, pelagra, distúrbios peroxissomais, fenilcetonúrias, porfíria, porfíria eritropoiética, progeria, doença de pseudo-Gaucher, doença de Refsum, síndrome de Reye, raquitismos, doença de Sandhoff, desnutrição, doença de Tangier, doença de Tay-Sachs, deficiência de tetra-hidrobiopterina, trimetilaminúria, tirossinemias, distúrbios de ciclo de uréia, desequilíbrio de água-eletrólito, encefalopatia de Wernicke, deficiência de vitamina A, deficiência de vitamina B12, deficiência de vitamina B, doença de Wolman, ou síndrome de Zellweger.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a um distúrbio de origem ambiental em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto desta invenção e um agente anticâncer, um agente imunomodulador, um agente antidiabético, um agente capaz de tratar o sistema cardiovascular, um agente capaz de tratar o sistema gastro-intestinal, um agente capaz de tratar um distúrbio dermatológico, um agente capaz de tratar o sistema nervoso central, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar o fígado, um agente capaz de tratar o rim, um agente capaz de tratar uma doença metabólica, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de

tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, os distúrbios de origem ambiental incluem barotrauma, mordidas e picadas, concussão do cérebro, queimaduras, síndrome medular central, trauma crânio-cerebral, feridas elétricos, fraturas dos ossos, ulceração, distúrbios de tensão (stress) pelo calor, doenças dos movimentos, doenças profissionais, envenenamento, síndrome do bebê agitado, danos do ombro, doença de movimento espacial, danos da medula espinhal, paralisia do carrapato, ou feridas (por penetração e sem penetração).

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, ~~reduzir a incidência,~~ retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a um mecanismo de comportamento em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método compreende administrar a um indivíduo uma composição incluindo um composto desta invenção e um agente capaz de tratar o sistema cardiovascular, um agente capaz de tratar o sistema nervoso central, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, os mecanismos de comportamento incluem agressão, disposição para a morte, co-dependência, comportamento de auto-agressão, comportamento sexual, ou comportamento social.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a um distúrbio mental em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto desta invenção e um agente capaz de tratar o sistema nervoso central, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, os distúrbios mentais compreendem síndrome de Asperger, distúrbio de atenção deficitária com hiper-atividade, distúrbio autista, distúrbio bipolar, distúrbio de personalidade limítrofe, síndrome de Capgras, distúrbios de comportamento da

criança, traumas de guerra, distúrbios ciclotímicos, distúrbio de personalidade dependente, distúrbios de depressão, distúrbios dissociativos, distúrbios distímicos, distúrbios do ato de comer, comportamento incendiário, hipocondríase, distúrbios de controle
 5 de impulso, síndrome de Kleine-Levin, distúrbios mentais, distúrbios mentais diagnosticados na infância, distúrbio de personalidade múltipla, síndrome de Munchausen, síndrome de Munchausen, Munchausen por procuração (*proxy*), distúrbio de personalidade narcisística, narcolepsia, distúrbio obsessivo-
 10 compulsivo, parafilias, distúrbios fóbicos, distúrbios psicóticos, síndrome das pernas inquietas, esquizofrenia, distúrbio afetivo sazonal, ~~distúrbios de gênero e sexuais, disfunções sexuais,~~
~~disfunções psicológicas,~~ distúrbios do sono, distúrbios somatoformes, distúrbios de stress (tensão nervosa), distúrbio
 15 pós-traumático, distúrbios relacionados a substâncias, comportamento suicida, ou tricotilomania.

Em uma forma de incorporação, "depressão" refere-se a uma doença que envolve o corpo, o humor e os pensamentos, que afeta o modo como uma pessoa come, dorme e o modo como a pessoa se
 20 sente sobre si mesma, e como pensa nas coisas. Os sinais e sintomas de depressão incluem perda de interesse em atividades, perda de apetite ou excesso no comer, perda de expressão emocional, humor vazio, sentimentos de desesperança, pessimismo, culpa ou desamparo, isolamento social, cansaço, perturbações do
 25 sono, dificuldade de concentração, de lembrar das coisas, ou de tomar de decisões, inquietude, irritabilidade, dores de cabeça, distúrbios digestivos ou dor crônica.

Em uma forma de incorporação, "cognição" refere-se ao processo do conhecimento, especificamente o processo de
 30 estar atento, do saber, pensar, aprender e julgar. A cognição está relacionada aos campos da psicologia, lingüística, informática, neuro-ciência, matemática, etologia e da filosofia. Em uma forma de incorporação, "humor" refere-se a um temperamento ou estado da mente. Como aqui contemplado, as alterações significam qualquer
 35 mudança de humor e/ou de cognição, para o positivo ou para o negativo.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma doença hepática em um indivíduo. Em uma

5 forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto desta invenção e um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente capaz de tratar o sistema gastro-intestinal, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar o fígado, um agente capaz de tratar uma

10 doença metabólica, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema ~~endócrino, vitaminas, ou uma combinação~~ relacionada. Em algumas formas de incorporação, as doenças hepáticas incluem câncer do fígado, cirrose biliar primária,

15 hepatite auto-imune, doença crônica do fígado, cirrose do fígado, hepatite, hepatite viral (hepatite A, hepatite B, hepatite B crônica, hepatite C, hepatite C crônica, hepatite D, hepatite E, hepatite X), insuficiência do fígado, icterícia, icterícia neonatal, hepatoma, câncer do fígado, abscesso do fígado, doença

20 hepática alcoólico, hemocromatose, doença de Wilson, hipertensão portal, colangite esclerosante primária, sarcoidose, "vermes de fita" (*tapeworms*), doença hidática alveolar, fasciolíase, esquistossomose, doença de Gaucher, síndrome de Zellweger, alcoolismo, intoxicação gastro-intestinal, pneumonia pneumocócica,

25 ou por vibrião *vulnificus*.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma doença de rim em um indivíduo. Em uma

30 forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição que inclui um composto desta invenção e um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente antidiabético, um agente capaz de tratar o sistema gastro-intestinal, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar o rim, um agente capaz

35 de tratar uma doença metabólica, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, as

doenças de rim compreendem acromegalia, insuficiência renal aguda (IRA), amiloidose, doença de rim policístico autossômico dominante, pedras nos rins, cistos renais, doença do rim policístico autossômico recessivo, insuficiência renal crônica (IRC), doença renal crônica, síndrome de Coffin-Lowry, cor pulmonale, crioglobulinemia, nefropatia diabética, dislipidemia, doença de Gaucher, glomerulonefrite, síndrome de Goodpasture, síndrome urêmica hemolítica, hepatite, câncer de rim, pedras ns rins, leucemia, lipoproteinemia, lupus, mieloma múltiplo, nefrite, cistos de poli-arterite de rim, glomerulonefrite pós-estreptocócica, glomerulonefrite, dor nos rins, pré-eclampsia, tuberculose renal, pielonefrite, doença renal de acidose-tubular renal, síndrome de choque tóxico estreptocócico, trombo-embolismo, toxoplasmose, infecções do trato urinário, refluxo vesico-uretral, ou síndrome de Williams.

Em uma forma de incorporação, a doença ou distúrbio de rim é agudo, ou em outra forma de incorporação, crônico. Em uma forma de incorporação, as indicações clínicas de uma doença ou distúrbio de rim, em que os métodos de tratamento podem ser úteis, incluem sedimentos urinários, medição de TFG (Taxa de Filtragem Glomerular), ou outros marcadores da função renal.

Em uma forma de incorporação, os métodos desta invenção são úteis em indivíduos predispostos a doenças ou distúrbios de rim. Em uma forma de incorporação, a frase "predisposto a uma doença ou distúrbio de rim" em relação a um indivíduo, é sinônimo da frase "indivíduo com risco", e inclui um indivíduo com risco de insuficiência renal aguda ou crônica, ou com risco da necessidade de terapia de substituição renal, se for razoavelmente esperado que o indivíduo sofra uma perda progressiva da função renal, associada a perda progressiva das unidades de néfrons funcionais. Se um indivíduo particular estiver com risco, esta é uma determinação que pode ser feita habitualmente por especialistas das áreas médica ou veterinária pertinentes.

Em uma forma de incorporação, os indivíduos com doença de rim, em particular indivíduos masculinos com doença renal em fase terminal (DRFT), sofrem de hipogonadismo, com alguns

tendo desnutrição proteico-energética (DPE) concomitante, de moderada a severa, o que leva à necessidade de doses mais altas de eritropoietina (EPO), qualidade de vida (QV) mais baixa, e mortalidade mais alta. Muitos têm outros sintomas associados ao hipogonadismo, incluindo fadiga, falta de apetite, fraqueza muscular, etc. Em algumas formas de incorporação, os métodos de tratamento desta invenção são úteis para tratar os sintomas associados ao hipogonadismo, provocados no indivíduo por deficiência de androgênio em uma fêmea (DAEF); deficiência de androgênio do envelhecimento masculino (DAEM), incluindo fadiga, depressão, libido diminuída, disfunção erétil, cognição diminuída, humor diminuído; ~~insuficiência de androgênio (masculina ou~~ feminina), deficiência de androgênio (masculina ou feminina).

Em uma forma de incorporação, a nefropatia diabética é uma complicação do diabetes que evolui cedo, normalmente antes que a diagnose clínica do diabetes seja feita. A evidência clínica inicial da nefropatia é o aparecimento de níveis baixos, porém anormais (>30 mg/dia ou $20 \mu\text{g}/\text{min}$) de albumina na urina (micro-albuminúria), seguido por albuminúria (>300 mg/24 h ou $200 \mu\text{g}/\text{min}$) que se desenvolve em um período de 10-15 anos. Em pacientes com diabetes tipo 1, a hipertensão diabética, tipicamente, manifesta-se cedo, na época em que os pacientes desenvolvem micro-albuminúria. Uma vez que a nefropatia ocorre, a taxa de filtração glomerular (TFG) cai durante um período de tempo, que pode ser de vários anos, resultando em Doença Renal de Fase Terminal (DRFT) em indivíduos diabéticos.

A hipertensão é outro fator de co-morbidade para a doença renal. Em algumas formas de incorporação, o tratamento da doença renal de acordo com a presente invenção pode compreender o tratamento concomitante com um composto desta invenção e um agente capaz de tratar hipertensão.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma doença degenerativa em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto desta invenção

e um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente antidiabético, um agente capaz de tratar o sistema cardiovascular, um agente capaz de tratar o sistema gastro-intestinal, um agente capaz de tratar o sistema nervoso central, um agente capaz de tratar uma doença metabólica, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada. Em algumas formas de incorporação, as doenças degenerativas compreendem danos aos músculos, prostração, imobilidade, danos aos nervos, neuropatia, neuropatia diabética, neuropatia alcoólico, degeneração combinada sub-aguda da medula espinhal, diabetes, artrite reumática, doenças dos neurônios motores, distrofia muscular de Duchenne, síndrome de túnel carpal, infecção crônica, tuberculose, doença de Addison, AME (atrofia muscular espinhal) do adulto, atrofia muscular dos membros, neuropatia alcoólica, anorexia, anorexia nervosa, anorexia associada a cachexia, anorexia associada ao envelhecimento, tumor nas costas, dermatomiosite, câncer de quadril, miosite de corpo de inclusão, incontinência pigmentar, neuralgia intercostal, artrite reumática juvenil, doença de Legg-Calve-Perthes, atrofia muscular, neuropatia motora multifocal, síndrome nefrótica, osteogênese imperfeita, síndrome pós-pólio, tumor de costela, atrofia muscular espinhal, síndrome de distrofia simpática reflexa, ou de Tay-Sachs.

Uma condição ou distúrbio de degeneração é aqui definido como uma condição ou distúrbio que é caracterizado, pelo menos em parte, por uma perda anômala, progressiva, de massa corporal, dos órgãos ou tecidos. Uma condição degenerativa pode ocorrer como resultado de uma patologia, tal como, câncer, ou pode ser devido a um estado fisiológico ou metabólico, tal como perda de condicionamento por desuso, que pode ocorrer, por exemplo, devido a período prolongado durante o qual o indivíduo encontra-se acamado, ou quando um membro é imobilizado, como em um engessamento, ou com a ocorrência de múltiplas feridas, incluindo, por exemplo, amputação, como ocorre em diabéticos, e outras condições, como será percebido por especialistas. Uma condição degenerativa também pode estar associada à idade. A perda de massa

corporal que ocorre durante uma condição degenerativa pode ser caracterizada por uma perda de peso total corporal, ou uma perda de peso de órgãos, tal como uma perda dos ossos ou de massa muscular devido a uma diminuição de proteína dos tecidos.

5 Em uma forma de incorporação, os termos "degeneração muscular" ou "perda muscular" referem-se à perda progressiva de massa muscular e/ou ao enfraquecimento progressivo e degeneração de músculos, incluindo os músculos esqueléticos ou voluntários, que controlam o movimento, os músculos cardíacos, que
10 controlam o coração, e os músculos lisos. Em uma forma de incorporação, a condição ou distúrbio de perda muscular é uma condição ou distúrbio de degeneração muscular crônica.
"Degeneração muscular crônica" é aqui definida como a perda progressiva crônica (isto é, persistindo durante um longo período
15 de tempo) de massa muscular e/ou o enfraquecimento e degeneração progressivos crônicos dos músculos.

A perda de massa muscular que ocorre durante a degeneração muscular pode ser caracterizada por uma decomposição química ou degradação de proteína muscular, através do catabolismo
20 de proteína muscular. O catabolismo de proteína ocorre por causa de uma taxa anormalmente alta de degradação de proteína, uma taxa anormalmente baixa de síntese de proteína, ou uma combinação de ambas. O catabolismo ou depleção de proteína, se causado por um alto grau de degradação de proteína ou um baixo grau de síntese de
25 proteína, conduz a uma diminuição da massa muscular e à degeneração muscular. O termo "catabolismo" tem seu significado comumente conhecido no estado da arte, especificamente como um metabolismo ou forma de queima de energia.

A perda muscular pode ocorrer como resultado de
30 uma patologia, doença, condição ou distúrbio, incluindo distúrbios para tratamento pelos métodos desta invenção, como, por exemplo, insuficiência renal em fase terminal.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para prevenção de rabdomiólise induzida
35 por estatina. Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para prevenção de rabdomiólise induzida por estatina, e insuficiência ou falência dos órgãos. Em algumas

formas de incorporação, a presente invenção provê um método para prevenção de insuficiência ou falência hepática ou renal, induzida por estatina. Em uma forma de incorporação, o método compreende administrar a um indivíduo uma composição incluindo um composto
5 desta invenção e uma estatina.

Em uma forma de incorporação, a doença degenerativa é cachexia ou perda de peso involuntária em um indivíduo. Em outra forma de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, prevenir, inibir, reduzir ou suprimir
10 degeneração muscular em um indivíduo sofrendo de uma doença de rim. Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, prevenir, inibir, reduzir ou suprimir catabolismo de proteína em um indivíduo sofrendo de uma doença ou distúrbio de rim.

15 Cachexia é fraqueza e perda de peso causadas por uma doença, ou como um efeito colateral de uma doença. A hospitalização por longos períodos devido a uma doença ou lesões, ou por perda de condicionamento por desuso que ocorre, por exemplo, quando um membro é imobilizado, também pode conduzir à
20 perda muscular. Estudos têm demonstrado que em pacientes sofrendo de lesões, doenças crônicas, queimaduras, trauma ou câncer, que são hospitalizados por longos períodos de tempo, há uma degeneração muscular unilateral de longa duração, com uma diminuição conseqüente da massa corporal. Danos ao sistema
25 nervoso, por exemplo, danos à medula espinhal, conforme aqui descrito, podem ser, também, um fator contributário.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os
30 sintomas associados a doenças ou distúrbios degenerativos em um indivíduo. Em outra forma de incorporação, as doenças e distúrbios degenerativos incluem *inter alia*: a) degeneração por síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA - AIDS); b) degeneração decorrente do fato de o indivíduo encontrar-se acamado por longo
35 tempo; c) bulimia, e/ou degeneração associada a bulimia; d) cachexia; e) cachexia de câncer; f) degeneração por HIV; g) cachexia e perda de proteína devido a uma doença grave prolongada,

disfunção pulmonar, dependência de ventilação, envelhecimento, SIDA (AIDS), trauma, cirurgia, parada cardíaca congestiva, miopatia cardíaca, queimaduras, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), distúrbios do ato de comer tais como bulimia, anorexia nervosa, perda de apetite, desnutrição, e/ou depressão.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a estados de invalidez em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, o estado de invalidez é síndrome pós-pólio. Em uma forma de incorporação, o método inclui administrar a um

~~indivíduo uma composição compreendendo um composto desta invenção~~ e um agente imuno-modulador, um agente antidiabético, um agente capaz de tratar o sistema cardiovascular, um agente capaz de tratar o sistema gastro-intestinal, um agente capaz de tratar o sistema nervoso central, um agente capaz de tratar uma doença metabólica, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, vitaminas, ou uma combinação relacionada.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a um estado hipogonadal em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a um estado hipogonadal induzido por farmacoterapia em um indivíduo. Em algumas formas de incorporação, o hipogonadismo é causado por tratamentos que alteram a secreção de hormônios das glândulas sexuais tanto em mulheres como em homens. Em algumas formas de incorporação, o hipogonadismo pode ser "primário" ou "central". No hipogonadismo primário, os próprios ovários ou testículos não funcionam corretamente. Em algumas formas de incorporação, o hipogonadismo pode ser induzido por cirurgia, radiação, distúrbios de desenvolvimento e genéticos, doenças hepáticas e renais, infecção, ou certos distúrbios auto-imunes. Em algumas formas de incorporação, a menopausa é uma forma de hipogonadismo. A

menopausa pode causar, em algumas formas de incorporação, amenorréia, ondas de calor, secura vaginal, ou irritabilidade, devido à queda dos níveis de estrogênio da mulher. Em uma forma de incorporação, o método compreende administrar a um indivíduo uma
 5 composição incluindo um composto desta invenção e um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente antidiabético, um agente capaz de tratar o sistema cardiovascular, um agente capaz de tratar o sistema gastro-intestinal, um agente capaz de tratar o sistema nervoso central, um agente capaz de tratar uma doença
 10 metabólica, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, ~~um agente capaz de tratar um distúrbio dermatológico,~~ um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar o fígado, um agente capaz de tratar o rim, vitaminas, ou uma combinação
 15 relacionada.

Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a um estado osteopênico em um indivíduo. Em
 20 uma forma de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a um estado osteopênico induzido por farmacoterapia em um indivíduo. Em algumas formas de incorporação, a osteopenia é uma diminuição
 25 moderada da massa dos ossos. Em algumas formas de incorporação, a osteopenia é um precursor da osteoporose. Em algumas formas de incorporação, a osteopenia é definida como a densidade dos ossos que apresenta desvio padrão (SD) entre 1 e 2,5 abaixo da densidade dos ossos encontrada para um adulto jovem normal. Em uma forma de
 30 incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto desta invenção e um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente antidiabético, um agente capaz de tratar o sistema cardiovascular, um agente capaz de tratar o sistema gastro-intestinal, um agente capaz de tratar o
 35 sistema nervoso central, um agente capaz de tratar uma doença metabólica, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema

endócrino, um agente capaz de tratar um distúrbio dermatológico, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar o fígado, um agente capaz de tratar o rim, vitaminas, ou uma combinação relacionada.

5 Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a um estado sarcopênico em um indivíduo. Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê um método
10 para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a um estado sarcopênico induzido por farmacoterapia em um indivíduo. ~~Em~~
algumas formas de incorporação, a sarcopenia é uma perda significativa de massa muscular. Em uma forma de incorporação,
15 considera-se sarcopenia massa corporal magra que apresenta desvio padrão menor do que dois, quando comparada adultos jovens normais. Em algumas formas de incorporação, a sarcopenia é causada por fatores genéticos, circulação alterada, diminuição da relação entre fibras capilares/musculares, neurônios motores alterados,
20 deservação, deterioração das placas das extremidades motoras, re-ervação seletiva de fibras Tipo I, respostas inflamatórias que causam danos aos músculos, exercício reduzido, má nutrição, baixa entrada de proteína dietética, deficiência de vitamina D, declínio de vitamina D relacionado com a idade, stress (tensão)
25 oxidativo, mutações das mitocôndrias musculares, mudanças em tipos específicos de fibras musculares, declínio de proteína muscular, doença incapacitante, derrames, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, osteoporose, arterosclerose, diabetes mellitus, hiperinsulinemia, insuficiência renal, ou hipogonadismo. Em uma
30 forma de incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição compreendendo um composto MSRA e um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente antidiabético, um agente capaz de tratar o sistema cardiovascular, um agente capaz de tratar o sistema gastro-intestinal, um agente capaz de tratar o
35 sistema nervoso central, um agente capaz de tratar uma doença metabólica, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema

endócrino, um agente capaz de tratar um distúrbio dermatológico, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar o fígado, um agente capaz de tratar o rim, vitaminas, ou uma combinação relacionada.

5 Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para tratar, reduzir a incidência, retardar o princípio ou progressão, ou reduzir e/ou ab-rogar os sintomas associados a uma combinação de distúrbios e/ou de doenças em um indivíduo, conforme descrito acima. Em uma forma de
10 incorporação, o método inclui administrar a um indivíduo uma composição que inclui um composto desta invenção e um agente anticâncer, ~~um agente imuno-modulador, um agente antidiabético, um~~
agente capaz de tratar o sistema cardiovascular, um agente capaz de tratar o sistema gastro-intestinal, um agente capaz de tratar o
15 sistema nervoso central, um agente capaz de tratar uma doença metabólica, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, um agente capaz de tratar um distúrbio dermatológico, um agente anti-infeccioso, um agente capaz de tratar o fígado, um
20 agente capaz de tratar o rim, vitaminas, ou uma combinação relacionada.

Entende-se que qualquer método desta invenção, conforme aqui descrito, engloba a administração de um composto conforme aqui descrito, ou uma composição que inclui o mesmo, ao
25 indivíduo, para tratar a doença, distúrbio ou condição indicada. Os métodos conforme aqui descritos, seja cada método e/ou todos, podem incluir a administração de um agente terapêutico adicional, conforme aqui descrito e como será percebido por especialistas.

Em algumas formas de incorporação, a presente
30 invenção provê um método para aumentar a produção, tal como, de leite, esperma, ou ovos. Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para produção aumentada de carnes magras ou ovos. Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um método para produtividade aumentada de
35 alimentos ou de criação gado de corte, por exemplo, com aumento na contagem de esperma, melhoria na morfologia de esperma, etc. Em algumas formas de incorporação, a presente invenção provê um

método para ampliar a vida produtiva de animais de fazenda, por exemplo, de galinhas poedeiras, vacas produtoras de leite, etc., e/ou melhorar a saúde do rebanho, por exemplo, com melhoria do sistema imune das raças e animais mais fortes.

5 Em uma forma de incorporação, o método compreende administrar a um indivíduo uma composição que inclui um composto desta invenção e um agente anticâncer, um agente imuno-modulador, um agente antidiabético, um agente capaz de tratar o sistema cardiovascular, um agente capaz de tratar o sistema gastro-
10 intestinal, um agente capaz de tratar o sistema nervoso central, um agente capaz de tratar uma doença metabólica, um agente capaz de tratar uma doença degenerativa, um agente de terapia de genes, um agente capaz de tratar o sistema endócrino, um agente capaz de tratar um distúrbio dermatológico, um agente anti-infeccioso, um
15 agente capaz de tratar o fígado, um agente capaz de tratar o rim, vitaminas, elementos aditivos nutricionais, hormônios, seja cada um deles e/ou todos, conforme aqui descrito, ou qualquer outro agente terapêutico como aqui descrito, ou uma combinação relacionada.

20 Em outra forma de incorporação, esta invenção provê métodos de tratamento de fibrose cística e estados hipogonadais induzidos como resultados dos mesmos, epilepsia e estados hipermetabólicos e/ou hipogonadais induzidos como resultados dos mesmos, angio-edema hereditário, lupus eritematoso
25 e DMO diminuída, resultantes dos mesmos, osteoporose induzida por álcool e pelo fumo, em um indivíduo, os métodos incluindo administrar ao indivíduo um MSRA conforme aqui descrito.

 Em outra forma de incorporação, esta invenção provê métodos de tratamento de pólio e síndrome pós-pólio, e
30 outros estados de invalidez, rabdomiólise induzida por estatina, fraqueza muscular induzida por estatina, falência ou insuficiência dos órgãos induzida por estatina, em um indivíduo, em que os métodos compreendem a administração de um composto como aqui descrito, opcionalmente com uma estatina, conforme for apropriado,
35 como será percebido por especialistas, e/ou com qualquer agente terapêutico.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar deficiência de androgênio induzida por opióide (DAIOP), o método compreendendo administrar ao indivíduo um composto como aqui descrito, e opcionalmente opiatos, opióides, narcóticos, etc. metadona, opiatos/opioides de ação longa, tal como Kadian, morfina de liberação estendida, todos os agentes de opiatos/opioides/narcóticos aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*), opiatos/opioides usados no tratamento do vício de heroína, opiatos/opioides usados no tratamento de dor crônica de uma malignidade, e opiatos/opioides usados no tratamento de síndromes de dor crônica não-malignas.

~~Em outra forma de incorporação, esta invenção~~ provê um método para tratar uma doença, distúrbio ou condição do sistema nervoso, o método incluindo administrar ao indivíduo um composto como aqui descrito, e opcionalmente anti-psicóticos, tais como por exemplo, zotepina, haloperidol, amisulprida, risperidona, outros antagonistas de receptores de dopamina D2; anti-epiléticos, tais como ácido valpróico, carbamazepina, oxcarbamazepina, etc., ou combinações relacionadas.

Em outra forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar uma doença, distúrbio ou condição dependente de hormônios, o método incluindo administrar ao indivíduo um composto como aqui descrito, e opcionalmente agentes e terapias quimioterapêuticos (metotrexato, ciclofosfamida, ifosfamida, adriamicina, doxorubicina, glucocorticóides, ciclosporina, L-tiroxina, MSRES, anti-inflamatórios, fulvestrante, agentes de GnRH, TPA, descontinuação de terapia de substituição de hormônios, irradiação craniana, irradiação periférica, etc.; farmacoterapêuticos indutores de prolactinemia (anti-depressivos serotoninérgicos agindo através de receptores de 5HT₂, inibidores seletivos de retomada de serotonina, inibidores de oxidase de mono-amina, anti-depressivos tricíclicos, anti-hipertensivos tais como metildopa, reserpina, clonidina, e verapamil; anti-eméticos anti-dopaminérgicos tais como metoclopramida, antagonistas de receptores H₂ tais como cimetidina e ranitidina, estrogênio, anfetaminas, antagonistas parciais de RA (cetoconazola, espironolactona, eplerenona)

Em outra forma de incorporação, os compostos desta invenção e as composições como aqui descritas são úteis para promover ou acelerar a recuperação depois de um procedimento cirúrgico.

5 Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê o uso de um composto como aqui descrito, para reduzir a massa corporal gorda em um indivíduo. Em outra forma de incorporação a invenção provê tais métodos para uso do composto como aqui descrito, ou sua pró-droga, análogo, isômero,
10 metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ou ~~uma composição compreendendo o~~
 mesmo.

 Em outra forma de incorporação, esta invenção
15 provê o uso de um composto como aqui descrito ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, ou uma
20 composição compreendendo o mesmo, para tratar acúmulo de gordura abdominal; tratar sarcopenia do obeso; melhorar a composição corporal; diminuir o conteúdo de gordura corporal; diminuir a massa corporal gorda; melhorar o perfil lipídico do sangue, aumentar a massa/força/função muscular; aumentar a massa/DMO/força/função dos ossos; diminuir a gordura corporal;
25 tratar hiper-insulinemia congênita; tratar doença de Cushing (hipercortisolemia); tratar obesidade ou diabetes associada a uma síndrome metabólica em um indivíduo.

 Em outra forma de incorporação, o indivíduo tem um desequilíbrio hormonal, distúrbio, ou doença. Em outra forma de
30 incorporação o indivíduo tem menopausa.

 Em uma forma de incorporação, a presente invenção provê o uso de um composto como aqui descrito para aumentar a massa magra em um indivíduo. Em outra forma de incorporação, tal uso compreende a administração de um composto como aqui descrito,
35 ou sua pró-droga, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo,

cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

Demonstrou-se que um composto da fórmula (I) é anabólico, porém minimamente androgênico, e assim tais compostos podem ser úteis para tratar grupos de pacientes nos quais os androgênios foram contra-indicados no passado. O composto da fórmula (I) demonstrou estimular o crescimento muscular, seja na presença ou ausência de testosterona, enquanto exerce efeitos anti-proliferativos na próstata, e assim, em uma forma de incorporação, os métodos desta invenção provêem a restauração da massa muscular perdida em pacientes com sarcopenia ou cachexia.

~~Em uma forma de incorporação, os compostos~~ conforme aqui descritos alteram os níveis de leptina em um indivíduo. Em outra forma de incorporação, os compostos como aqui descritos diminuem os níveis de leptina. Em outra forma de incorporação, os compostos como aqui descritos aumentam os níveis de leptina em um indivíduo. A leptina é conhecida por ter efeito no apetite, na perda de peso em ratos obesos, e assim tem sido associada à obesidade.

Os compostos conforme aqui descritos, em uma forma de incorporação, afetam a circulação, ou em outra forma de incorporação, os níveis de tecido de leptina. Em uma forma de incorporação, o termo 'nível/níveis de leptina' refere-se ao nível de soro de leptina. Como contemplado aqui, os compostos da presente invenção têm efeito na leptina *in vitro* e *in vivo*. Os níveis de leptina podem ser medidos por métodos conhecidos por especialistas, por exemplo, por meio de kits (conjuntos de equipamentos) ELISA disponíveis comercialmente. Além disso, os níveis de leptina podem ser determinados em ensaios *in vitro*, ou em ensaios *in vivo*, por qualquer método conhecido por um especialista.

Uma vez que a leptina está implicada com o controle do apetite, perda de peso, ingestão de comida, e gasto de energia, a modulação e/ou o controle dos níveis de leptina é uma abordagem terapêutica útil no tratamento, inibição ou redução da incidência de obesidade em indivíduos sofrendo de obesidade. Modular o nível de leptina pode resultar em perda de apetite,

redução da ingestão de comida, e aumento do gasto de energia no indivíduo, e pode assim contribuir para o controle e tratamento da obesidade.

5 O termo "obesidade" é definido, em uma forma de incorporação, como um aumento do peso do corpo além do limite das condições esqueléticas e físicas, como resultado do acúmulo excessivo de gordura no corpo.

10 O termo "distúrbio metabólico associado à obesidade" refere-se, em uma forma de incorporação, a um distúrbio que é o resultado de, é uma consequência de, é exacerbado por, ou é secundário à obesidade. Exemplos não-limitativos de tais distúrbios são osteo-artrite, diabetes mellitus Tipo II, pressão sangüínea aumentada, derrame, e doenças do coração.

15 Colesterol, triacilglicerol e outros lipídios são transportados em fluidos corporais por lipoproteínas que podem ser classificadas de acordo com sua densidade, por exemplo, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL - *very low*), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL - *intermediate density lipoproteins*), lipoproteínas de baixa densidade (LDL - *low density lipoproteins*) e lipoproteínas de alta densidade (HDL - *high density lipoproteins*).

25 Demonstrou-se que altos níveis de colesterol LDL no sangue correlacionam-se à artero-esclerose, que é uma doença progressiva caracterizada em parte pela sedimentação lipídica nas paredes internas das artérias, particularmente das artérias coronárias. Demonstrou-se também que um alto nível de colesterol LDL no sangue correlaciona-se a doenças coronárias do coração. Também, existe uma correlação negativa entre os níveis de colesterol HDL no sangue e doenças coronárias do coração.

30 O nível de colesterol total no sangue, que é a soma do colesterol HDL, do colesterol LDL, do colesterol VLDL e do colesterol quilomícron, não necessariamente prognostica o risco de doenças coronárias do coração e de arterosclerose.

35 A correlação entre a arterosclerose e os níveis de colesterol LDL, porém, é muito mais alta do que a correlação semelhante entre a arterosclerose e os níveis de colesterol total do soro.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê métodos de uso dos compostos como aqui descritos, para melhorar o perfil lipídico e/ou reduzir os níveis de lipídeos circulantes em um indivíduo. Em algumas formas de incorporação, de acordo com este aspecto da invenção, o indivíduo sofre de uma ou mais condições selecionadas do grupo que consiste de: arterosclerose e suas doenças associadas, envelhecimento prematuro, mal de Alzheimer, derrame, hepatite tóxica, hepatite viral, insuficiência vascular periférica, doença renal, e hiperglicemia, e a invenção provê a administração de um composto ou composição compreendendo o mesmo, conforme aqui descrito, que em algumas formas de incorporação afeta positivamente o perfil lipídico no indivíduo, o que significa que o método é útil no tratamento das doenças, distúrbios e condições indicadas.

Em uma forma de incorporação, a invenção provê o tratamento de arterosclerose e suas doenças associadas, como por exemplo, distúrbios cardiovasculares, distúrbios cérebro-vasculares, distúrbios vasculares periféricos, distúrbios vasculares intestinais, ou combinações relacionadas.

Em uma forma de incorporação os distúrbios cardiovasculares compreendem hipertensão (HTN), doenças da artéria coronária (DAC), ou perfusão miocárdial. Em outra forma de incorporação esta invenção provê métodos de uso dos compostos MSRA como aqui descritos, para promover proliferação de células musculares lisas da aorta. Em outra forma de incorporação esta invenção provê métodos de uso dos compostos como aqui descritos, para tratar arteriosclerose. Em outra forma de incorporação esta invenção provê métodos de uso dos compostos como aqui descritos, para diminuir a pressão sanguínea. Em outra forma de incorporação esta invenção provê métodos de uso dos compostos como aqui descritos, para tratar doenças cardíacas e distúrbios compreendendo cardiomiopatia, disfunções cardíacas tais como infarto do miocárdio, hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca cognitiva. Em outra forma de incorporação, esta invenção provê métodos de uso dos compostos como aqui descritos para cárdio-proteção, compreendendo cárdio-proteção na resistência à

insulina; tratamento de diabetes Tipos I e II, síndrome metabólica, síndrome X e/ou pressão sanguínea alta.

Em uma forma de incorporação, a invenção provê um método para tratar, prevenir, reduzir o risco de mortalidade de, uma doença cérebro-vascular e/ou cardiovascular em um indivíduo, compreendendo administrar um composto da fórmula (I) ou sua pró-
5 droga, éster, análogo, isômero, metabolito, derivado, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação
10 relacionada, ou uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo. Em uma forma de incorporação, o composto é caracterizado pela estrutura da fórmula (I).

Em uma forma de incorporação, os compostos da fórmula I reduzem os níveis de colesterol totais e de LDL. Em
15 outra forma de incorporação os compostos da fórmula (I) reduzem os níveis de colesterol totais e de LDL em um indivíduo.

Em outra forma de incorporação, os compostos da fórmula I são co-administrados com agentes aumentadores de HDL. Em
outra forma de incorporação, um composto da fórmula (I) é co-
20 administrado com agentes aumentadores de HDL. Em outra forma de incorporação, os agentes aumentadores de HDL incluem niacina. Em
outra forma de incorporação, os agentes aumentadores de HDL compreendem fibratos incluindo gemfibrozil (Lopid), análogos de
gemfibrozil baseados em tio-uréia, e fenofibrato (TriCor). Em
25 outra forma de incorporação, os agentes aumentadores de HDL incluem estatinas. Em outra forma de incorporação, os agentes
aumentadores de HDL incluem 1-hidróxi-alquila-3-fenil-tio-uréia, e seus análogos.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê
30 um método para reduzir os níveis de lipídeos circulantes em um indivíduo, o dito método compreendendo administrar um composto da
fórmula I ou seu sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, N-
óxido, ou qualquer combinação relacionada, ou uma composição
incluindo o mesmo. Em uma forma de incorporação, o indivíduo sofre
35 de arterosclerose e suas doenças associadas, envelhecimento
prematureo, Mal de Alzheimer, derrame, hepatite tóxica, hepatite de

viral, insuficiência vascular periférica, doença renal, hiperglicemia, ou qualquer combinação relacionada.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar arterosclerose e suas doenças associadas, tais como por exemplo, distúrbios cardiovasculares, distúrbios cérebro-vasculares, distúrbios vasculares periféricos, ou distúrbios vasculares intestinais em um indivíduo, o método compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo o composto da fórmula I ou seu sal farmacêuticamente aceitável, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada, ou uma composição incluindo o mesmo. O método pode compreender a co-administração, subsequente ou anterior à administração, com um agente ou agentes, que são conhecidos por serem úteis no tratamento de distúrbios cardiovasculares, distúrbios cérebro-vasculares, distúrbios vasculares periféricos, ou distúrbios vasculares intestinais.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para melhorar a destreza e os movimentos em um indivíduo, por exemplo, no tratamento de artrite no indivíduo.

O termo "artrite" refere-se, em outra forma de incorporação, a uma doença degenerativa não-inflamatória das juntas, que ocorre principalmente em pessoas mais velhas, caracterizada por degeneração da cartilagem articular, hipertrofia dos ossos e margens, mudanças na membrana sinovial, etc. Ela é acompanhada, em outras formas de incorporação, por dor e rigidez, particularmente depois de uma atividade prolongada.

O termo "diabetes", em uma forma de incorporação, refere-se a uma deficiência relativa ou absoluta de insulina, conduzindo a um metabolismo de carboidratos descontrolado. A maioria dos pacientes pode ser classificada clinicamente como portadores tanto de diabetes *mellitus* dependente de insulina (DMDI ou diabetes Tipo-I) como de diabetes *mellitus* não-dependente de insulina (DMNDI ou diabetes Tipo-II).

O termo "pressão sanguínea aumentada" ou "hipertensão" refere-se, em outras formas de incorporação, a uma pressão repetidamente alta acima de 140 por 90 mmHg. A pressão sanguínea cronicamente elevada pode causar mudanças nos vasos

sangüíneos da parte de trás do olho, espessamento do músculo do coração, insuficiência renal, e lesão cerebral.

O termo "derrame" refere-se, em outras formas de incorporação, ao dano das células nervosas cerebrais devido ao suprimimento insuficiente de sangue, freqüentemente causada por um rompimento de um vaso sangüíneo ou um coágulo de sangue. O termo "doença do coração", em outras formas de incorporação, refere-se a uma deficiência na função e na atividade cardíacas normais, incluindo insuficiência cardíaca.

Além disso, foi recentemente demonstrado que o androgênio está envolvido na diferenciação das células pluripotenciais mesenquimais em células da linhagem mio gênica e no bloqueio da diferenciação em células da linhagem adipogênica (Singh et al., *Endocrinology*, 2003, 24 de Jul.). Assim sendo, os compostos podem ser úteis em métodos para bloquear adipogênese, e/ou alterar a diferenciação de células-tronco, conforme aqui descrito.

Em outra forma de incorporação, esta invenção relaciona-se a um método para promover, aumentar ou facilitar a perda de peso em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um composto conforme aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para promover, aumentar ou facilitar a perda de peso no indivíduo.

Em outra forma de incorporação, esta invenção relaciona-se a um método para diminuir, suprimir, inibir ou reduzir o apetite de um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um composto como aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para diminuir, suprimir, inibir ou reduzir o apetite do indivíduo.

Em outra forma de incorporação, esta invenção relaciona-se a um método para alterar a composição corporal de um

indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo o composto como aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer
5 combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para alterar a composição corporal do indivíduo. Em uma forma de incorporação, alterar a composição corporal compreende alterar a massa corporal magra, a massa corporal livre de gordura do indivíduo, ou uma combinação de ambas.

10 Em outra forma de incorporação, esta invenção relaciona-se a um método para alterar a massa corporal magra ou a ~~massa corporal livre de gordura de um indivíduo, compreendendo a~~
etapa de administrar ao indivíduo um composto conforme aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal
15 farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para alterar a massa corporal magra ou a massa corporal livre de gordura do indivíduo.

Em outra forma de incorporação, esta invenção
20 relaciona-se a um método para converter gordura em músculos magros em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um composto conforme aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, pró-droga, polimorfo, cristal, ou
25 qualquer combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para converter gordura em músculos magros no indivíduo.

Em outra forma de incorporação, esta invenção relaciona-se a um método para tratar um distúrbio metabólico associado à obesidade em um indivíduo, compreendendo a etapa de
30 administrar ao indivíduo um composto conforme aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para tratar o distúrbio metabólico associado à
35 obesidade no indivíduo.

Em outra forma de incorporação, esta invenção relaciona-se a um método para prevenir, suprimir, inibir ou

reduzir um distúrbio metabólico associado à obesidade em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um composto conforme aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para prevenir, suprimir, inibir ou reduzir o distúrbio metabólico associado à obesidade no indivíduo.

Em uma forma de incorporação, o distúrbio metabólico associado à obesidade é hipertensão. Em outra forma de incorporação, o distúrbio é ósteo-artrite. Em outra forma de incorporação, o distúrbio é diabetes mellitus Tipo II. Em outra forma de incorporação, o distúrbio é pressão sangüínea aumentada. Em outra forma de incorporação, o distúrbio é derrame. Em outra forma de incorporação, o distúrbio é uma doença do coração.

Em outra forma de incorporação, esta invenção relaciona-se a um método para diminuir, suprimir, inibir ou reduzir adipogênese em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um composto conforme aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada.

Em outra forma de incorporação, esta invenção relaciona a um método para alterar a diferenciação de células-tronco em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um composto conforme aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para alterar a diferenciação de células-tronco no indivíduo.

Em uma forma de incorporação, os compostos conforme aqui descritos são úteis para: a) tratar, prevenir, suprimir, inibir, ou reduzir obesidade; b) promover, aumentar ou facilitar perda de peso; c) diminuir, suprimir, inibir ou reduzir apetite; d) alterar a composição corporal; e) alterar a massa corporal magra ou a massa corporal livre de gordura; f) converter

gordura em músculos magros; g) tratar, prevenir, suprimir, inibir, ou reduzir um distúrbio metabólico associado à obesidade, por exemplo, hipertensão, ósteo-artrite, diabetes mellitus, aparecimento de diabetes da maturidade no jovem (ADMJ), pressão sangüínea aumentada, derrame, ou doenças do coração; h) diminuir, suprimir, inibir ou reduzir adipogênese; i) alterar a diferenciação de células-tronco; e/ou j) alterar o nível de leptina.

Em uma forma de incorporação, os compostos como aqui descritos encontram utilidade no tratamento ou interrupção da progressão, ou tratamento dos sintomas, de diabetes. Em outra forma de incorporação, os compostos conforme aqui descritos são úteis no tratamento de co-morbididades relacionadas à diabetes. Essas condições incluem: hipertensão (HTN), doença cérebro-vascular, doença arterosclerótica da artéria coronária, degeneração macular, retinopatia diabética (doença dos olhos) e cegueira, inflamação sistêmica da catarata (caracterizada por elevação dos marcadores inflamatórios tais como taxa de sedimentação de eritrócitos ou de proteína C-reativa, defeitos de nascimento, diabetes relacionada à gravidez, pré-eclampsia e hipertensão da gravidez, doenças renais (insuficiência renal, falência renal, etc.), doenças nervosas (neuropatia diabética), infecções fúngicas superficiais e sistêmicas, insuficiência cardíaca congestiva, gota/hiper-uricemia, obesidade, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, doença do fígado gorduroso (esteato-hepatite não alcoólica, ou EHNA), e doenças de pele relacionadas à diabetes, tais como *Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum* (NLD), bolhas de diabetes (*Bullosis Diabeticorum*), xantomatose eruptiva, esclerose gigital, granuloma anular disseminado, e acantose *nigricans*.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar, suprimir, inibir ou reduzir a incidência de: (a) diabetes Tipo I; (b) diabetes Tipo II; (c) intolerância à glicose; (d) hiperinsulinemia; (e) resistência à insulina; (f) nefropatia; (g) neuropatia diabética; (h) retinopatia diabética; (i) condições de fígado gorduroso; (j) ADMJ; e (k) doença

cardiovascular, em um indivíduo humano, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da fórmula I.

Em algumas formas de incorporação, os compostos como aqui descritos e/ou composições compreendendo os mesmos podem ser usados para aplicações em, ou no tratamento de, doenças ou condições associadas a um indivíduo tendo diabetes. Em uma forma de incorporação, o indivíduo ao qual o tratamento pelos métodos desta invenção é destinado, é o indivíduo diabético Tipo I. A diabetes Tipo I é caracterizada pela destruição auto-imune das células beta-pancreáticas. Os marcadores da destruição imunológica de beta-células estão presentes no momento da diagnose em 90% dos indivíduos e incluem anticorpos para células de ilhota (ACIs), para decarboxilase de ácido glutâmico (DAG), e para insulina (AAIs). Embora esta forma de diabetes normalmente ocorra nas crianças e adolescentes, ela pode ocorrer em qualquer idade. Indivíduos mais jovens têm normalmente uma taxa mais acelerada de destruição das células beta e apresentam ceto-acidose, enquanto os adultos freqüentemente mantêm uma secreção de insulina suficiente para prevenir a ceto-acidose por muitos anos. Conseqüentemente, todos os pacientes diabéticos tipo I exigem terapia de insulina para manter a normoglicemia.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar diabetes Tipo II. A diabetes Tipo II é caracterizada por resistência à insulina, e em alguma fase na patogênese da doença, por uma deficiência relativa de secreção de insulina. Em termos absolutos, a concentração de insulina plasmática (tanto estimulada por jejum como por comida) normalmente é aumentada, e embora "relativa" quando comparada à severidade da resistência à insulina, a concentração de insulina plasmática é insuficiente para manter a homeostase de glicose normal. Com o tempo, porém, há deficiência progressiva de células-beta, o que resulta em deficiência absoluta de insulina. Muitos indivíduos com diabetes Tipo II exibem obesidade intra-abdominal (visceral), e fígado gorduroso, que está bastante relacionado com a presença de resistência à insulina. O fígado do paciente torna-se resistente à insulina e a decomposição química de glicogênio fica descontrolada, resultando no aumento de liberação de glicose

não-fisiológica na circulação sanguínea. Há, também, desequilíbrio do colesterol gerado pelo fígado e das partículas de VLDL. Além disso, hipertensão, dislipidemia (altos níveis de triglicérides e baixos níveis de colesterol HDL; hiperlipemia pós-prandial), e elevados níveis de PAI-I freqüentemente estão presentes nesses indivíduos. Este crescendo de anormalidades é chamado de "síndrome de resistência à insulina", ou "síndrome metabólica", ou distúrbios relacionados à obesidade. Por causa dessas anormalidades, os pacientes com diabetes Tipo II têm um risco aumentado de desenvolver complicações macrovasculares, tais como infarto do miocárdio e derrame.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar nefropatia diabética. Nefropatia diabética é uma complicação da diabetes que evolui cedo, normalmente antes que o diagnóstico clínico da diabetes seja feito. A evidência clínica inicial de nefropatia é o aparecimento de baixos níveis, anormais, (>30 mg/dia ou $20 \mu\text{min}$) de albumina na urina (micro-albuminuria), seguido por albuminuria (>300 mg/24 h ou $200 \mu\text{gmin}$), que se desenvolve em um período de 10-15 anos. Em pacientes com diabetes Tipo I, a hipertensão diabética manifesta-se cedo, normalmente na época em que os pacientes desenvolvem micro-albuminuria. Uma vez que a nefropatia ocorra, a taxa de filtração glomerular (TFG) cai durante um período de tempo, que pode ser de vários anos, resultando em doença renal de fase terminal (DRFT) em indivíduos diabéticos.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar neuropatia diabética. Neuropatia diabética é uma família de distúrbios nervosos causados por diabetes. Neuropatias diabéticas causam entorpecimento e às vezes dor e fraqueza nas mãos, braços, pés, e pernas. Problemas neurológicos na diabetes podem ocorrer em cada um dos sistemas de órgãos, incluindo o trato digestivo, coração, e genitália. As neuropatias diabéticas são classificadas como periférica, autonômica, proximal, e focal. A neuropatia periférica causa dor ou perda dos sentidos nos dedos do pé, pés, pernas, mãos, e braços. A neuropatia autonômica causa mudanças nas funções da digestão, do intestino e da bexiga, na resposta sexual, na transpiração, e

também pode afetar os nervos que servem o coração e o controle da pressão sanguínea. A neuropatia proximal causa dor nas coxas, quadris, ou nádegas e leva à fraqueza nas pernas. A neuropatia focal resulta na fraqueza súbita de um nervo, ou de um grupo de nervos, causando fraqueza muscular ou dor. Qualquer nervo no corpo pode ser afetado.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar retinopatia diabética. O efeito da diabetes no olho é chamado de retinopatia diabética. Pacientes com diabetes são mais prováveis para desenvolver problemas dos olhos tais como cataratas e glaucoma. O efeito da retinopatia diabética na visão varia amplamente, dependendo da fase da doença. Alguns sintomas comuns de retinopatia diabética são visão turva (frequentemente associada aos níveis de açúcar no sangue), flutuadores e *flashes*, e perda súbita da visão.

Em uma forma de incorporação, o indivíduo ao qual é destinado o tratamento pelos métodos desta invenção, é um indivíduo com intolerância à glicose. Intolerância à glicose é um estado pré-diabético, em que a glicose no sangue é mais alta do que o normal, mas não alta o bastante para garantir o diagnóstico de diabetes.

Em uma forma de incorporação, o indivíduo ao qual é destinado o tratamento pelos métodos desta invenção, é um indivíduo com hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia é um sinal de um problema subjacente que faz o pâncreas secretar quantidades excessivas de insulina. A causa mais comum de hiperinsulinemia é resistência à insulina, uma condição na qual o corpo é resistente aos efeitos da insulina e o pâncreas tenta compensar, produzindo mais insulina. A hiperinsulinemia está associada à diabetes Tipo II.

Em uma forma de incorporação, o indivíduo ao qual é dirigido o tratamento pelos métodos desta invenção, é o indivíduo com resistência à insulina. Resistência à insulina é uma condição na qual as quantidades normais de insulina são inadequadas para que as células adiposas, musculares e hepáticas respondam normalmente à insulina. A resistência à insulina em células adiposas resulta na hidrólise dos triglicérides

armazenados, o que eleva os ácidos graxos livres no plasma sanguíneo. A resistência à insulina nos músculos reduz a liberação de glicose, uma vez que a resistência à insulina no fígado reduz o armazenamento de glicose, com ambos os efeitos servindo para elevar a glicose no sangue. Altos níveis de insulina e de glicose no plasma devido à resistência à insulina frequentemente conduzem à síndrome metabólica e diabetes Tipo II.

A diabetes e a obesidade do fígado estão normalmente associadas a níveis elevados de ácidos graxos livres (AGLs), o que promove acúmulo lipídico e resistência à insulina em tecidos-alvo, isto é, ação reduzida de insulina principalmente nos músculos esqueléticos e fígado. Um papel proeminente da insulina é reduzir a liberação de glicose pelo fígado. Os AGLs estimulam a gluconeogênese hepática, o que por si só não leva a um aumento da liberação da glicose hepática, enquanto ocorre uma diminuição da glicogenólise hepática, um processo compensatório chamado de "auto-regulação" hepática. Os AGLs estimulam a secreção de insulina e a insulina bloqueia a glicogenólise, em parte por inibir a secreção de glucagon, um indutor de glicogenólise. Porém, níveis elevados de AGLs por um longo período levam à resistência de insulina hepática, e assim a um desequilíbrio da auto-regulação hepática, resultando em produção de glicose hepática aumentada e desenvolvimento de diabetes Tipo II. O fígado gorduroso e a resistência à insulina hepática são a força motriz principal por trás da hiperglicemia e diabetes Tipo II.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê métodos que inibem (melhoram) o fígado gorduroso, resultando na inibição (melhoria) da resistência à insulina no fígado, solucionando assim o problema básico da diabetes Tipo II.

Em outra forma de incorporação, a diabetes é diabetes tipo I. Em outra forma de incorporação, a diabetes é diabetes tipo II.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para suprimir, tratar, inibir ou reduzir a incidência de diabetes em um indivíduo humano, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da fórmula I ou seu

isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar um indivíduo humano tendo intolerância à glicose, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo o composto da fórmula I ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar hiperinsulinemia em um indivíduo humano, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da fórmula I ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar resistência à insulina em um indivíduo humano, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo o composto da fórmula I ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar nefropatia diabética em um indivíduo humano, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto modulador seletivo de receptor de androgênio da fórmula (I) ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar neuropatia diabética em um indivíduo humano, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo o composto da fórmula (I) ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar retinopatia diabética em um indivíduo humano, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da fórmula (I) ou seu isômero, sal farmaceuticamente

aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar condições de fígado gorduroso em um indivíduo humano, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto modulador seletivo de receptor de androgênio da fórmula (I) ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

Em uma forma de incorporação, esta invenção provê um método para tratar uma doença vascular em um indivíduo humano, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da fórmula (I) ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, ou qualquer combinação relacionada.

Em uma forma de incorporação esta invenção provê um método para: a) tratar, prevenir, suprimir, inibir arterosclerose; b) tratar, prevenir, suprimir, inibir danos ao fígado devido à deposição de gordura, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um composto conforme aqui descrito e/ou seu análogo, derivado, isômero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido, pró-droga, polimorfo, cristal, ou qualquer combinação relacionada, ou uma composição compreendendo o mesmo, em uma quantidade eficaz para tratar, prevenir ou inibir arterosclerose e danos ao fígado devido à deposição de gordura.

Em uma forma de incorporação, o composto como aqui descrito é útil para: a) tratar, prevenir, suprimir, inibir, ou reduzir artero-esclerose; b) tratar, prevenir, suprimir e inibir danos ao fígado devido à deposição de gordura.

Em uma forma de incorporação, arterosclerose refere-se a uma doença lenta, complexa, que pode começar com danos à camada mais interna das artérias. Em outra forma de incorporação, as causas de danos à parede arterial podem incluir: a) níveis elevados de colesterol no sangue; b) pressão alta; c) fumo de tabaco; d) diabetes. Em outra forma de incorporação, a condição é tratável em um fumante, apesar do fato que o fumo de

tabaco pode piorar grandemente a arterosclerose e acelerar seu crescimento nas artérias coronárias, na aorta e nas artérias das pernas. Semelhantemente, em outra forma de incorporação, os métodos desta invenção podem ser úteis no tratamento de indivíduos com um histórico familiar de doenças cardiovasculares prematuras tendo um risco aumentado de artero-esclerose.

Em uma forma de incorporação, os danos ao fígado devido à deposição de gordura referem-se à formação de gordura nas células do fígado, formando um fígado gorduroso que pode estar associado ao, ou pode conduzir à inflamação do fígado. Isto pode causar cicatrização e enrijecimento do fígado. Quando a cicatrização se torna extensa, ela é chamada de cirrose.

Em outra forma de incorporação, a gordura se acumula no fígado como na obesidade. Em outra forma de incorporação, o fígado gorduroso também está associado à diabetes mellitus, alto nível de triglicérides no sangue, e uso excessivo de álcool. Em outra forma de incorporação, o fígado gorduroso pode ocorrer com certas doenças tais como: tuberculose e desnutrição, cirurgia de "ponte" (bypass) intestinal para obesidade, excesso de vitamina A no corpo, ou o uso de certas drogas tais como: ácido valpróico (nomes comerciais: Depaqueno/Depakote) e corticosteróides (cortisona, prednisona). Às vezes o fígado gorduroso ocorre como uma complicação da gravidez.

Em uma forma de incorporação, indivíduos com doenças renais, em particular indivíduos masculinos com doença renal em fase terminal (DRFT), sofrem de hipogonadismo, com alguns apresentando, concomitantemente, moderada a severa desnutrição de proteico-energética (PEM), o que implica doses mais altas de EPO, QV mais baixa, e mortalidade mais alta. Muitos têm outros sintomas associados ao hipogonadismo, incluindo fadiga, falta de apetite, fraqueza muscular, etc. Em algumas formas de incorporação, os métodos de tratamento desta invenção são úteis no tratamento de sintomas associados ao hipogonadismo, provocados no indivíduo por doença ou distúrbio renal.

Hipertensão é outro fator de co-morbidade para doença renal. Em algumas formas de incorporação, o tratamento de doença renal, de acordo com a presente invenção, pode compreender

um tratamento concomitante com um composto desta invenção e um agente capaz de tratar hipertensão.

As condições dependentes de androgênio que podem ser tratadas com os compostos e/ou combinações aqui descritos, compreendendo os métodos da presente invenção, incluem as condições que estão associadas ao envelhecimento. Em uma forma de incorporação, o composto conforme aqui descrito é útil para: a) declínio funcional relacionado com a idade (DFRI); b) reversão ou prevenção de DFRI; c) reversão ou prevenção de DFRI em idosos; d) reversão ou prevenção de sarcopenia ou osteopenia induzidas por DFRI; e) andropausa, sintomas vasomotores da andropausa; f) ginecomastia da andropausa, força/função muscular; ~~g) força/função~~ dos ossos; h) irritação; i) astenia; j) síndrome de fadiga crônica; k) prejuízos da cognição; e/ou l) melhora da função cognitiva.

Em uma forma de incorporação, o composto como aqui descrito é útil no tratamento de inflamação e distúrbios relacionados, tais como: a) prevenção, tratamento, ou reversão de artrite; b) prevenção, tratamento, ou reversão de uma condição artrítica, tal como a doença de Behcet (vasculite auto-imune), bursite, doença de deposição de cristais de di-hidrato de pirofosfato de cálcio (ou pseudo-gota) (DPF), síndrome de túnel carpal, distúrbios de tecido conjuntivo, doença de Crohn, síndrome de Ehlers-Danlos (SED), fibromialgia, gota, artrites infecciosas, doenças inflamatórias do intestino (DII), artrite juvenil, lupus eritematoso sistêmico (LES), doença de Lyme, síndrome de Marfan, miosite, osteo-artrite, poli-arterite nodosa, polimialgia reumática, psoríase, artrite psoriática, fenômeno de Raynaud, síndrome de distrofia simpática reflexa, síndrome de Reiter, artrite reumática, escleroderma, síndrome de Sjogrens, tendinite ou colite ulcerativa; c) prevenir, tratar, ou reverter uma doença auto-imune.

Em uma forma de incorporação, o composto como aqui descrito é útil na prevenção de efeitos iatrogênicos, compreendendo síndrome de fadiga aguda (pós-cirúrgica) ou efeitos colaterais induzidos por terapia de privação de androgênio (TPA), tais como: massa muscular reduzida, força muscular reduzida,

fraqueza, hipogonadismo, osteoporose, osteopenia, DMO diminuída e/ou massa dos ossos diminuída.

Em uma forma de incorporação, os compostos e/ou composições e/ou seus métodos de uso são para o tratamento de indivíduos humanos, em que, em uma forma de incorporação, o indivíduo é masculino, ou em outra forma de incorporação, o indivíduo é feminino.

Em uma forma de incorporação, os métodos da presente invenção incluem administrar um composto desta invenção como um ingrediente ativo exclusivo. Porém, também englobados dentro do escopo da presente invenção, estão os métodos para uso na diabetes e distúrbios relacionados, terapia de hormônios, olho seco, obesidade, tratamento de câncer de próstata, retardamento da progressão de câncer de próstata, para prevenir e/ou tratar o retorno de câncer de próstata, contracepção masculina, tratamento de osteoporose, tratamento de condições associadas à DAEF e para prevenção e/ou tratamento de perda muscular crônica, que compreendem a administração dos compostos em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. Estes agentes incluem, mas não são limitados a: análogos de HLHL (hormônio liberador de hormônio luteinizante), anti-androgênicos reversíveis, anti-estrogênio, drogas anticâncer, inibidores de 5-alfa reductase, inibidores de aromatase, progestinas, agentes agindo através de outros receptores de hormônios nucleares, moduladores seletivos de receptores de estrogênio (MSRE), progesterona, inibidores de PDE5, apomorfina, bisfosfonato, e um ou mais MSRA's adicionais.

Assim, em uma forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto desta invenção em combinação com drogas para diabetes, tais como troglitazona, rosiglitazona, e pioglitazona. Em outra forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com um análogo de HLHL. Em outra forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com um anti-androgênio reversível. Em outra forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com um anti-estrogênio. Em outra forma de incorporação,

os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com uma droga anticâncer. Em outra forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com um inibidor de 5-alfa reductase. Em outra forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com um inibidor de aromatase. Em outra forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com uma progestina. Em outra forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com um agente agindo através de outros receptores de hormônios nucleares. ~~Em outra forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com moduladores seletivos de receptores de estrogênio (MSRE).~~ Em outra forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com uma progesterona. Em outra forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com um estrogênio. Em outra forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com um inibidor de PDE5. Em outra forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com apomorfina. Em outra forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com um bisfosfonato. Em outra forma de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem administrar o composto em combinação com um ou mais MSRA's adicionais. Em algumas formas de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem preparações combinadas compreendendo o composto e um agente conforme acima descrito. Em algumas formas de incorporação, as preparações combinadas podem ser variadas, por exemplo, para atender as necessidades de uma subpopulação de pacientes a serem tratados, ou as necessidades diferenciadas de um único paciente decorrentes de uma determinada doença, da severidade da doença, da idade, do sexo, ou do peso corporal, como pode ser prontamente determinado por um especialista. Em algumas formas de incorporação, os métodos da presente invenção compreendem métodos

terapêuticos personalizados que tratam as necessidades de um único paciente. Em uma forma de incorporação, as diferentes necessidades podem ser devido a uma determinada doença, à severidade da doença, ao estado médico geral de um paciente, ou à idade do paciente. Em

5 algumas formas de incorporação, o método terapêutico personalizado é a aplicação de dados genômicos para melhor direcionar as intervenções médicas. Os métodos terapêuticos personalizados, em algumas formas de incorporação, servem de ferramentas na descoberta e na experimentação clínica de novos produtos da

10 presente invenção. Em uma forma de incorporação, os métodos terapêuticos personalizados envolvem a aplicação de ferramentas de diagnóstico clinicamente úteis, ~~que podem ajudar a determinar a~~ predisposição de um paciente a uma doença ou a condição particular. Em algumas formas de incorporação, o método

15 terapêutico personalizado é uma abordagem abrangente, que utiliza a análise molecular, tanto de pacientes, como de indivíduos saudáveis, para guiar as decisões ao longo de todas as fases da descoberta e desenvolvimento de fármacos e de diagnósticos; e aplicar este conhecimento na prática clínica para proporcionar, de

20 maneira eficiente, cuidados médicos mais de qualidade e mais acurados por meio da melhoria dos métodos de prevenção, de diagnóstico, de tratamento e de monitoramento.

Em algumas formas de incorporação, o composto da fórmula (I) pode ser administrado em uma quantidade eficaz para

25 regular a fertilidade durante o ciclo reprodutivo feminino de um animal ou humano, ou em algumas formas de incorporação, para controlar irregularidades no ciclo menstrual humano, ou sincronizar ou suprimir os períodos férteis de animais comerciais (por exemplo, peixes, vacas, ovelhas, porcos, cabras, ou

30 galinhas), animais de laboratório (por exemplo, macacos, chimpanzés, ratos, ratos, ou porcos da guiné), ou animais domésticos (cachorros, gatos, furões, pássaros, coelhos, ou cavalos). Em algumas formas de incorporação, o composto da fórmula (I) pode ser administrado em uma quantidade eficaz para diminuir o

35 fluxo menstrual, sendo assim útil no tratamento ou prevenção de anemia e dismenorréia. Em algumas formas de incorporação, a combinação de fórmula (I) pode ser administrada em uma quantidade

eficaz para a prevenção ou tratamento de síndrome pré-menstrual, endometriose, leiomioma (fibróide uterina), e/ou cistos ovarianos. Além disso, em um indivíduo que tem ou teve previamente uma doença inflamatória pélvica, na qual escoriações das tubas de Falópio
5 podem ter ocorrido, o composto da fórmula (I) pode ser usado para minorar a chance de ocorrer uma gravidez tubária.

Em algumas formas de incorporação, o composto da fórmula (I) pode ser administrado em uma quantidade eficaz para prevenir gravidez. Tal administração, em algumas formas de
10 incorporação, pode ser antes da ovulação ou antes do coito, ou depois da ovulação ou depois do coito. Em algumas formas de incorporação, tal administração inibe a implantação de um embrião no indivíduo, ou em algumas formas de incorporação, inibe a ovulação no indivíduo.

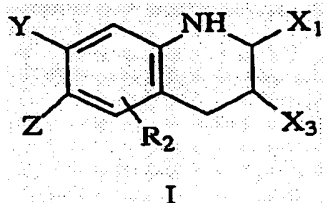
15 Em algumas formas de incorporação, o composto da fórmula (I) pode ser administrado em uma quantidade eficaz para induzir maturação cervical em uma fêmea. A maturação cervical pode ser preparatória ao trabalho de parto, ou preparatória para a dilatação e curetagem. Em outra forma de incorporação, tal
20 administração é executada para induzir a expulsão de um embrião ou feto para fora do organismo do indivíduo.

Entende-se que qualquer uso de quaisquer dos compostos conforme aqui descritos destina-se ao tratamento de qualquer doença, distúrbio ou condição como aqui descrito, e
25 representa uma forma de incorporação desta invenção.

Embora algumas características da invenção tenham sido aqui ilustradas e descritas, muitas modificações, substituições, variações, e equivalências agora ocorrerão aos especialistas. Entende-se, pois, que as reivindicações anexas
30 abrangem todas essas modificações e variações incluem-se dentro do verdadeiro espírito da invenção.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

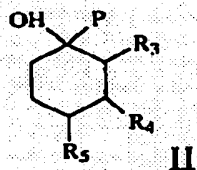
1. "MODULADORES SELETIVOS DE RECEPTORES DE ANDROGÊNIO, SEUS ANÁLOGOS E DERIVADOS, E SEUS USOS", caracterizados pelo fato de compreenderem um composto representado pela estrutura da fórmula I:



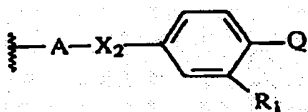
em que:

X_1 é $C(O)R$, X_3 é H, ou X_1 e X_3 junto com o anel de piperidina ao qual eles estão ligados formam um anel de 6 membros representado pela fórmula II:

R é NH_2 , OH ou CH_3 ;



P é H ou



X_2 é O, S, SO, $S(O)[=CHCH_2N(CH_3)_2]$, SO_2 , NH, NR, NO, alquilenos C_{1-4} , $C(OH)[CH_2CH_2N(CH_3)_2]$, $C(=CHCH_2N(CH_3)_2)$, PO(alquila C_{1-4}), $N[CH_2CH_2N(CH_3)_2]$, $NO[CH_2CH_2N(CH_3)]$;

R_1 é H, halida;

A é $(CH_2)_n$; n é 0 ou 3;

R_3 é H, OH ou =O;

R_4 é H, oxo (=O), ou Q; R_5 é H; ou

R_5 e R_4 são H, e os carbonos aos quais eles estão ligados são conectados por uma ligação dupla;

Y e R_2 são independentemente H, alquila C_{1-4} , CF_3 , CN ou halida;

Z é H, CN, NO_2 ou halida; e

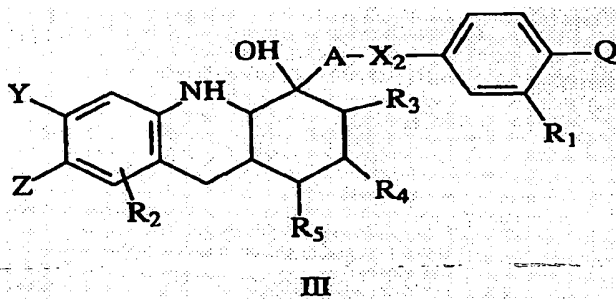
Q é H, CN, NO_2 , halida, $C(O)CH_2NH_2$, $C(O)NH$ (alquila C_{1-4}), $C(O)N$ (alquila $C_{1-4})_2$, $C(O)NH_2$, NH (alquila C_{1-4}), $NHC(O)NH_2$, $NHCO$ (alquila C_{1-4}) ou $NHSO_2$ (alquila C_{1-4});

em que:

se X_1 é COOH então R_2 não é uma halida; ou

se X_1 for COOH, então Z, Y e R_2 não são H.

2. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a
5 reivindicação 1, caracterizados pelo fato do composto ser
representado pela estrutura da fórmula III:



em que:

X_2 é O, S, SO, $S(O)[=CHCH_2N(CH_3)_2]$, SO_2 , NH, NR,
NO, alquilenos C_{1-4} , $C(OH)[CH_2CH_2N(CH_3)_2]$, $C(=CHCH_2N(CH_3)_2)$, PO(alquila
10 C_{1-4}), $N[CH_2CH_2N(CH_3)_2]$, $NO[CH_2CH_2N(CH_3)_2]$;

R é NH_2 , OH, CH_3 ;

R_1 é H, halida;

A é $(CH_2)_n$; n é 0 ou 1;

R_3 é H, OH ou =O;

15 R_4 é H, oxo (=O), ou Q; R_5 é H; ou

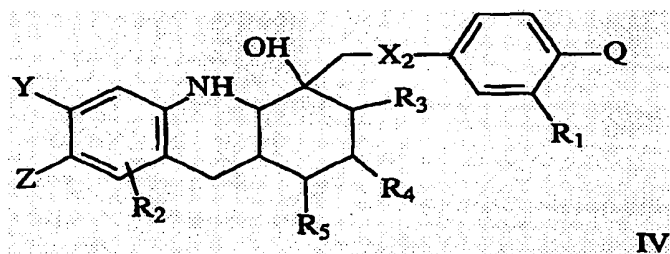
R_5 e R_4 são H, e os carbonos aos quais eles estão
ligados são conectados por uma ligação dupla;

Y e R_2 são independentemente H, alquila C_{1-4} , CF_3 ,
CN ou halida;

20 Z é H, CN, NO_2 ou halida; e

Q é H, CN, NO_2 , halida, $C(O)CH_2NH_2$, $C(O)NH$ (alquila
 C_{1-4}), $C(O)N$ (alquila C_{1-4}) $_2$, $C(O)NH_2$, NH (alquila C_{1-4}), $NHC(O)NH_2$,
 $NHCO$ (alquila C_{1-4}) ou $NHSO_2$ (alquila C_{1-4}).

3. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a
25 reivindicação 2, caracterizados pelo fato do composto ser
representado pela estrutura da fórmula IV:



em que:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z , Y , Q e X_2 são conforme descrito acima para a fórmula III.

4. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 3, caracterizados pelo fato de que R_3 é OH.

5. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 3, caracterizados pelo fato de que X_2 é O.

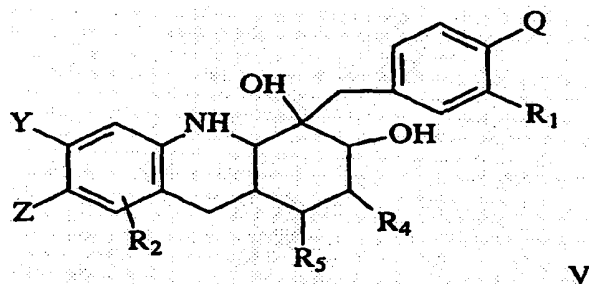
6. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 3, caracterizados pelo fato de que Z é CN.

7. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 3, caracterizados pelo fato de que Y é CF_3 .

8. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 3, caracterizados pelo fato de que Q é CN.

9. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 3, caracterizados pelo fato de que Z é CN, Y é CF_3 , R_3 é OH, R_1 , R_2 , R_4 e R_5 são H, X_2 é O, e Q é CN.

10. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato do composto ser representado pela estrutura da fórmula V:



em que:

R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , Z , Y , Q , são conforme descrito acima para a fórmula III.

11. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 10, caracterizados pelo fato de que R_4 e R_5 são H.

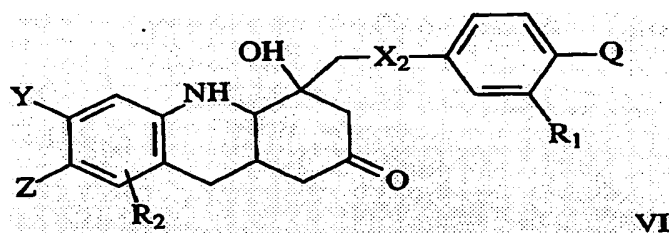
12. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 10, caracterizados pelo fato de que Z é CN.

13. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 10, caracterizados pelo fato de que Y é CF₃.

14. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 10, caracterizados pelo fato de que Q é CN.

15. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 10, caracterizados pelo fato de que R₁, R₂, R₄ e R₅ são H, Z é CN, Y é CF₃, e Q é CN.

16. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato do composto ser representado pela estrutura da VI:



em que:

R₁, R₂, Z, Y, Q e X₂ são conforme descrito acima para a fórmula III.

17. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 16, caracterizados pelo fato de que X₂ é O.

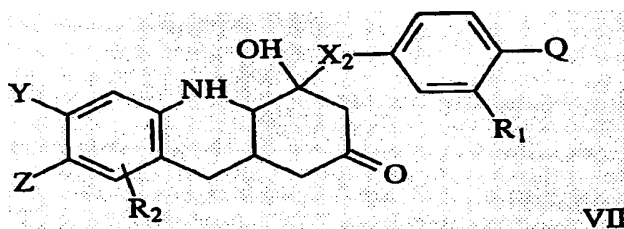
18. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 16, caracterizados pelo fato de que Z é CN.

19. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 16, caracterizados pelo fato de que Y é CF₃.

20. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 16, caracterizados pelo fato de que Q é CN.

21. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 16, caracterizados pelo fato de que Z é CN, R₁ é H, R₂ é H, Y é CF₃, X₂ é O e Q é CN.

22. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato do composto ser representado pela estrutura da fórmula VII:



em que:

R_1 , R_2 , Z , Y , Q e X_2 são conforme descrito acima para a fórmula III.

23. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 22, caracterizados pelo fato de que X_2 é O.

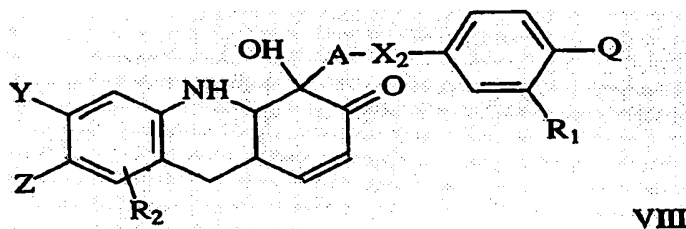
24. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 22, caracterizados pelo fato de que ~~Z~~ é CN.

25. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 22, caracterizados pelo fato de que Y é CF_3 .

26. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 22, caracterizados pelo fato de que Q é CN.

27. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 22, caracterizados pelo fato de que Z é CN, Y é CF_3 , que R_1 é H, R_2 é H, X_2 é O e Q é CN.

28. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato do composto ser representado pela estrutura da fórmula VIII:



em que:

R_1 , R_2 , R_3 , Z , Y , Q , A e X_2 são conforme descrito acima para a fórmula III.

29. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 28, caracterizados pelo fato de que A é CH_2 .

30. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 28, caracterizados pelo fato de que X_2 é O.

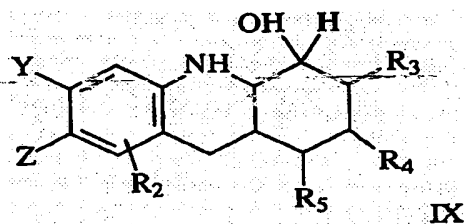
31. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 28, caracterizados pelo fato de que Z é CN.

32. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 28, caracterizados pelo fato de que Y é CF₃.

33. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 28, caracterizados pelo fato de que Q é CN.

34. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 28, caracterizados pelo fato de que Z é CN, Y é CF₃, R₁ e R₂ são H, X₂ é O e Q é CN.

35. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato do composto ser representado pela estrutura da fórmula IX:



em que:

R₃ é H, OH ou =O;

R₄ é H, =O (oxo), CN, NO₂, halida, C(O)CH₂NH₂, C(O)NH(alquila C₁₋₄), C(O)N(alquila C₁₋₄)₂, C(O)NH₂, NH(alquila C₁₋₄), NHC(O)NH₂, NHCO(alquila C₁₋₄) ou NHCO₂(alquila C₁₋₄);

R₅ é H; ou

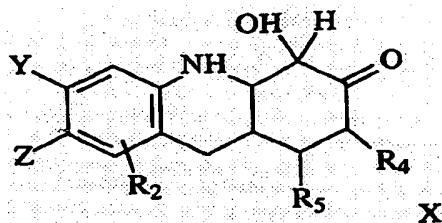
R₅ e R₄ são H, e os carbonos aos quais eles estão ligados são conectados por uma ligação dupla;

R é NH₂, OH, CH₃;

Y e R₂ são independentemente H, alquila C₁₋₄, CF₃, CN ou halida; e

Z é H, CN, NO₂ ou halida.

36. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 35, caracterizados pelo fato do composto ser representado pela estrutura da fórmula X:



em que:

R_2 , R_4 , R_5 , Z e Y , são conforme descrito acima para a fórmula IX.

37. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 36, caracterizados pelo fato de que R_5 é H, e R_4 é H ou NH(alquila C_{1-4}).

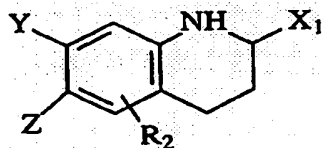
38. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 36, caracterizados pelo fato de que R_2 , R_4 e R_5 são H.

39. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 36, caracterizados pelo fato de que Z é CN.

40. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 36, caracterizados pelo fato de que Y é CF_3 .

41. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 36, caracterizados pelo fato de que Z é CN e Y é CF_3 .

42. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato da dita estrutura ser representada pela estrutura da fórmula XI:



XI

em que:

Y , Z , R_2 e X_1 são conforme descrito acima para a estrutura IX

em que:

se X_1 é COOH então R_2 não é uma halida; ou

se X_1 for COOH, então Z , Y e R_2 não são H.

43. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 42, caracterizados pelo fato de que Z é CN.

44. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 42, caracterizados pelo fato de que Y é CF_3 .

45. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 42, caracterizados pelo fato de que R_2 é H, Z é CN e Y é CF_3 .

46. "MODULADORES SELETIVOS", de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem uma

composição farmacêutica compreendendo o composto da reivindicação 1, e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada; e um carreador ou diluente adequado.

5 47. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz do composto da reivindicação 1, e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-
10 óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada; e um carreador, diluente ou sal farmaceuticamente aceitável.

 48. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método de contracepção em um indivíduo masculino, compreendendo a
15 etapa de administrar ao dito indivíduo o composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para suprimir a produção de
 esperma no dito indivíduo, efetuando assim a contracepção no dito
20 indivíduo.

 49. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método de terapia de hormônios, compreendendo a etapa de
 estabelecer um contato entre um receptor de androgênio de um
25 indivíduo com o composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para efetuar uma mudança em uma condição dependente de androgênio.

30 50. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar um indivíduo sofrendo de câncer de próstata, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo o composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente
35 aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para tratar câncer de próstata no dito indivíduo.

51. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para retardar a progressão de câncer de próstata em um indivíduo sofrendo de câncer de próstata, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo o composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para retardar a progressão de câncer de próstata no dito indivíduo.

52. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método ~~para tratar um distúrbio relacionado aos ossos~~ em um indivíduo, ou para aumentar a massa dos ossos em um indivíduo, ou para promover a formação dos ossos em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo o composto da reivindicação 1 ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, hidrato, N-óxido ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para tratar o dito distúrbio relacionado aos ossos.

53. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 52, caracterizados pelo fato de que o dito indivíduo sofre de osteoporose, osteopenia, reabsorção aumentada dos ossos, fratura dos ossos, fragilidade dos ossos, perda de densidade mineral dos ossos (DMO), ou qualquer combinação relacionada.

54. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 52, caracterizados pelo fato de que o dito método aumenta a força dos ossos do dito indivíduo.

55. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 52, caracterizados pelo fato de que o dito composto estimula ou aumenta a osteoblastogênese.

56. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 52, caracterizados pelo fato de que o dito composto inibe a proliferação de osteoclasto.

57. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, reduzir a incidência de, retardar a progressão de, reduzir a severidade de, ou aliviar os sintomas associados a,

um distúrbio de perda muscular em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo o composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, hidrato, N-óxido ou qualquer combinação relacionada, em uma quantidade eficaz para tratar o dito distúrbio de perda muscular no dito indivíduo.

58. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 57, caracterizados pelo fato de que o dito distúrbio de perda muscular é devido a uma patologia, doença, enfermidade ou condição.

59. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 58, caracterizados pelo fato de que a dita patologia, doença, enfermidade ou condição é neurológica, infecciosa, crônica ou genética.

60. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 58, caracterizados pelo fato de que a dita patologia, doença, enfermidade ou condição é uma distrofia muscular, uma atrofia muscular, atrofia muscular espinhal-bulbar ligada ao cromossomo X (*SBMA - X-linked spinal-bulbar muscular atrophy*), uma cachexia, desnutrição, lepra, diabetes, doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer, insuficiência renal em fase terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, infecção por HIV, SIDA (AIDS), ou cardiomiopatia.

61. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 57, caracterizados pelo fato de que o dito distúrbio de perda muscular é um distúrbio de perda muscular associado à idade; um distúrbio de perda muscular associado à perda de condicionamento por desuso; ou o distúrbio de perda muscular é devido a dor crônica da parte inferior das costas; queimaduras; dano ou lesão do sistema nervoso central (SNC); dano ou lesão dos nervos periféricos; dano ou lesão da medula espinhal; dano ou lesão químicos; ou alcoolismo.

62. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de diabetes em um indivíduo humano, incluindo a etapa de administrar ao dito

indivíduo um composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

5 63. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de intolerância à glicose em um indivíduo humano, incluindo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da reivindicação 1
10 e/ou seu isômero, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

15 64. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de hiperinsulinemia em um indivíduo humano, incluindo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmacêuticamente aceitável, produto
20 farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

25 65. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de resistência à insulina em um indivíduo humano, incluindo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmacêuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação
30 relacionada.

35 66. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de doenças associadas a diabetes, incluindo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal

farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

67. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de condições de fígado gorduroso em um indivíduo humano, incluindo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

68. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de, doenças cardiovasculares em um indivíduo humano, incluindo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

69. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de cachexia em um indivíduo, incluindo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

70. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 69, caracterizados pelo fato de que a dita cachexia é devida a câncer do pulmão, linfoma não-Hodgkin ou câncer colorretal.

71. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 70, caracterizados pelo fato de que o dito câncer do pulmão é câncer do pulmão de células não-pequenas.

72. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um

método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de doenças renais crônicas (DRC) em um indivíduo, incluindo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

73. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de uma doença renal em fase terminal (DRFT) em um indivíduo, incluindo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

74. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de hipogonadismo em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

75. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de sarcopenia em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

76. **"MODULADORES SELETIVOS"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de compreenderem um método para tratar, reduzir a severidade de, reduzir a incidência de, retardar o princípio de, ou reduzir a patogênese de debilidade

em um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar ao dito indivíduo um composto da reivindicação 1 e/ou seu isômero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, cristal, N-óxido, hidrato ou qualquer combinação relacionada.

R E S U M O

"MODULADORES SELETIVOS DE RECEPTORES DE ANDROGÊNIO, SEUS ANÁLOGOS E DERIVADOS, E SEUS USOS"

5 Esta invenção provê compostos para ligação com receptores de hormônios nucleares, composições compreendendo os mesmos, e seus métodos de usos no tratamento de uma variedade de doenças ou condições em um indivíduo, incluindo, *inter-alia*, câncer de próstata e/ou doenças ou distúrbios dos ossos e músculos.