

(11) Número de Publicação: **PT 1480634 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/277 (2011.01) **A61P 13/08 (2011.01)**
A61P 5/26 (2011.01) **A61K 31/32 (2011.01)**
A61K 31/165 (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.02.06**

(30) Prioridade(s): **2002.02.07 US 354300 P**
2002.03.11 US 362997 P

(43) Data de publicação do pedido: **2004.12.01**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.08.03**
195/2011

(73) Titular(es):

UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH FOUNDATION
211 CONFERENCE CENTER BUILDING 600 HENLEY STREET KNOXVILLE, TN 37996 US

(72) Inventor(es):

MITCHELL S. STEINER US
KAREN A. VEVERKA US
DUANE D. MILLER US
JAMES T. DALTON US
KIWON CHUNG US

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **MODULADORES SELECTIVOS DO RECEPTOR DO ANDROGÉNIO (SARMS) PARA O TRATAMENTO DA HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DIZ RESPEITO A UM MÉTODO DE TRATAMENTO, PREVENÇÃO, SUPRESSÃO, INIBIÇÃO OU REDUÇÃO DA INCIDÊNCIA DA HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA NUM INDIVÍDUO DO SEXO MASCULINO, ATRAVÉS DA ADMINISTRAÇÃO DE UM MODULADOR SELECTIVO DO RECEPTOR DO ANDROGÉNIO (SARM) E/OU SEUS ANÁLOGOS, DERIVADOS, ISÓMERO, METABOLITO, SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, PRODUTO FARMACÊUTICO, HIDRATO, N-ÓXIDO OU QUALQUER COMBINAÇÃO DOS MESMOS DE ACORDO COM O DESCrito. A PRESENTE INVENÇÃO TAMBÉM PROPORCIONA UM MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM INDIVÍDUO QUE SOFRA DE ALOPÉCIA, QUE INCLUI O PASSO DE ADMINISTRAR AO INDIVÍDUO UMA DOSE EFICAZ DE UM INIBIDOR TIPO I E/OU TIPO II DA ENZIMA 5-A REDUTASE, EM QUE O REFERIDO INIBIDOR É UM MODULADOR SELECTIVO DO RECEPTOR DO ANDROGÉNIO (SARM) E/OU SEUS ANÁLOGOS, DERIVADOS, ISÓMERO, METABOLITO, SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, PRODUTO FARMACÊUTICO, HIDRATO, N-ÓXIDO OU QUALQUER COMBINAÇÃO DOS MESMOS DE ACORDO COM O DESCrito. A PRESENTE INVENÇÃO TAMBÉM PROPORCIONA UM MÉTODO DE INIBIÇÃO DE UMA ENZIMA 5-Α-REDUTASE TIPO I E/OU TIPO II, QUE INCLUI O PASSO DE COLOCAR A ENZIMA EM CONTACTO COM UMA DOSE INIBIDORA DA 5-Α-REDUTASE DE UM MODULADOR SELECTIVO DO RECEPTOR DO ANDROGÉNIO (SARM) E/OU SEUS ANÁLOGOS, DERIVADOS, ISÓMERO, METABOLITO, SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, PRODUTO FARMACÊUTICO, HIDRATO, N-ÓXIDO OU QUALQUER COMBINAÇÃO DOS MESMOS DE ACORDO COM O DESCrito.

RESUMO

**"Moduladores selectivos do receptor do androgénio (SARMs)
para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata"**

A presente invenção diz respeito a um método de tratamento, prevenção, supressão, inibição ou redução da incidência da hiperplasia benigna da próstata num indivíduo do sexo masculino, através da administração de um modulador selectivo do receptor do androgénio (SARM) e/ou seus análogos, derivados, isómero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido ou qualquer combinação dos mesmos de acordo com o descrito. A presente invenção também proporciona um método de tratamento de um indivíduo que sofra de alopecia, que inclui o passo de administrar ao indivíduo uma dose eficaz de um inibidor tipo I e/ou tipo II da enzima 5-a redutase, em que o referido inibidor é um modulador selectivo do receptor do androgénio (SARM) e/ou seus análogos, derivados, isómero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido ou qualquer combinação dos mesmos de acordo com o descrito. A presente invenção também proporciona um método de inibição de uma enzima 5 α -redutase tipo I e/ou tipo II, que inclui o passo de colocar a enzima em contacto com uma dose inibidora da 5 α -redutase de um modulador selectivo do receptor do androgénio (SARM) e/ou seus análogos, derivados, isómero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido ou qualquer combinação dos mesmos de acordo com o descrito.

DESCRIÇÃO

"Moduladores selectivos do receptor do androgénio (SARMs) para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção descreve um método e/ou tratamento da hiperplasia benigna da próstata (HBP). Mais especificamente, descreve um método de tratamento, prevenção, supressão, inibição ou redução da hiperplasia benigna da próstata num indivíduo do sexo masculino que sofra de hiperplasia benigna da próstata, método esse que inclui a administração ao referido indivíduo de um modulador selectivo do receptor do androgénio e/ou seus análogos, derivados, isómero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido ou quaisquer combinações dos mesmos. A presente invenção é definida pelas suas reivindicações. Os conteúdos não incluídos no âmbito das reivindicações não fazem parte da presente invenção.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) consiste na dilatação benigna da glândula prostática. A HBP é a anomalia proliferativa não-maligna mais comum, podendo ser encontrada em qualquer órgão interno e sendo a principal causa de morbidade nos adultos do sexo masculino. O desenvolvimento inicial da HBP começa por volta dos 30 a 40 anos de idade e a prevalência é de aproximadamente 10%

nessa faixa etária. Com o avançar da idade, a prevalência da HBP aumenta progressivamente. A HBP ocorre em cerca de 75% dos homens com mais de 50 anos de idade, atingindo uma prevalência de 88% nos homens com 90 ou mais anos de idade. Prevê-se que o envelhecimento geral da população dos Estados Unidos da América, a par com o aumento da esperança média de vida, contribua para o crescimento contínuo do número de pacientes com HBP.

A HBP frequentemente resulta num aperto gradual da porção da uretra que atravessa a próstata (uretra prostática). Este aperto faz com que os pacientes sintam uma vontade frequente de urinar devido ao esvaziamento incompleto da bexiga e uma sensação de ardor ou conforto ao urinarem. A obstrução do fluxo urinário também pode levar a uma falha total de controlo sobre a urina, incluindo dificuldade em iniciar o urinar quando desejado, bem como dificuldade em reter a urina devido à obstrução da saída da bexiga, e uma incontrolável continência urinária devido à urina residual, um problema conhecido por incontinência urinária por regurgitação.

A HBP possui dois componentes. O primeiro componente é provocado pela dilatação da glândula prostática, que pode resultar na compressão da uretra e na obstrução do fluxo de urina vindo da bexiga. O segundo componente é provocado pelo aumento do tônus do músculo liso da bexiga e da própria próstata, o que interfere com o esvaziamento da bexiga e é regulado pelos receptores α -adrenérgicos (α -Ars).

Os androgénios testosterona e dihidrotestosterona (DHT) são factores que contribuem para a produção da HBP na próstata. A testosterona é convertida pela 5-alfa-redutase

(5 α -redutase) em DHT, que é cerca de cinco vezes mais potente do que a testosterona devido à maior afinidade de ligação ao receptor androgénio. A DHT liga-se aos receptores citoplasmáticos na próstata, onde dá início à síntese de RNA e DNA. Esta acção, por sua vez, induz a síntese de proteínas e um crescimento anómalo da próstata. Existem duas isoformas da 5 α -redutase nos mamíferos, em particular nos seres humanos. A isoenzima tipo II é altamente expressa no fígado e pele, possui uma baixa afinidade pela testosterona e comporta-se como um reagente catabólico. Por outro lado, a isoenzima tipo II é essencialmente expressa em tecidos-alvo de androgénio, apresenta uma maior afinidade pela testosterona e amplifica os efeitos androgénicos da testosterona, convertendo-a em DHT.

A privação de androgénio pode reduzir os sintomas obstrutivos da HBP. Além disso, as evidências clínicas mais recentes indicam que a inibição da 5 α -redutase reverte os sintomas da HBP em indivíduos do sexo masculino (Strauch, G. et al., *Eur. Urol.* Vol. 26, pp. 247-252 (1994); Rhodes, L. et al., *Prostate*, Vol. 22, pp. 43-51 (1993)). Além disso, a actividade da 5 α -redutase parece ser mais intensa em células obtidas a partir de tecidos com HBP do que em tecido normal da próstata. (Bone, K., *The European Journal of Herbal Medicine*, Vol. 4(1), pp. 15-24 (1998)).

O conhecimento da forma como a 5 α -redutase regula o crescimento da próstata resultou no desenvolvimento de fármacos, como é o caso da finasterida, inibidor selectivo da 5 α -redutase tipo II, para uso no controlo dos sintomas da HBP e na prevenção da retenção urinária. A finasterida (PROSCAR) bloqueia a conversão da testosterona em DHT e

provou reduzir a dimensão da próstata, levando a um aumento do pico da taxa do fluxo urinário e à redução dos sintomas (Strauch et al., 1994; Rhodes et al., 1993; Russel et al. (1994), *Annu. Rev. Biochem.* 63: 25-61).

Os pacientes com um diagnóstico de HBP geralmente dispõem de várias opções de tratamento, incluindo a vigilância activa (do inglês *watchful waiting*), intervenção cirúrgica, prostatectomia assistida por laser, terapias termais e terapias medicamentosas. A vigilância activa é muitas vezes escolhida por homens que não são ou são minimamente incomodados pelos sintomas da HBP, e inclui *check-ups* e vigilância regulares a fim de verificar se o problema se mantém tolerável. A intervenção cirúrgica é o tratamento actualmente mais aceite para a HBP e geralmente, está reservado a pacientes com sintomas intoleráveis ou a pacientes com um significativo potencial de sintomas em caso de suspensão do tratamento. Actualmente, dos pacientes com HBP, apenas uma pequena fracção (2-3%) é tratada através de cirurgia. A terapia cirúrgica inclui a ressecção transuretral da próstata (RTUP), incisão transuretral da próstata (ITUP) e cirurgia aberta. Os procedimentos cirúrgicos, apesar de eficazes no alívio dos sintomas da HBP, resultam em danos substanciais na uretra prostática. A prostatectomia assistida por laser e as terapias de ablação, embora menos invasivas, também provocam danos substanciais na uretra prostática. Além disso, estima-se que os custos do tratamento cirúrgico da HBP ultrapassem os dois biliões de dólares por ano, prevendo-se um aumento destes custos devido ao envelhecimento da população masculina.

Os fármacos úteis para o tratamento da HBP foram concebidos para tratar a dilatação da próstata, que caracteriza a HBP, encolhendo a próstata ou inibindo ou reduzindo o crescimento das células da próstata. A finasterida (Proscar, RTM, Merck) é uma destas terapias indicadas para o tratamento da HBP sintomática. A finasterida é um inibidor competitivo da enzima 5 α -redutase tipo II, responsável pela conversão da testosterona em dihidrotestosterona na glândula prostática. Outros fármacos são concebidos para relaxar os músculos da próstata e do colo da bexiga de forma a aliviar a obstrução uretral. A terazosina (Hytrin, Abbot) é um agente bloqueador do receptor adrenérgico (bloqueadores α 1-AR) que actuam através da redução do tônus do músculo liso da glândula prostática, uretra e bexiga.

Se não for tratada, a HBP pode provocar consequências nocivas na saúde dos pacientes. A HBP pode conduzir à retenção urinária aguda (incapacidade total em urinar), a infecções potencialmente fatais do tracto urinário e a urosepsis, e provocar danos permanentes na bexiga e nos rins. São urgentemente necessárias abordagens inovadoras ao nível da ciência e ao nível clínico para o tratamento da HBP. O desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas não-invasivas poderiam resultar num aumento substancial do número de pacientes com HBP elegíveis para receber terapia. A presente invenção almeja satisfazer esta necessidade.

A patente de invenção WO 02/16310 descreve moduladores selectivos do receptor de androgénio (SARMs) utilizados na modulação da fertilidade, eritropoiese, osteoporose, libido sexual e em homens com ou em risco de desenvolverem cancro da próstata.

RESUMO DA INVENÇÃO

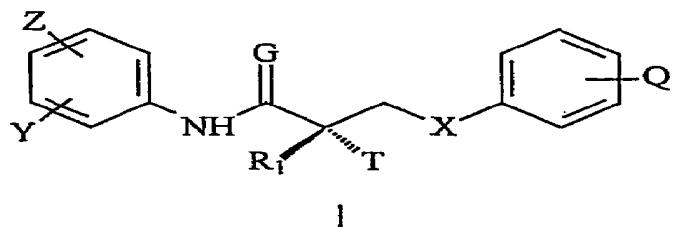
A presente invenção é definida pelas suas reivindicações. Os conteúdos não incluídos no âmbito das reivindicações não fazem parte da presente invenção. Descreve-se um método de tratamento de um indivíduo do sexo masculino com hiperplasia benigna da próstata, que inclui o passo de administrar ao referido indivíduo um modulador selectivo do receptor do androgénio e/ou seus análogos, derivados, isómero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido ou quaisquer combinações dos mesmos.

Além disso, é descrito um método de prevenção, supressão, inibição ou redução da incidência da hiperplasia benigna da próstata num indivíduo do sexo masculino, que inclui o passo de administrar ao referido indivíduo um modulador selectivo do receptor do androgénio e/ou seus análogos, derivados, isómero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido ou quaisquer combinações dos mesmos.

Além disso, é descrito um método de tratamento de um indivíduo que sofre de alopecia, que inclui o passo de administrar ao referido indivíduo uma dose terapeuticamente eficaz de um inibidor da enzima 5- α redutase, em que o referido inibidor é um modulador selectivo do receptor do androgénio (SARM) e/ou seus análogos, derivados, isómero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido ou quaisquer combinações dos mesmos.

Além disso, é descrito um método de inibição da enzima 5- α redutase, que inclui o passo de colocar a enzima em contacto com uma dose inibidora da 5- α redutase de um modulador selectivo do receptor do androgénio (SARM) e/ou seus análogos, derivados, isómero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido ou quaisquer combinações dos mesmos.

Descreve-se um SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5- α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, e que é um composto representado pela estrutura de fórmula I.



em que G é O ou S;

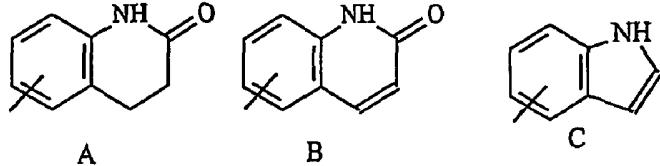
X é uma ligação, O, CH₂, NH, Se, PR, NO ou NR;

T é OH, OR, -NHCOCH₃ ou NHCOR;

Z é NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR ou CONHR;

Y é CF₃, F, I, Br, Cl, CN, CR₃ ou SnR₃;

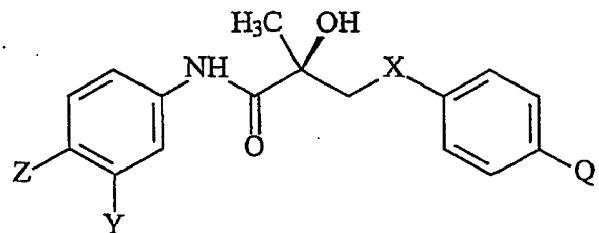
Q é alquilo, halogéneo, CF₃, CN, CR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR ou Q juntamente com o anel benzeno ao qual está ligado, é um sistema de anéis fundidos representado pela estrutura A, B ou C:



R é um alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , aril, fenil, halogéneo, alquenil ou OH; e

R_1 é CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 ou CF_2CF_3 .

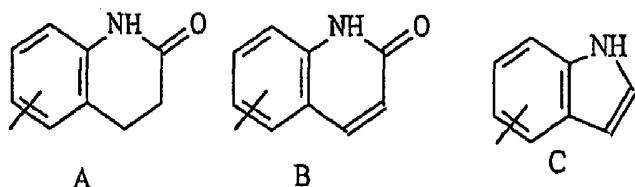
Descreve-se um SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5- α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, e que é um composto representado pela estrutura de fórmula II.



II

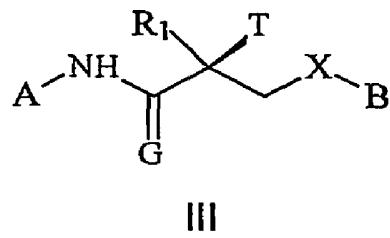
em que X é uma ligação, O, CH_2 , NH, Se, PR, NO ou NR;
 Z é NO_2 , CN, COOH, COR, NHCOR ou CONHR;
 Y é CF_3 , F, I, Br, Cl, CN, CR_3 ou SnR_3 ;
 Q é alquilo, halogéneo, CF_3 , CN, CR_3 , SnR_3 , NR_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH_3 , NHCSCF_3 , NHCSR, NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR ou Q juntamente com o anel benzeno ao qual

está ligado, é um sistema de anéis fundidos representado pela estrutura A, B ou C:



R é alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, aril, fenil, halogéneo, alquenilo ou OH.

Descreve-se um SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5- α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, e que é um composto representado pela estrutura de fórmula III.



em que X é uma ligação O, CH₂, NH, Se, PR, NO ou NR;

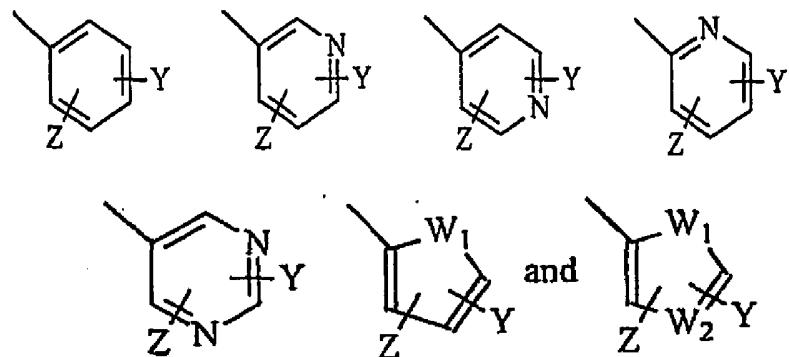
G é O ou S;

R₁ é CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ ou CF₂CF₃;

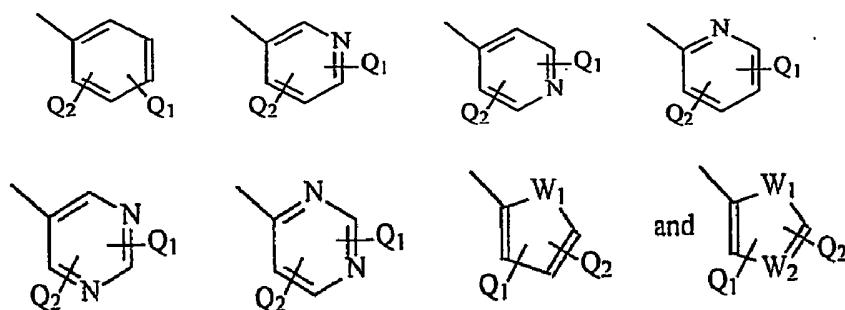
T é OH, OR, -NHCOCH₃ ou NHCOR;

R é alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, aril, fenil, halogéneo, alquenil ou OH;

A é um anel seleccionado entre:



B é um anel seleccionado entre:

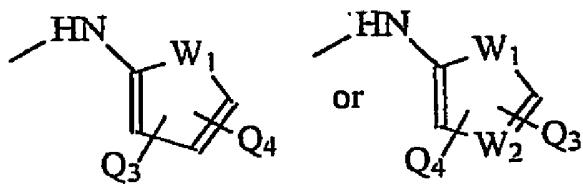


em que A e B não podem ser simultaneamente um anel benzeno;

Z é NO_2 , CN , COOH , COR , NHCOR ou CONHR ;

Y é CF_3 , F, I, Br, Cl, CN, CR_3 ou SnR_3 ;

Q_1 e Q_2 são, de forma independente, um hidrogénio, alquilo, halogéneo, CF_3 , CN, CR_3 , SnR_3 , NR_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOOR , OCONHR , CONHR , NHCSCH_3 , NHCSCF_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR,

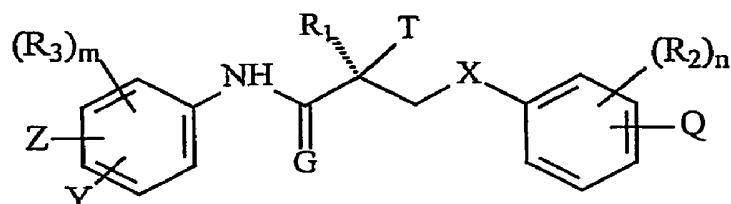


Q_3 e Q_4 são, de forma independente entre si, um hidrogénio, alquilo, halogéneo, CF_3 , CN , CR_3 , SnR_3 , NR_2 , $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHOOR$, $OCONHR$, $CONHR$, $NHCSCH_3$, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR , COR , $OCOR$, OSO_2R , SO_2R ou SR ;

W_1 é O , NH , NR , NO ou S ; e

W_2 é N ou NO .

Descreve-se um SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5- α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, e que é um composto representado pela estrutura de fórmula IV.



IV

em que X é uma ligação O , CH_2 , NH , Se , PR , NO ou NR ;

G é O ou S ;

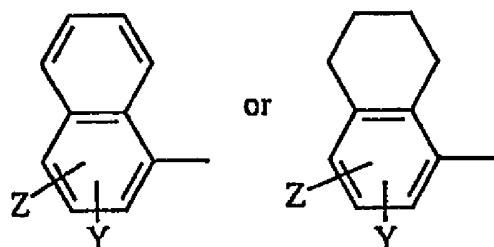
T é OH , OR , $-NHCOCH_3$ ou $NHCOR$;

R é alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , aril, fenil, halogéneo, alquenilo ou OH ;

R₁ é CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ ou CF₂CF₃;

R₂ é F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OH, NO₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, alquilo, arilalquilo, OR, NH₂, NHR, NR₂, SR;

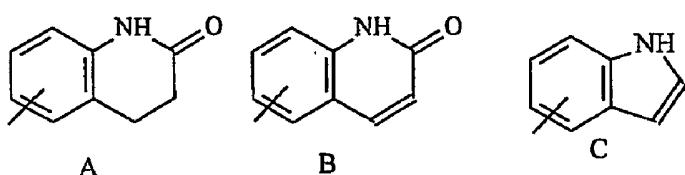
R₃ é F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, CF₃, SnR₃ ou R₃, juntamente com o anel benzeno ao qual está ligado, forma um sistema de anéis fundidos representado pela estrutura:



Z é NO₂, CN, COR, COOH, ou CONHR;

Y é CF₃, F, Br, Cl, I, CN, ou SnR₃;

Q é H, alquilo, halogéneo, CF₃, CN CR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR ou Q juntamente com o anel benzeno ao qual está ligado, é um sistema de anéis fundidos representado pela estrutura A, B ou C:

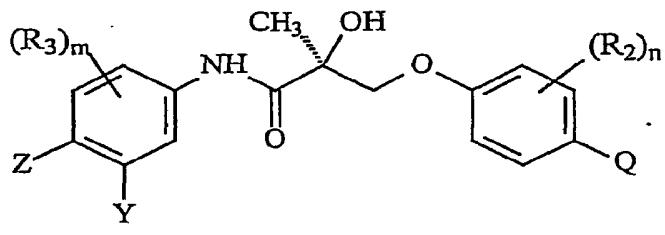


n é um número inteiro entre 1 e 4; e

m é um número inteiro entre 1 e 3.

Descreve-se um SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a

enzima 5- α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, e que é um composto representado pela estrutura de fórmula V.

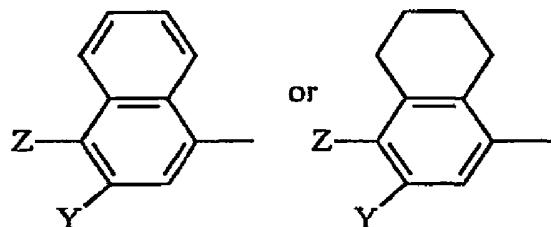


V

em que

R_2 é F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , OH, NO_2 , $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, alquilo, arilalquilo, OR, NH_2 , NHR, NR_2 , SR;

R_3 é F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , COR, COOH, CONHR, CF_3 , SnR_3 ou R_3 , juntamente com o anel benzeno ao qual está ligado, forma um sistema de anéis fundidos representado pela estrutura:



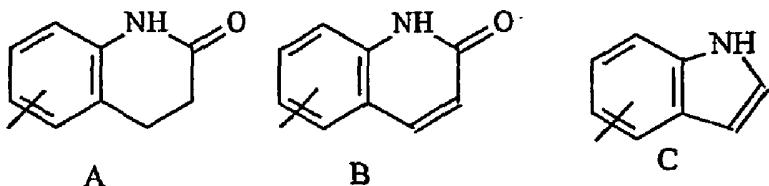
R é alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , aril, fenil, halogéneo, alquenil ou OH;

Z é NO_2 , CN, COR, COOH, ou CONHR;

Y é CF_3 , F, Br, Cl, I, CN, ou SnR_3 ;

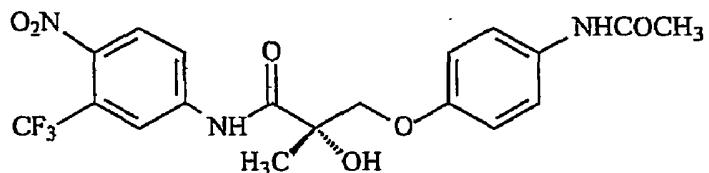
Q é H, alquilo, halogéneo, CF_3 , CN CR₃, SnR_3 , NR_2 , $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, $NHCSCl_3$, $NHCSCF_3$, NHCSR, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR, COR, OCOR,

OSO_2R , SO_2R , SR ou Q juntamente com o anel benzeno ao qual está ligado, é um sistema de anéis fundidos representado pela estrutura A, B ou C:



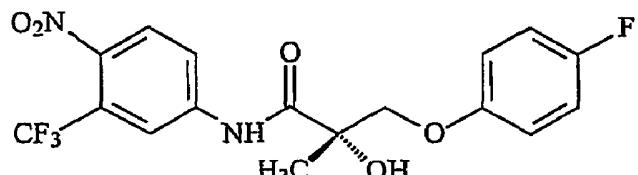
n é um número inteiro entre 1 e 4; e
 m é um número inteiro entre 1 e 3.

Descreve-se um SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5- α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, e que é um composto representado pela estrutura de fórmula VI.



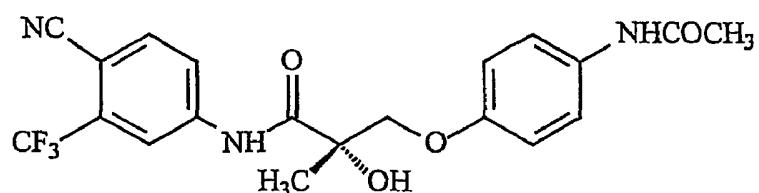
VI

Descreve-se um SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5- α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, e que é um composto representado pela estrutura de fórmula VII.



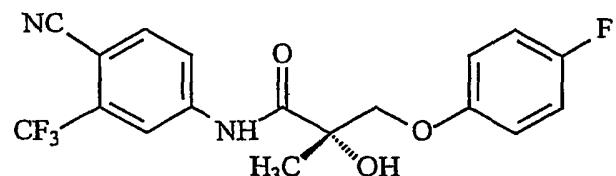
VII

Descreve-se um SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5- α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, e que é um composto representado pela estrutura de fórmula VIII.



VIII

Numa variante, o SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5- α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, é o composto da invenção representado pela estrutura de fórmula IX.



IX

Descreve-se um SARM que é um agonista do receptor de androgénio, ou um antagonista do receptor de androgénio, ou um inibidor da enzima 5 α -redutase ou um inibidor competitivo da enzima 5 α -redutase.

A enzima 5 α -redutase é uma enzima 5 α -redutase tipo I ou uma enzima 5 α -redutase tipo II. A enzima 5 α -redutase pode ser uma enzima 5 α -redutase de testosterona, ou seja, a enzima que converte a testosterona (T) em dihidrotestosterona (DHT).

Descreve-se um método para bloquear a capacidade do DHT induzir a hiperplasia que inclui o passo de colocar o Receptor de Androgénio em contacto com um ou mais dos Compostos I-VI ou uma composição que inclui qualquer um ou mais do Composto I-VI, bloqueando, assim, a capacidade do DHT induzir a hiperplasia. Numa variante de referência, o composto é o Composto II. Numa outra variante de referência, o composto é o Composto VI.

Descreve-se um método para bloquear a capacidade do DHT induzir a hiperplasia que inclui o passo de colocar o Receptor de Androgénio em contacto com um ou mais Composto I-VI ou uma composição que inclui qualquer um ou mais do Composto I-VI, bloqueando, assim, a capacidade do DHT induzir a hiperplasia. Numa variante de referência, o composto é o Composto II. Numa outra variante de referência, o composto é o Composto VI.

Descreve-se o Composto I-VI enquanto agonista parcial e agonista selectivo que, mediante contacto com o Receptor de Androgénio, ou mediante a administração a um indivíduo, previne a acção mitogénica da Testosterona e do DHT bloqueando a capacidade dos ligandos endógenos se ligarem ao receptor. Numa variante de referência, o composto é o

Composto II. Numa outra variante de referência, o composto é o Composto VI.

O Composto I-VI previne o recrutamento de co-activadores ou co-reguladores de DNA que responde ao androgénio e previne o crescimento de células dependentes do AR (como o epitélio glandular na próstata). Numa variante de referência, o composto é o Composto II. Numa outra variante de referência, o composto é o Composto VI.

O Composto I-VI previne o recrutamento de co-repressores do DNA que responde ao androgénio e previne o crescimento de células dependentes de AR (como o epitélio glandular da próstata). Numa variante de referência, o composto é o Composto II. Numa outra variante de referência, o composto é o Composto VI.

O Composto I-VI previne a acção mitogénica da Testosterona e da DHT bloqueando a capacidade de os ligandos endógenos se ligarem ao receptor e induz a transcrição de outras hormonas e factores de crescimento que assinalam de forma parácrina para induzir a proliferação do epitélio da próstata. Numa variante de referência, o composto é o Composto II. Numa variante de referência, o composto é o Composto VI.

O Composto I-VI previne a acção mitogénica da Testosterona e da DHT bloqueando a capacidade de os ligandos endógenos se ligarem ao receptor e induz a sinalização molecular a jusante que induz a morte celular programada do epitélio glandular. Numa variante de referência, o composto é o Composto II. Numa outra variante de referência, o composto é o Composto VI.

Descreve-se um método seguro e eficaz de tratar, prevenir, suprimir, inibir ou reduzir a incidência da HBP

que é particularmente útil no tratamento de indivíduos do sexo masculino que sofram de sintomas e sinais de HBP.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1. Efeitos do Composto VI, um SARM, sobre o metabolismo da testosterona pela 5 α -redutase tipo I e tipo II (n=3). Os dados foram normalizados às leituras de absorvância UV obtidas através do ensaio β -galactosidase.

Figura 2. Efeitos do Composto VI sobre a dimensão da próstata, vesículas seminais e músculo elevador do ânus em ratos com vários estados hormonais.

Figura 3. Efeitos farmacológicos da hidroxiflutamida, do Composto II e da finasterida sobre os pesos da próstata ventral em ratos macho intactos após diferentes períodos de tratamento (n=5).

Figura 4. Efeitos farmacológicos da hidroxiflutamida, do Composto II e da finasterida sobre os pesos da vesícula seminal em ratos macho intactos após diferentes períodos de tratamento (n=5).

Figura 5. Efeitos farmacológicos da hidroxiflutamida, do Composto II e da finasterida sobre os pesos do músculo elevador do ânus em ratos macho intactos após diferentes períodos de tratamento (n=5).

Figura 6. Composto II reduz a próstata em ratos Sprague-Dawley intactos.

DESCRÍÇÃO MINUCIOSA DA INVENÇÃO

A presente invenção é definida pelas suas reivindicações. Os conteúdos não incluídos no âmbito das reivindicações não fazem parte da presente invenção. Numa variante, é proporcionado um método de tratamento, prevenção, supressão, inibição ou redução da incidência da hiperplasia benigna da próstata num indivíduo do sexo masculino, através da administração de um modulador selectivo do receptor do androgénio (SARM). Numa outra variante, o método inclui a administração de um análogo do SARM. Numa outra variante, o método inclui a administração de um derivado do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um isómero do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um metabolito do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um sal farmaceuticamente aceitável do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um hidrato do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um N-Óxido do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um produto farmacêutico do SARM.

É proporcionado um método para bloquear a capacidade da DHT induzir a hiperplasia, que inclui o passo de colocar o Receptor de Androgénio em contacto com um ou mais dos Compostos I-VI ou uma composição que inclui um ou mais dos Compostos I-VI, bloqueando, assim, a capacidade da DHT induzir a hiperplasia. Numa variante, o composto é o Composto II. Noutra variante, o composto é o Composto VI.

É proporcionado um método para bloquear a capacidade da DHT induzir a hiperplasia, que inclui o passo de colocar

o Receptor de Androgénio em contacto com um ou mais do Composto I-VI ou uma composição que inclui um ou mais do Composto I-VI, bloqueando, assim, a capacidade da DHT induzir a hiperplasia. Numa variante, o composto é o Composto II. Noutra variante, o composto é o Composto VI.

Numa variante, o Composto I-VI é um agonista parcial e um agonista selectivo que, mediante contacto com o Receptor de Androgénio, ou mediante a administração a um indivíduo, previne a acção mitogénica da Testosterona e da DHT bloqueando a capacidade de os ligandos endógenos se ligarem ao receptor. Numa variante, o composto é o Composto II. Numa outra variante, o composto é o Composto VI.

Numa outra variante, o Composto I-VI previne o recrutamento de co-activadores ou co-reguladores de DNA que responde a androgénio e previne o crescimento de células dependentes de AR (como é o caso do epitélio glandular da próstata). Numa variante, o composto é o Composto II. Numa outra variante, o composto é o Composto VI.

Numa outra variante, o Composto I-VI previne o recrutamento de co-repressores de DNA que responde a androgénio e previne o crescimento de células dependentes de AR (como é o caso do epitélio glandular da próstata). Numa variante, o composto é o Composto II. Numa outra variante, o composto é o Composto VI.

Numa variante, o Composto I-VI previne a acção mitogénica da Testosterona e da DHT bloqueando a capacidade de os ligandos endógenos se ligarem ao receptor e induz a transcrição de outras hormonas e factores de crescimento que assinalam de forma parácrina para induzir a proliferação do epitélio da próstata. Numa variante de

referência, o composto é o Composto II. Numa variante de referência, o composto é o Composto VI.

Numa variante, o Composto I-VI previne a acção mitogénica da Testosterona e da DHT bloqueando a capacidade de os ligandos endógenos se ligarem ao receptor e induz a sinalização molecular a jusante, que induz a morte celular programada do epitélio glandular. Numa variante de referência, o composto é o Composto II. Numa variante de referência, o composto é o Composto VI.

Numa variante, o Composto I-VI é um agonista selectivo nos músculos e um agonista parcial na próstata. A acção do androgénio é mediada pelo Receptor de Androgénio (AR). O AR é um factor de transcrição dependente do ligando que controla a expressão de genes que respondem ao androgénio, ligando-se a elementos do DNA que respondem ao androgénio. Os genes que respondem ao androgénio são responsáveis pela proliferação dependente do androgénio e também pela morte celular dependente do androgénio. Da mesma forma, outros genes das cascadas de sinalização celular contribuem para a proliferação ou repressão celular assinalando através do AR e em sequência com o AR (regulado de forma ascendente através da interacção do DNA dependente do AR, no entanto, são mitogénicas através do receptor alternativo envolvido na proliferação celular (ou seja, IGF-I)). A próstata é um tecido sensível ao androgénio; por isso, a Testosterona e a DHT mantêm a integridade estrutural e funcional normal da próstata (através do AR). No entanto, a T e a DHT também são potentes mitogénios na próstata e podem levar ao crescimento anómalo das células dependentes do AR (como é o caso das células epiteliais glandulares prostáticas) com a derradeira consequência de conduzirem a doenças prostáticas

como a HBP e o cancro. O desgaste do apoio androgénico devido à castração ou inibição dos ligandos endógenos por parte do AR (como é o caso de agonistas parciais como o Composto I-VI) previne as alterações metabólicas dependentes da Testosterona e da DHT.

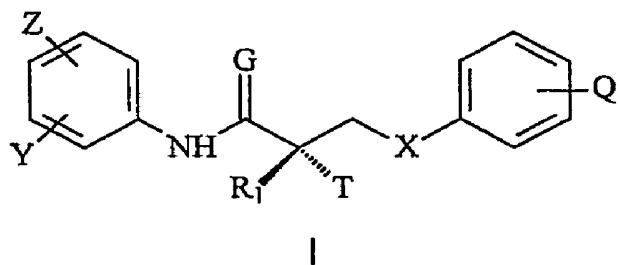
Numa outra variante, proporciona-se um método de tratamento de um indivíduo que sofra de alopecia, que inclui o passo de administrar uma dose terapeuticamente eficaz de um inibidor da 5 α -redutase tipo I e/ou tipo 2, em que o inibidor é um modulador selectivo do receptor do androgénio (SARM). Numa outra variante, o método inclui a administração de um análogo do SARM. Numa outra variante, o método inclui a administração de um derivado do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um isómero do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um metabolito do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um sal farmaceuticamente aceitável do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um hidrato do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um N-óxido do SARM.

Numa outra variante, é proporcionado um método de inibição de uma enzima 5 α -redutase tipo I e/ou tipo 2, que inclui o passo de colocar a enzima em contacto com uma dose inibidora da 5 α -redutase de um modulador selectivo do receptor do androgénio (SARM). Numa outra variante, o método inclui a administração de um análogo do SARM. Numa outra variante, o método inclui a administração de um derivado do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um isómero do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um metabolito do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um sal

farmaceuticamente aceitável do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um hidrato do SARM. Noutra variante, o método inclui a administração de um N-óxido do SARM.

Os moduladores selectivos do receptor do androgénio (SARMs) são uma classe de agentes-alvo receptores de androgénio (ARTA), dotados de actividade androgénica e anabólica de um ligando não-esteróide em relação ao receptor de androgénio. Estes novos agentes são úteis em indivíduos de ambos os sexos no tratamento de várias doenças relacionadas com hormonas, como o hipogonadismo, a sarcopenia, a eritropoiese, a disfunção erétil, a perda de libido, a osteoporose e a infertilidade. Além disso, os SARMs são úteis na terapêutica de substituição oral da testosterona, no tratamento do cancro da próstata, na imangiologia do cancro próstata e na manutenção do desejo sexual nas mulheres.

Numa variante, o SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5- α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, é um composto representado pela estrutura de fórmula I.



em que G é O ou S;

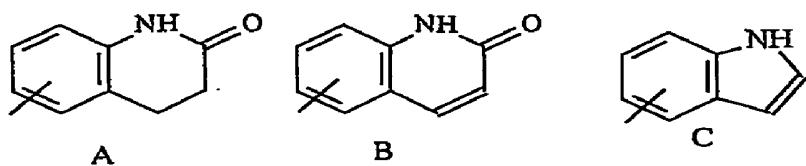
X é uma ligação O, CH₂, NH, Se, PR, NO ou NR;

T é OH, OR, -NHCOCH₃ ou NHCOR;

Z é NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR ou CONHR;

Y é CF₃, F, I, Br, Cl, CN, CR₃ ou SnR₃;

Q é H, alquilo, halogéneo, CF₃, CN CR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NSO₂CH₃, NSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR ou Q juntamente com o anel benzeno ao qual está ligado, é um sistema de anéis fundidos representado pela estrutura A, B ou C:



R é alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, aril, fenil, halogéneo, alquenilo ou OH; e

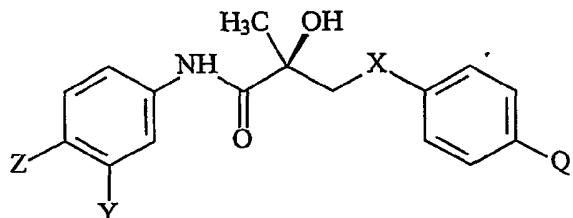
R₁ é CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ ou CF₂CF₃.

Numa variante, o SARM é um análogo do composto de fórmula I. Numa outra variante, o SARM é um derivado do composto de fórmula I. Numa outra variante, o SARM é um isómero do composto de fórmula I. Numa outra variante, o SARM é um metabolito do composto de fórmula I. Numa outra variante, o SARM é um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula I. Numa outra variante, o SARM é um produto farmacêutico do composto de fórmula I. Numa outra variante, o SARM é um hidrato do composto de fórmula I. Numa outra variante, o SARM é um N-óxido do composto de fórmula I. Numa outra variante, o SARM é uma combinação de qualquer análogo, derivado, metabolito, isómero, sal

farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato ou N-óxido do composto de fórmula I.

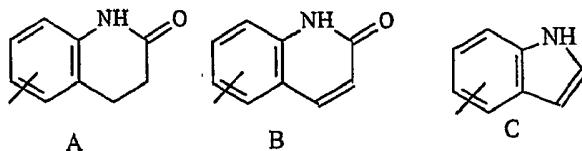
Numa variante, o composto SARM é um composto de fórmula I em que X é O. Numa variante, o composto SARM é um composto de fórmula I em que Z é NO₂. Numa variante, o composto SARM é um composto de fórmula I em que Z é CN. Numa variante, o composto SARM é um composto de fórmula I em que Y é CF₃. Numa variante, o composto SARM é um composto de fórmula I em que Q é NHCOCH₃. Numa variante, o composto SARM é um composto de fórmula I em que Q é F. Numa variante, o composto SARM é um composto de fórmula I em que T é OH. Numa variante, o composto SARM é um composto de fórmula I em que R₁ é CH₃.

Numa outra variante, o SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5-α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, é um composto representado pela estrutura de fórmula II.



em que X é uma ligação, O, CH₂, NH, Se, PR, NO ou NR;
Z é NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR ou CONHR;
Y é CF₃, F, I, Br, Cl, CN, CR₃ ou SnR₃;
Q é alquilo, halogéneo, CF₃, CN, CR₃, SnR₃, NR₂,
NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR,
NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR,

OSO_2R , SO_2R , SR ou Q juntamente com o anel benzeno ao qual está ligado, é um sistema de anéis fundidos representado pela estrutura A, B ou C:



R é alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , aril, fenil, halogéneo, alquenilo ou OH.

Numa variante, o SARM é um análogo do composto de fórmula II.

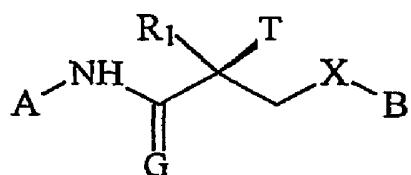
Numa outra variante, o SARM é um derivado do composto de fórmula II.

Numa outra variante, o SARM é um isómero do composto de fórmula II. Numa outra variante, o SARM é um metabolito do composto de fórmula II. Numa outra variante, o SARM é um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula II. Numa outra variante, o SARM é um produto farmacêutico do composto de fórmula II. Numa outra variante, o SARM é um hidrato do composto de fórmula II. Numa outra variante, o SARM é um N-óxido do composto de fórmula II. Numa outra variante, o SARM é uma combinação de qualquer análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato ou N-óxido do composto de fórmula II.

Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula II, em que X é O. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula II, em que Z é NO_2 . Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula

II, em que Z é CN. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula II, em que Z é CF₃. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula II, em que Q é NHCOCH₃. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula II, em que Q é F.

Numa outra variante, o SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5-α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, é um composto representado pela estrutura de fórmula III.



III

em que X é uma ligação O, CH₂, NH, Se, PR, NO ou NR;

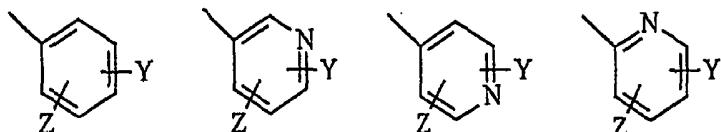
G é O ou S;

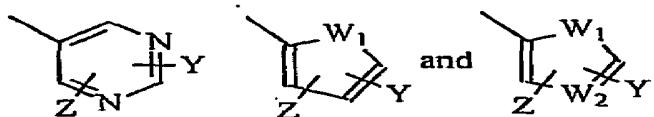
R₁ é CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ ou CF₂CF₃;

T é OH, OR, -NHCOCH₃ ou NHCOR;

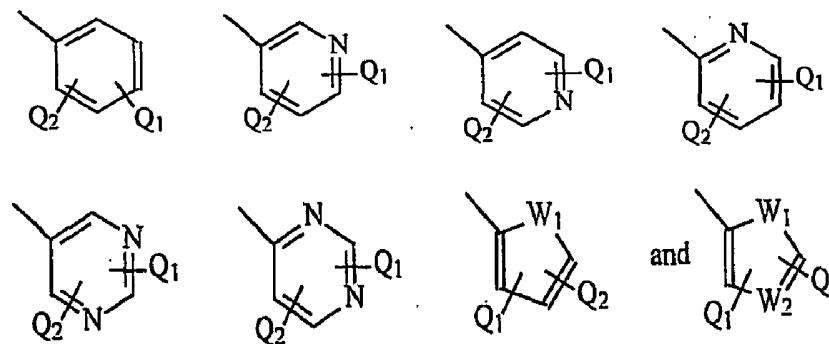
R é alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, aril, fenil, halogéneo, alquenilo ou OH;

A é um anel seleccionado entre:





B é um anel seleccionado entre:

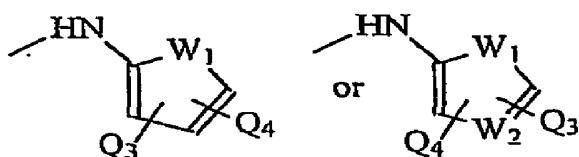


em que A e B não podem, simultaneamente, ser um anel benzeno;

Z é NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR ou CONHR;

Y é CF₃, F, I, Br, Cl, CN, CR₃ ou SnR₃;

Q₁ e Q₂ são, de forma independente, um hidrogénio, alquilo, halogéneo, CF₃, CN, CR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR,



Q₃ e Q₄ são, de forma independente, um hidrogénio, alquilo, halogéneo, CF₃, CN, CR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃,

NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R ou SR;

W₁ é O, NH, NR, NO ou S; e

W₂ é N ou NO.

Numa variante, o SARM é um análogo do composto de fórmula III. Numa outra variante, o SARM é um derivado do composto de fórmula III. Numa outra variante, o SARM é um isómero do composto de fórmula III. Numa outra variante, o SARM é um metabolito do composto de fórmula III. Numa outra variante, o SARM é um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula III. Numa outra variante, o SARM é um produto farmacêutico do composto de fórmula III. Numa outra variante, o SARM é um hidrato do composto de fórmula III. Numa outra variante, o SARM é um N-óxido do composto de fórmula III. Numa outra variante, o SARM é uma combinação de qualquer análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato ou N-óxido do composto de fórmula III.

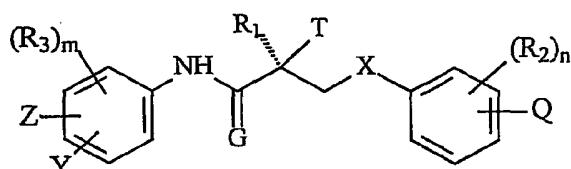
Numa variante, o composto SARM é um composto de fórmula III, em que X é O. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula III, em que G é O. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula III, em que T é OH. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula III, em que R₁ é CH₃. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula III, em que Z é NO₂. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula III, em que Z é CN. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula III, em que Y é CF₃. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula III, em que Q₁ é NHCOCH₃. Numa outra

variante, o composto SARM é um composto de fórmula III, em que Q_1 é F.

Os substituintes Z e Y podem encontrar-se em qualquer posição do anel que carregam esses substituintes (adiante designados por "anel A"). Numa variante, o substituinte Z encontra-se na posição para do anel A. Numa outra variante, o substituinte Y está na posição meta do anel A. Numa outra variante, o substituinte Z está na posição para do anel A e o substituinte Y está na posição meta do anel A.

Os substituintes Q_1 e Q_2 podem encontrar-se em qualquer posição do anel que carregam esses substituintes (adiante designados por "anel B"). Numa variante, o substituinte Q_1 é H. Numa outra variante, o substituinte Q_1 está na posição para do anel B. Numa outra variante, o substituinte Q_2 é H. Numa outra variante, o substituinte Q_1 está na posição para do anel B e o substituinte Q_2 é H. Noutra variante, o substituinte Q_1 é NHCOCH_3 e encontra-se na posição para do anel B, e o substituinte Q_2 é H.

Numa outra variante, o SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5- α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, é um composto representado pela estrutura de fórmula IV.



IV

em que X é uma ligação O, CH_2 , NH, Se, PR, NO ou NR;
G é O ou S;

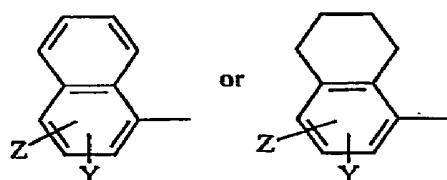
T é OH, OR, -NHCOCH₃ ou NHCOR;

R é alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, aril, fenil, halogéneo, alquenilo ou OH;

R₁ é CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ ou CF₂CF₃;

R₂ é F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OH, NO₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, alquilo, arilalquilo, OR, NH₂, NHR, NR₂, SR;

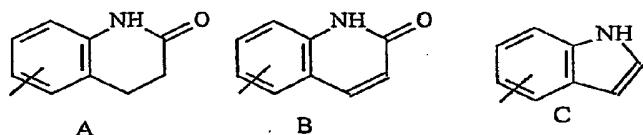
R₃ é F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, CF₃, SnR₃ ou R₃, juntamente com o anel benzeno ao qual está ligado, forma um sistema de anéis fundidos representado pela estrutura:



Z é NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR ou CONHR;

Y é CF₃, F, I, Br, Cl, CN, CR₃ ou SnR₃;

Q é alquilo, halogéneo, CF₃, CN, CR₃, SnR₃, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR ou Q juntamente com o anel benzeno ao qual está ligado, é um sistema de anéis fundidos representado pela estrutura A, B ou C:



n é um número inteiro entre 1 e 4; e

m é um número inteiro entre 1 e 3.

Numa variante, o SARM é um análogo do composto de fórmula IV. Numa outra variante, o SARM é um derivado do composto de fórmula IV. Numa outra variante, o SARM é um isómero do composto de fórmula IV. Numa outra variante, o SARM é um metabolito do composto de fórmula IV. Numa outra variante, o SARM é um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula IV. Numa outra variante, o SARM é um produto farmacêutico do composto de fórmula IV. Numa outra variante, o SARM é um hidrato do composto de fórmula IV. Numa outra variante, o SARM é um N-óxido do composto de fórmula IV. Numa outra variante, o SARM é uma combinação de qualquer análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato ou N-óxido do composto de fórmula IV.

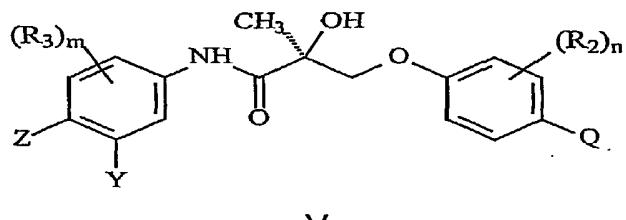
Numa variante, o composto SARM é um composto de fórmula III, em que X é O. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula IV, em que G é O. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula IV, em que Z é NO₂. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula IV, em que Z é CN. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula IV, em que Y é CF₃. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula IV, em que Q é NHCOCH₃. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula IV, em que Q é F. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula IV, em que T é OH. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula IV, em que R₁ é CH₃. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula IV, em que Q é F e R₂ é CH₃. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula IV, em que Q é F e R₂ é Cl.

Os substituintes Z, Y e R₃ podem encontrar-se em qualquer posição do anel que carregam esses substituintes (adiante designados por "anel A"). Numa outra variante, o substituinte Y encontra-se na posição meta do anel A. Numa outra variante, o substituinte Z está na posição para do anel A e o substituinte Y está na posição meta do anel A.

Os substituintes Q e R₂ podem encontrar-se em qualquer posição do anel que carregam esses substituintes (adiante designados por "anel B"). Numa variante, o substituinte Q está na posição para do anel B. Noutra variante, o substituinte Q é NHCOCH₃ e encontra-se na posição para do anel B.

Conforme contemplado, quando os números inteiros m e n são superiores a um, os substituintes R₂ e R₃ não são limitados a um substituinte específico, e podem ser de qualquer combinação dos substituintes supra referidos.

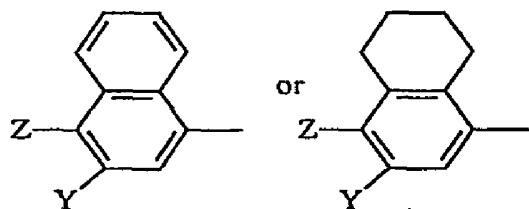
Numa outra variante, o SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5-α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, é um composto representado pela estrutura de fórmula V.



em que

R₂ é F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OH, NO₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, alquilo, arilalquilo, OR, NH₂, NHR, NR₂, SR;

R_3 é F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , COR, COOH, CONHR, CF_3 , SnR_3 ou R_3 , juntamente com o anel benzeno ao qual está ligado, forma um sistema de anéis fundidos representado pela estrutura:

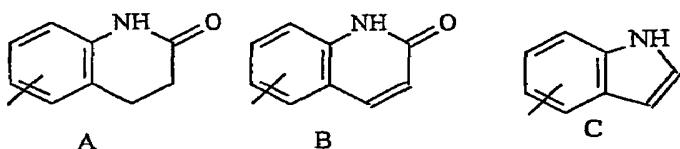


R é alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , aril, fenil, halogéneo, alquenilo ou OH;

Z é NO_2 , CN, COOH, COR, $NHCOR$ ou $CONHR$;

Y é CF_3 , F, I, Br, Cl, CN, CR_3 ou SnR_3 ;

Q é alquilo, halogéneo, CF_3 , CN, CR_3 , SnR_3 , NR_2 , $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $OCONHR$, $CONHR$, $NHCSCH_3$, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR ou Q juntamente com o anel benzeno ao qual está ligado, é um sistema de anéis fundidos representado pela estrutura A, B ou C:



n é um número inteiro entre 1 e 4; e

m é um número inteiro entre 1 e 3.

Numa variante, o SARM é um análogo do composto de fórmula V. Numa outra variante, o SARM é um derivado do

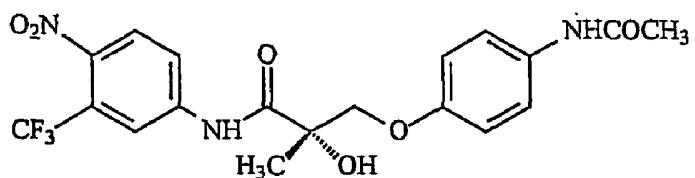
composto de fórmula V. Numa outra variante, o SARM é um isómero do composto de fórmula V. Numa outra variante, o SARM é um metabolito do composto de fórmula V. Numa outra variante, o SARM é um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula V. Numa outra variante, o SARM é um produto farmacêutico do composto de fórmula IV. Numa outra variante, o SARM é um hidrato do composto de fórmula V. Numa outra variante, o SARM é um N-óxido do composto de fórmula V. Numa outra variante, o SARM é uma combinação de qualquer análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato ou N-óxido do composto de fórmula V.

Numa variante, o composto SARM é um composto de fórmula V em que Z é NO₂. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula V em que Z é CN. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula V em que Y é CF₃. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula V em que Z é CN. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula V em que Y é CF₃. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula V em que Q é NHCOCH₃. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula V em que Q é F. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula V em que Q é F. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula V em que Q é F e R₂ é CH₃. Numa outra variante, o composto SARM é um composto de fórmula V em que Q é F e R₂ é Cl.

Os substituintes Z, Y e R₃ podem estar em qualquer posição do anel A e os substituintes Q e R₂ podem estar em qualquer posição do anel B, conforme supra mencionado. Além disso, conforme supra discutido, quando os números inteiros m e n são superiores a um, os substituintes R₂ e R₃ não

estão limitados a um substituinte específico e podem ser qualquer combinação de substituintes supra mencionados.

Numa outra variante, o SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5- α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, é um composto representado pela estrutura de fórmula VI.

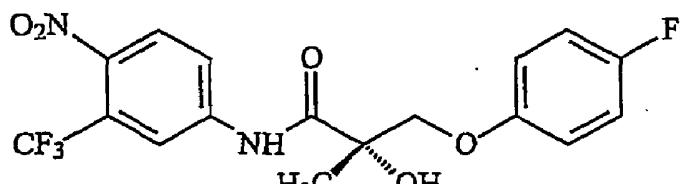


VI

Numa variante, o SARM é um análogo do composto de fórmula VI. Numa outra variante, o SARM é um derivado do composto de fórmula VI. Numa outra variante, o SARM é um isómero do composto de fórmula VI. Numa outra variante, o SARM é um metabolito do composto de fórmula VI. Numa outra variante, o SARM é um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula VI. Numa outra variante, o SARM é um produto farmacêutico do composto de fórmula VI. Numa outra variante, o SARM é um hidrato do composto de fórmula VI. Numa outra variante, o SARM é um N-óxido do composto de fórmula VI. Numa outra variante, o SARM é uma combinação de qualquer análogo, derivado, metabolito, isómero, sal

farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato ou N-óxido do composto de fórmula VI.

Numa outra variante, o SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5- α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, é um composto representado pela estrutura de fórmula VII.

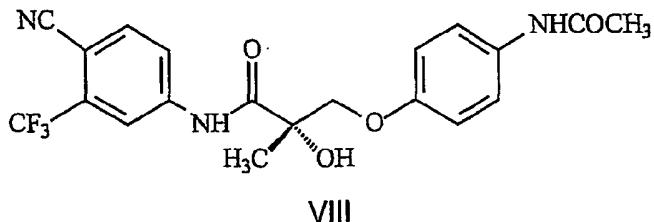


VII

Numa variante, o SARM é um análogo do composto de fórmula VII. Numa outra variante, o SARM é um derivado do composto de fórmula VII. Numa outra variante, o SARM é um isómero do composto de fórmula VII. Numa outra variante, o SARM é um metabolito do composto de fórmula VII. Numa outra variante, o SARM é um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula VII. Numa outra variante, o SARM é um produto farmacêutico do composto de fórmula VII. Numa outra variante, o SARM é um hidrato do composto de fórmula VII. Numa outra variante, o SARM é um N-óxido do composto de fórmula VII. Numa outra variante, o SARM é uma combinação de qualquer análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato ou N-óxido do composto de fórmula VII.

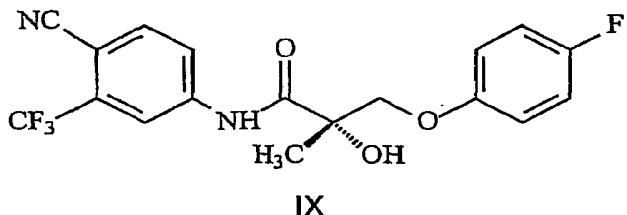
Numa outra variante, o SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5- α redutase e/ou d) antagoniza o receptor

de androgénio, é um composto representado pela estrutura de fórmula VIII.



Numa variante, o SARM é um análogo do composto de fórmula VIII. Numa outra variante, o SARM é um derivado do composto de fórmula VIII. Numa outra variante, o SARM é um isómero do composto de fórmula VIII. Numa outra variante, o SARM é um metabolito do composto de fórmula VIII. Numa outra variante, o SARM é um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula VIII. Numa outra variante, o SARM é um produto farmacêutico do composto de fórmula VIII. Numa outra variante, o SARM é um hidrato do composto de fórmula VIII. Numa outra variante, o SARM é um N-óxido do composto de fórmula VIII. Numa outra variante, o SARM é uma combinação de qualquer análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato ou N-óxido do composto de fórmula VIII.

Numa outra variante, o SARM que: a) trata, previne, inibe ou suprime a HBP; e/ou b) trata a alopecia e/ou c) inibe a enzima 5- α redutase e/ou d) antagoniza o receptor de androgénio, é um composto representado pela estrutura de fórmula IX.



Numa variante, o SARM é um análogo do composto de fórmula IX. Numa outra variante, o SARM é um derivado do composto de fórmula IX. Numa outra variante, o SARM é um isómero do composto de fórmula IX. Numa outra variante, o SARM é um metabolito do composto de fórmula IX. Numa outra variante, o SARM é um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula IX. Numa outra variante, o SARM é um produto farmacêutico do composto de fórmula IX. Numa outra variante, o SARM é um hidrato do composto de fórmula IX. Numa outra variante, o SARM é um N-óxido do composto de fórmula IX. Numa outra variante, o SARM é uma combinação de qualquer análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato ou N-óxido do composto de fórmula IX.

O substituinte R em compostos (I) e (II) é definido como alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arilo, fenil, halogéneo, alquenilo ou OH.

Um grupo “alquilo” refere-se a um hidrocarboneto alifático saturado, incluindo grupos de cadeia linear, de cadeia ramificada e grupos alquilo cílicos. Numa variante, o grupo alquilo tem 1-12 carbonos. Noutra variante, o grupo alquilo tem 1-7 carbonos. Noutra variante, o grupo alquilo tem 1-6 carbonos. Noutra variante, o grupo alquilo tem 1-4 carbonos. O grupo alquilo pode ser substituído ou não substituído por um ou mais grupos seleccionados entre

halogéneo, hidroxi, alcoxcarbonil, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamido, carboxil, tio e tioalquilo.

Um grupo "alquenilo" refere-se a um hidrocarboneto insaturado, incluindo grupos de cadeia linear, de cadeia ramificada e grupos cílicos com uma ou mais ligações duplas. O grupo alquenilo pode ter uma dupla ligação, duas ligações duplas, três ligações duplas, etc. Exemplos de grupos alquenilo são etenil, propenil, butenil, ciclohexenil, etc. O grupo alquenilo pode ser substituído ou não substituído por um ou mais grupos seleccionados entre halogéneo, hidroxi, alcoxcarbonil, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamido, dialquilamino, carboxil, tio e tioalquilo.

Um grupo "haloalquilo" refere-se a um grupo alquilo conforme supra definido, que é substituído por um ou mais átomos de halogéneo, por exemplo, por F, Cl, Br ou I.

Um grupo "arilo" refere-se a um grupo aromático com pelo menos um grupo aromático carboxílico ou um grupo aromático heterocíclico, que pode ser substituído ou não substituído por um ou mais grupos seleccionados entre halogéneo, hidroxi, alcoxcarbonil, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamido, carboxil, tio e tioalquilo. Exemplos de anéis arilo, sem que tal constitua qualquer tipo de limitação, são fenil, naftil, piranil, pirrolil, pirazinil, pirimidinil, pirazolil, piridinil, furanil, tiofenil, tiazolil, imidazolil, isoxazolil e semelhantes.

Um grupo "hidroxil" refere-se a um grupo OH. Um grupo "alquenil" refere-se a um grupo com pelo menos uma ligação

dupla carbono-carbono. Um grupo "halo" refere-se a F, Cl, Br ou I.

Um grupo "arilalquilo" refere-se a um alquilo ligado a um arilo, em que o alquilo e o arilo são conforme supra definidos. Um exemplo de um grupo arilalquilo é um grupo benzilo.

Conforme contemplado, é proporcionado um método de tratamento, prevenção, supressão, inibição ou redução da incidência da hiperplasia benigna da próstata num indivíduo do sexo masculino, através da administração ao referido indivíduo de um modulador selectivo do receptor de androgénio (SARM). Numa outra variante, o método inclui a administração de um análogo do referido SARM. Numa outra variante, o método inclui a administração de um derivado do referido SARM. Numa outra variante, o método inclui a administração de um isómero do referido SARM. Numa outra variante, o método inclui a administração de um metabolito do referido SARM. Numa outra variante, o método inclui a administração de um sal farmaceuticamente aceitável do referido SARM. Numa outra variante, o método inclui a administração de um hidrato do referido SARM. Numa outra variante, o método inclui a administração de um N-óxido do referido SARM. Numa outra variante, o método inclui a administração de um produto farmacêutico do referido SARM.

Conforme definido, o termo "isómeros" inclui, sem estar limitado a isómeros ópticos e análogos, isómeros conformacionais e análogos, e semelhantes.

Numa variante, a presente invenção inclui o uso de diferentes isómeros ópticos do composto SARM de fórmula IX. Os especialistas terão em conta que os SARMs descritos na presente invenção contêm pelo menos um centro quiral.

Assim, os SARMs usados no método descrito podem existir em, e ser isolados em, formas opticamente activas ou formas racémicas. Alguns compostos também podem apresentar polimorfismo. Deve ter-se em conta que são incluídas as formas racémicas, opticamente activas ou estereoisoméricas, ou qualquer combinação das mesmas, que possuam as propriedades úteis no tratamento da HBP aqui descritas. Numa variante, os SARMs são (R)-isómeros puros. Numa outra variante, os SARMs são (S)-isómeros puros. Numa outra variante, os SARMs são uma mistura de (R)-isómeros e (S)-isómeros. Numa outra variante, os SARMs são uma mistura racémica que inclui uma dose idêntica dos (R)- e (S)-isómeros. É conhecido o modo de preparação de formas opticamente activas (por exemplo, através de resolução da forma racémica por meio de técnicas de recristalização, através de síntese a partir de materiais base opticamente activos, através de síntese quiral ou através de separação cromatográfica usando uma fase quiral estacionária).

Estão incluídos os sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos amino-substituídos com ácidos orgânicos e inorgânicos, por exemplo, ácido cítrico e ácido clorídrico. Estão incluídos os N-óxidos dos substituintes amino dos compostos aqui descritos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis também podem ser preparados através dos compostos fenólicos mediante tratamento com bases inorgânicas, por exemplo, hidróxido de sódio. Da mesma forma, os ésteres dos compostos fenólicos podem ser produzidos com ácidos carboxílicos alifáticos e aromáticos, por exemplo, ésteres de ácido acético e de ácido benzóico.

Estão incluídos derivados dos compostos SARM. O termo "derivado" inclui, sem que tal constitua qualquer tipo de

limitação, os derivados de éter, os derivados de ácido, os derivados de amida, os derivados de ácido, os derivados de éster e semelhantes. Além disso, estão incluídos hidratos dos compostos SARM. O termo "hidrato" inclui, sem que tal constitua qualquer tipo de limitação, os hemihidratos, monohidratos, dihidratos, trihidratos e semelhantes.

Estão incluídos metabolitos dos compostos SARM. O termo "metabolito" refere-se a qualquer substância produzida a partir de outra substância através do metabolismo ou processo metabólico.

Estão incluídos produtos farmacêuticos dos compostos SARM. O termo "produto farmacêutico" refere-se a uma composição adequada para uso farmacêutico (composição farmacêutica), conforme aqui definido.

Actividade biológica dos compostos com modulador selectivo de androgénio

Conforme aqui contemplado, os SARMs úteis na prevenção e tratamento da HBP são classificados de agonistas do receptor de androgénio (agonistas AR) ou de antagonistas do receptor de androgénio (antagonistas AR).

O AR é uma proteína transcrecional reguladora activada por ligandos que medeia a indução do desenvolvimento e funcionamento sexual masculino através da sua actividade com androgénios endógenos (hormonas sexuais masculinas). As hormonas androgénicas são esteróides produzidos no organismo pelos testículos e pelo córtex da glândula adrenal. Os esteróides androgénicos desempenham uma função importante em muitos processos fisiológicos, incluindo no desenvolvimento e manutenção das características sexuais

masculinas como a massa muscular e óssea, crescimento da próstata, espermatogénese e padrão piloso masculino (Matsumoto, *Endocrinol. Met. Clin. N. Am.* 23:857-75 (1994)). Os androgénios esteróides endógenos incluem a testosterona e a dihidrotestosterona ("DHT"). Outros androgénios esteróides incluem os ésteres de testosterona, como os ésteres de cipionato, propionato, fenilpropionato, ciclopentilpropionato, isocorporato, enantato e decanoato, e outros androgénios sintéticos como 7-metil-nortestosterona ("MENT") e o seu éster acetato (Sundaram et al., "7 Alpha-Methyl-Nortestosterone (MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception", *Ann. Med.*, 25: 199-205) ("Sundaram").

Um agonista receptor é uma substância que se liga aos receptores, inactivando-os. Numa variante, os SARMs úteis no tratamento e prevenção da HBP são agonistas AR e são, consequentemente, úteis na ligação a e na activação do AR. Numa outra variante, os SARMs úteis no tratamento e prevenção da HBP são antagonistas AR e são, consequentemente, úteis na ligação a e na inactivação do AR. Por exemplo, uma actividade agonista do AR pode ser determinada através da monitorização da capacidade de os compostos SARM manterem e/ou estimularem o crescimento do tecido contendo AR, como é o caso da próstata e das vesículas seminais, conforme medido pelo peso. A actividade antagonista do AR pode determinar-se através da monitorização da capacidade de os compostos SARM inibirem o crescimento do tecido contendo AR.

Ainda numa outra variante, os compostos SARM aqui descritos podem ser classificados de agonistas/antagonistas parciais do AR. Os SARMs são agonistas AR nalguns tecidos,

provocando uma maior transcrição de genes responsáveis pelos AR (por exemplo, efeito anabólico muscular). Noutros tecidos, estes compostos servem como inibidores competitivos da testosterona/DHT no AR, de forma a prevenir os efeitos agonistas dos androgénios nativos.

Os compostos aqui descritos ligam-se de forma reversível ou irreversível ao receptor de androgénio. Numa variante, os compostos SARM ligam-se de forma reversível ao receptor de androgénio. Numa variante, os compostos SARM ligam-se de forma irreversível ao receptor de androgénio. Os compostos proporcionados podem conter um grupo funcional (marca de afinidade) que permita a alquilação do receptor de androgénio (ou seja, formação de ligação covalente). Assim, neste caso, os compostos ligam-se de forma irreversível ao receptor e, portanto, não podem ser substituídos por um esteróide, como os ligandos endógenos DHT e testosterona.

Conforme demonstrado, os compostos descritos são potentes inibidores de uma enzima 5 α -redutase. Assim, numa variante, é proporcionado um método de inibição da enzima 5 α -redutase que inclui o passo de colocar a enzima em contacto com uma dose inibidora da 5 α -redutase de um modulador selectivo do receptor do androgénio (SARM) e/ou seus análogos, derivados, isómero, metabolito, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido ou qualquer combinação dos mesmos de acordo com o descrito. Numa variante, o composto SARM que provou ser um potente inibidor da enzima 5 α -redutase é um composto de fórmula I. Numa outra variante, o composto SARM que provou ser um potente inibidor da enzima 5 α -redutase é um composto de fórmula II. Numa outra variante, o composto SARM que

provou ser um potente inibidor da enzima 5 α -redutase é um composto de fórmula III. Numa outra variante, o composto SARM que provou ser um potente inibidor da enzima 5 α -redutase é um composto de fórmula IV. Numa outra variante, o composto SARM que provou ser um potente inibidor da enzima 5 α -redutase é um composto de fórmula V. Numa outra variante, o composto SARM que provou ser um potente inibidor da enzima 5 α -redutase é um composto de fórmula VI. Numa outra variante, o composto SARM que provou ser um potente inibidor da enzima 5 α -redutase é um composto de fórmula VII. Numa outra variante, o composto SARM que provou ser um potente inibidor da enzima 5 α -redutase é um composto de fórmula VIII. Numa outra variante, o composto SARM que provou ser um potente inibidor da enzima 5 α -redutase é um composto de fórmula IX.

Numa variante, a enzima 5 α -redutase é uma enzima 5 α -redutase da testosterona. Uma enzima 5 α -redutase da testosterona é uma enzima que converte a testosterona (T) em dihidrotestosterona (DHT). Pensa-se que a DHT, que se liga com uma afinidade cinco vezes superior ao receptor de androgénio humano, seja o mediador de efeitos do androgénio em muitos tecidos. A DHT provoca a proliferação do tecido prostático e níveis excessivos de DHT são acompanhados por uma excessiva proliferação celular que, por sua vez, é acompanhada por uma dilatação da próstata. Através da inibição da enzima 5 α -redutase da testosterona com os compostos SARM aqui descritos, a formação de DHT poderia ser reduzida e, espera-se, que se possa também bloquear a dilatação da próstata.

Existem duas isoformas da 5 α -redutase - a isoenzima tipo I, expressa predominantemente no fígado e na pele, e a

isoenzima tipo II, expressa predominantemente na próstata. Conforme descrito, os SARMs descritos são eficazes na inibição da 5 α -redutase tipo I e tipo II. Assim, numa variante, o composto SARM que provou ser um potente inibidor da enzima 5 α -redutase tipo I. Numa outra variante, o composto SARM que provou ser um potente inibidor da enzima 5 α -redutase é um potente inibidor da enzima 5 α -redutase tipo II.

Numa outra variante, conforme demonstrado, o composto que provou ser um potente inibidor da enzima 5 α -redutase é um inibidor competitivo da enzima 5 α -redutase.

Conforme aqui definido, a expressão "colocar em contacto" significa que o composto SARM aqui descrito é introduzido numa amostra que contém a enzima num tubo de teste, frasco, cultura de tecido, chip, vector, placa, microplaca, capilar, ou semelhantes, e incubado à temperatura e tempo suficiente para permitir a ligação do SARM à enzima. Os métodos de colocação das amostras em contacto com o SARM ou com outros componentes específicos de ligação são conhecidos pelos especialistas e podem ser seleccionados dependendo do tipo de protocolo de ensaio em vigor. Os métodos de incubação também são padronizados e conhecidos dos especialistas.

Numa outra variante, a expressão "colocar em contacto" significa que o composto é introduzido num indivíduo que está a receber tratamento, e o composto SARM pode entrar em contacto com o receptor de androgénio *in vivo*.

Conforme descrito, as hormonas androgénicas como a testosterona e a DHT desempenham um papel importante em muitos processos fisiológicos, incluindo o desenvolvimento

e manutenção do padrão piloso dos homens. Conforme demonstrado, a inibição do inibidor da 5α -redutase pelos compostos SARM aqui descritos afecta a queda de cabelo nos homens. É proporcionado um método de tratamento de um indivíduo que sofra de alopecia, que inclui o passo de administrar a esse indivíduo uma dose terapeuticamente eficaz de um inibidor da 5α -redutase, em que o referido inibidor é um modulador selectivo do receptor de androgénio (SARM) e/ou seus análogos, derivados, isómeros, metabolitos, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido ou qualquer combinação dos mesmos conforme descrito.

Conforme usado, o termo "tratar" inclui um tratamento de remissão da doença.

É proporcionado o uso de uma composição e uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção, supressão, inibição ou redução da incidência da hiperplasia benigna da próstata num indivíduo do sexo masculino, sendo que a composição inclui um modulador selectivo do receptor de androgénio (SARM) e/ou seus análogos, derivados, isómeros, metabolitos, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido ou qualquer combinação dos mesmos conforme descrito, numa preparação farmacêutica que também inclui um veículo ou diluente adequado.

É proporcionado o uso de uma composição e de uma composição farmacêutica para o tratamento de um indivíduo que sofra de alopecia, sendo que a composição inclui o passo de administrar a esse indivíduo uma dose terapeuticamente eficaz de um inibidor da 5α -redutase, em que o referido inibidor é um modulador selectivo do

receptor de androgénio (SARM) e/ou seus análogos, derivados, isómeros, metabolitos, sal farmaceuticamente aceitável, produto farmacêutico, hidrato, N-óxido ou qualquer combinação dos mesmos conforme descrito.

É proporcionado um método seguro e eficaz para o tratamento, prevenção, supressão, inibição ou redução da BHP, particularmente útil no alívio de sintomas e sinais associados à HBP num indivíduo que sofra de HBP. É proporcionado um método seguro e eficaz para o tratamento da alopecia num indivíduo que sofra de alopecia. Numa variante, o indivíduo é um mamífero. Numa outra variante, o indivíduo é um ser humano. Numa outra variante, o indivíduo é um indivíduo do sexo masculino.

Composições farmacêuticas

Conforme aqui utilizada, a expressão "composição farmacêutica" refere-se a uma "dose terapeuticamente eficaz" do ingrediente activo, ou seja, o composto SARM, juntamente com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. A expressão "dose terapeuticamente eficaz", conforme aqui usada, refere-se a uma dose que proporciona um efeito terapêutico relativamente a uma determinada doença e regime de administração.

As composições farmacêuticas que contêm o agente SARM podem ser administradas a um indivíduo através de qualquer método conhecido, como é o caso das vias parentérica, transmucosal, transdérmica, intramuscular, intravenosa, intradérmica, subcutânea, intraperitoneal, intraventricular, intracraniana, intravaginal ou intratumoral.

Numa variante, as composições farmacêuticas são administradas por via oral e são, assim, formuladas numa forma adequada para administração oral, ou seja, sob a forma de uma preparação sólida ou líquida. As formulações sólidas orais adequadas incluem comprimidos, cápsulas, pílulas, grânulos, pellets e semelhantes. As formulações líquidas orais adequadas incluem soluções, suspensões, dispersões, emulsões, óleos e semelhantes. Numa variante, os compostos SARM são formulados numa cápsula. De acordo com esta variante, as composições aqui descritas incluem, para além do composto activo SARM e o veículo ou diluente inerte, uma cápsula de gelatina dura.

Além disso, numa outra variante, as composições farmacêuticas são administradas através de injecção intravenosa, intra-arterial ou intramuscular de uma preparação líquida. As formulações líquidas adequadas incluem soluções, suspensões, dispersões, emulsões, óleos e semelhantes. Numa variante, as composições farmacêuticas são administradas por via intravenosa e são, assim, formuladas de forma adequada para administração intravenosa. Numa outra variante, as composições farmacêuticas são administradas por via intra-arterial e são, assim, formuladas de forma adequada para administração intra-arterial. Numa outra variante, as composições farmacêuticas são administradas por via intramuscular e são, assim, formuladas de forma adequada para administração intramuscular.

Além disso, numa outra variante, as composições farmacêuticas são administradas por via tópica sobre as superfícies corporais, e são, assim, formuladas de forma adequada para administração tópica. As formulações tópicas

adequadas incluem géis, ungamentos, cremes, loções, gotas e semelhantes. Para administração tópica, os agentes SARM ou seus derivados fisiologicamente tolerados, como é o caso dos sais, ésteres, N-óxidos e semelhantes, preparados e aplicados sob a forma de soluções, suspensões ou emulsões num diluente fisiologicamente aceitável com ou sem um veículo farmacêutico.

Além disso, numa outra variante, as composições farmacêuticas são administradas sob a forma de um supositório, por exemplo, um supositório rectal ou um supositório uretral. Além disso, numa outra variante, as composições farmacêuticas são administradas através da implantação subcutânea de um pellet. Numa outra variante, o pellet proporciona uma libertação controlada do agente SARM ao longo de um período de tempo.

Numa outra variante, o composto activo pode ser libertado numa vesícula, em particular, num lipossoma (veja-se Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Treat et al., in *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Barestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Barestein, *ibid.*, pp. 317-327; veja-se *ibid*).

Conforme aqui usados, os "veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis" são conhecidos dos especialistas. O veículo ou diluente pode ser um veículo ou um diluente sólidos para formulações sólidas, um veículo ou um diluente líquidos para formulações líquidas, ou misturas dos mesmos.

Os veículos/diluentes sólidos incluem, sem que tal constitua qualquer tipo de limitação, uma goma, um amido (por exemplo, amido de milho, amido pré-gelatinizado), um

açúcar (por exemplo, lactose, manitol, sacarose, dextrose), um material celulósico (por exemplo, celulose microcristalina), um acrilato (por exemplo, polimetilmetilacrilato), carbonato de cálcio, óxido de magnésio, talco ou misturas dos mesmos.

Para as formulações líquidas, os veículos farmaceuticamente aceitáveis podem ser soluções aquosas ou não-aquosas, suspensões, emulsões ou óleos. Exemplos de solventes não-aquosos incluem o propilenoglicol, polietilenoglicol e ésteres orgânicos injectáveis como o oleato de etilo. Os veículos aquosos incluem a água, soluções alcoólicas/aquosas, emulsões ou suspensões incluindo soro fisiológico e meios tamponados. Exemplos de óleos incluem derivados do petróleo e de origens animais, vegetais ou sintéticas, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, azeite, óleo de girassol e óleo de fígado de peixe.

Os veículos parentéricos (para injecção subcutânea, intravenosa, intra-arterial ou intramuscular) incluem a solução de cloreto de sódio, dextrose de Ringer, cloreto de dextrose e sódio, lactato de Ringer e óleos fixos. Os veículos intravenosos incluem reforçadores fluidos e nutrientes, reforçadores de electrólitos como aqueles com base na dextrose de Ringer e semelhantes. Exemplos incluem líquidos esterilizados como a água e óleos, com ou sem adição de um tensioactivo e outros adjuvantes farmaceuticamente aceitáveis. No geral, a água, soro fisiológico, dextrose aquosa e soluções de açúcar associadas e glicóis como o propilenoglicol ou o polietilenoglicol são os veículos líquidos preferidos, em especial para as soluções injectáveis. Exemplos de óleos

incluem derivados do petróleo e de origens animais, vegetais ou sintéticas, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, azeite, óleo de girassol e óleo de fígado de peixe.

Além disso, as composições podem também incluir ligantes (por exemplo, acácia, amido de milho, gelatina, carbómero, celulose de etilo, goma de guar, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, povidona), agentes desintegrantes (por exemplo, amido de milho, amido de batata, ácido algínico, dióxido de silicone, croscarmelose sódica, crospovidona, goma de guar, glicolato de amido sódico), tampões (por exemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato) com vários pH e força iônica, aditivos como a albumina ou gelatina para prevenir a absorção em determinadas superfícies, detergentes (por exemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sais de ácidos biliares), inibidores da protease, tensioactivos (por exemplo, lauril sulfato de sódio), optimizadores da permeação, agentes solubilizantes (por exemplo, glicerol, polietilenoglicerol), antioxidantes (por exemplo, ácido ascórbico, metabissulfito de sódio, hidroxianisol butilado), estabilizantes (por exemplo, hidroxipropilcelulose, hidroximetilcelulose), agentes potenciadores da viscosidade (por exemplo, carbómero, dióxido de silicone coloidal, celulose etílica, goma de guar), adoçantes (por exemplo, aspartame, ácido cítrico), conservantes (por exemplo, Timerosal, álcool benzílico, parabenos), lubrificantes (por exemplo, ácido esteárico, estearato de magnésio, polietilenoglicol, lauril sulfato de sódio), adjuvantes de fluidez (por exemplo, dióxido de silicone coloidal), plasticizantes (por exemplo, ftalato de

dietilo, trietilcitrato), emulsionantes (por exemplo, carbómero, hidroxipropilcelulose, lauril sulfato de sódio), revestimentos de polímeros (por exemplo, poloxâmeros ou poloxaminas), agentes formadores de revestimento e películas (por exemplo, etilcelulose, acrilatos, polimetacrilatos) e/ou adjuvantes.

Numa variante, as composições farmacêuticas proporcionadas são composições de libertação prolongada, ou seja, composições nas quais o composto SARM é libertado ao longo de um período de tempo após a administração. As composições de libertação controlada ou prolongada incluem a formulação sob a forma de depots (depósitos) lipofílicos (por exemplo, ácidos gordos, ceras, óleos). Numa outra variante, a composição é uma composição de libertação imediata, ou seja, uma composição na qual todo o composto SARM é libertado imediatamente após a administração.

Ainda numa outra variante, a composição farmacêutica pode ser libertada num sistema de libertação controlada. Por exemplo, o agente pode ser administrado através de uma infusão intravenosa, de uma bomba osmótica implantável, de um penso transdérmico, de lipossomas ou de outras vias de administração. Numa variante, pode ser usada uma bomba (veja-se Langer, supra; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). Numa outra variante, podem ser usados materiais poliméricos. Ainda numa outra variante, pode colocar-se um sistema de libertação controlada nas imediações de um alvo terapêutico, ou seja, o cérebro, necessitando-se, assim, apenas de uma fracção da dose sistémica (veja-se, por exemplo, Goodson in *Medical Applications of Controlled*

Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984). Outros sistemas de libertação controlada são discutidos no artigo de Langer (*Science* 249:1527-1533 (1990)).

As composições também podem incluir a incorporação do material activo em preparações particuladas de compostos poliméricos como o ácido poliláctico, o ácido poliglicólico, os hidrogéis, etc., ou em lipossomas, microemulsões, micelas, vesículas unilamelares ou multilamelares, "figuras fantasma" de eritrócitos ou esferoplastos). Tais composições influenciarão o estado físico, a solubilidade, a estabilidade, a taxa de libertação *in vivo* e taxa de clearance *in vivo*.

Também incluídos na descrição estão as composições revestidas por polímeros (por exemplo, poloxâmeros ou poloxaminas) e o composto acoplado a anticorpos dirigido contra receptores específicos do tecido, ligandos ou antigénios ou acoplados a ligandos de receptores específicos do tecido.

Também incluídos na descrição estão os compostos modificados pela anexação covalente de polímeros solúveis em água como o polietilenoglicol, copolímeros de polietilenoglicol e propilenoglicol, carboximetilcelulose, dextrano, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona ou poliprolina. Os compostos modificados são conhecidos por apresentarem meias-vidas substancialmente mais longas no sangue após injecção intravenosa do que os compostos não modificados correspondentes (Abuchowski et al., 1981; Newmark et al., 1982 e Katre et al., 1987). Tais modificações também podem aumentar a solubilidade do composto numa solução aquosa, eliminar a agregação, optimizar a estabilidade física e química do composto e

reduzir significativamente a imunogenicidade e reactividade do composto. Consequentemente, a desejada actividade biológica *in vivo* pode ser obtida através da administração de tais deslocações polímero-composto com menor frequência ou em doses mais reduzidas do que com o composto não modificado.

A preparação de composições farmacêuticas que contêm um componente activo é conhecida, por exemplo, através de processos de mistura, granulação ou formação de comprimidos. O ingrediente activo terapêutico é muitas vezes misturado com excipientes farmaceuticamente aceitáveis e compatíveis com o ingrediente activo. Para administração oral, os agentes SARM ou seus derivados fisiologicamente tolerados, como sais, ésteres, N-óxidos e semelhantes, são misturados com os aditivos comuns para estes fins, como é o caso dos veículos, estabilizantes ou diluentes inertes, e convertidos através dos métodos convencionais em formas adequadas para administração, como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura ou mole, soluções aquosas alcoólicas ou soluções oleosas. Para administração parentérica, os agentes SARM ou seus derivados fisiologicamente tolerados como os sais, ésteres, N-óxidos e semelhantes são convertidos numa solução, suspensão ou emulsão, se desejado, com as substâncias convencionais e adequadas a este fim, por exemplo, solubilizantes ou outros.

Um componente activo pode ser formulado numa composição sob a forma de sal farmaceuticamente aceitável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais ácidos de adição (formados com os grupos amino livres do polipeptídeo ou da molécula do anticorpo), que são formados

com ácidos inorgânicos como, por exemplo, ácidos clorídricos ou fosfóricos, ou tais ácidos orgânicos como os ácidos acético, oxálico, tartárico, mandélico e semelhantes. Os sais formados a partir de grupos carboxilo também podem ser derivados de bases inorgânicas como, por exemplo, sódio, potássio, amónio, cálcio ou hidróxidos férricos, e tais bases orgânicas como a isopropilamina, trimetilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaina e semelhantes.

Para uso medicinal, os sais do SARM serão sais farmaceuticamente aceitáveis. No entanto, outros sais podem ser úteis na preparação dos compostos de acordo com a descrição ou dos sais farmaceuticamente aceitáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis do composto descrito incluem sais ácidos de adição que podem, por exemplo, ser formados através da mistura de uma solução do composto descrito com uma solução de um ácido farmaceuticamente aceitável como o ácido clorídrico, o ácido sulfúrico, o ácido metanosulfónico, o ácido fumárico, o ácido maleico, o ácido succínico, o ácido benzóico, o ácido oxálico, o ácido cítrico, o ácido tartárico, o ácido carbónico ou o ácido fosfórico.

Conforme aqui definido, "colocar em contacto" significa que o composto SARM aqui descrito é introduzido numa amostra que contém a enzima num tubo de teste, frasco, cultura de tecido, chip, vector, placa, microplaca, capilar ou semelhante, e é incubado a uma temperatura e durante um tempo suficientes para permitir a ligação do SARM à enzima. Os métodos de colocação em contacto das amostras com o SARM ou outros componentes de ligação específicos são conhecidos e podem ser seleccionados dependendo do tipo de protocolo

de ensaio em vigor. Os métodos de incubação também são padronizados e conhecidos.

Numa outra variante, o termo "colocar em contacto" significa que o composto SARM descrito é introduzido num indivíduo que esteja a receber tratamento, e o composto SARM pode entrar em contacto com o receptor de androgénio *in vivo*.

Conforme utilizado, o termo "tratar" incluem o tratamento preventivo e o tratamento remissivo da doença. Conforme utilizados, os termos "reduzir", "suprimir" e "inibir" significam aplacar ou diminuir. Conforme utilizado, o termo "progressão" significa aumentar de gravidade, avançar, crescer ou agravar. Conforme utilizado, o termo "administrar" refere-se a colocar um indivíduo em contacto com o composto SARM descrito. Conforme utilizado, a administração pode ser realizada *in vitro*, ou seja, num tubo de ensaio, ou *in vivo*, ou seja, em células ou tecidos de organismos vivos, por exemplo, seres humanos. Numa variante, é incluída a administração dos compostos descritos a um indivíduo.

Numa variante, os métodos descritos incluem a administração de um composto SARM como ingrediente activo único. No entanto, também são incluídos métodos de tratamento da HBP conforme aqui descritos, que incluem a administração dos compostos SARM em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. Estes agentes incluem, sem que tal constitua qualquer tipo de limitação, os análogos da LH-RH, antiandrogénios reversíveis, antiestrogénios, fármacos anticancro, inibidores da 5-alfa redutase, inibidores da aromatase, progestinas ou agentes que actuam através de outros receptores hormonais nucleares.

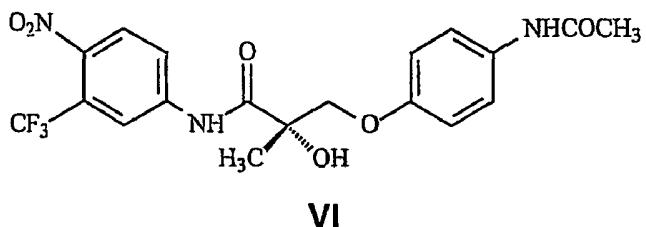
Numa variante, são proporcionadas composições e composições farmacêuticas que incluem um composto modulador selectivo do receptor de androgénio, em combinação com um análogo da LH-RH. Numa outra variante, são proporcionadas composições e composições farmacêuticas que incluem um composto modulador selectivo do receptor de androgénio em combinação com um antiandrogénio reversível. Numa outra variante, são proporcionadas composições e composições farmacêuticas que incluem um composto modulador selectivo do receptor de androgénio em combinação com um antiestrogénio. Numa outra variante, são proporcionadas composições e composições farmacêuticas que incluem um composto modulador selectivo do receptor de androgénio em combinação com um fármaco anticancro. Numa outra variante, são proporcionadas composições e composições farmacêuticas que incluem um composto modulador selectivo do receptor de androgénio em combinação com um inibidor da 5-alfa redutase. Numa outra variante, são proporcionadas composições e composições farmacêuticas que incluem um composto modulador selectivo do receptor de androgénio em combinação com um inibidor da aromatase. Numa outra variante, são proporcionadas composições e composições farmacêuticas que incluem um composto modulador selectivo do receptor de androgénio em combinação com uma progestina. Numa outra variante, são proporcionadas composições e composições farmacêuticas que incluem um composto modulador selectivo do receptor de androgénio em combinação com um agente que actua através de outros receptores hormonais nucleares.

Os seguintes exemplos constituem exemplos de referência.

SECÇÃO DE DETALHES EXPERIMENTAIS

EXEMPLO de referência 1:

Interacção entre o Composto VI e a 5- α redutase humana



A testosterona pode ser reduzida a dihidrotestosterona (DHT) através da 5- α redutase. A DHT liga-se com uma afinidade cinco vezes superior ao receptor de androgénio humano e pensa-se que será o mediador dos efeitos do androgénio em vários tecidos. Tendo em conta que o Composto VI mimetiza os efeitos da testosterona em muitos sistemas *in vitro* e *in vivo*, testou-se o Composto VI a fim de determinar se este interage com a 5- α redutase. Este estudo (1) determinou se o Composto VI é um susbtrato para a 5- α redutase e (2) determinou se o Composto VI exerce quaisquer efeitos sobre a conversão da testosterona em DHT através da 5- α redutase.

Métodos: Colocaram-se células COS1 (American Type Culture Collection, Manassas, VA) em placas de doze poços numa densidade de 60 000 células/poço e transfectaram-se com vectores de expressão da 5- α redutase humana (obtida através do Dr. David W. Russell, Southwestern Medical Center, Dallas, TX). Usou-se Reagente LipofectAMINE PLUS™

(Invitrogen, Carlsbad, CA) para a transfecção. Co-transfектou-se plasmídeo pCMV-SPORT- β gal (Invitrogen, Carlsbad, CA) para monitorizar a eficácia da transfecção. Quarenta e oito horas após a transfecção, adicionou-se testosterona (4 μ M) e/ou Composto VI (2 ou 200 μ M) ao meio e incubou-se a 37°C. Colheram-se aliquotas do meio de cultura 2 horas depois e parou-se a reacção através da adição de acetonitrilo gelado (1:1, vol:vol). Determinaram-se as concentrações de testosterona e do Composto VI no incubado através de HPLC usando uma coluna de fase reversa (μ BondaPak C18, 3,9 x 300 mm, Waters Corporation, Milford, MA) e uma fase móvel de 38% de acetonitrilo em água desionizada a uma velocidade de 1,5 ml/min. Detectaram-se analitos através de absorvância UV a 254 nm. Prepararam-se curvas de calibragem usando as áreas de pico para calcular a concentração da testosterona ou do Composto VI no incubado aquando da conclusão da reacção. Lisaram-se as células depois da reacção e usou-se o sobrenadante para determinar a actividade da β -galactosidase e para assegurar uma eficácia de transfecção idêntica entre os poços.

Resultados: A incubação do Composto VI (2 μ M) com 5- α redutase tipo I ou tipo II mostrou que não é metabolizado por esta enzima (Figura 1). A concentração do Composto VI foi inalterada ao longo do período de incubação de 2 horas, indicando que o Composto VI não é um substrato para estas enzimas. A testosterona (4 μ M) foi rapidamente convertida em DHT quando incubada com 5- α redutase tipo I ou tipo II, reduzindo em 34% e 35%, respectivamente, na presença destas enzimas. A conversão da testosterona em DHT foi inibida pela presença do Composto VI, observando-se uma redução de menos de 10% na concentração de testosterona na presença do

Composto VI (2 μ M ou 200 μ M). Estes dados demonstram que o Composto VI é um inibidor competitivo da 5- α redutase tipo I ou tipo II, exercendo, assim, efeitos inibitórios no peso da próstata e da vesícula seminal previamente observado pelos requerentes em animais intactos e hemiorquiectomizados.

O Composto VI não é um substrato, mas actua como inibidor competitivo da 5- α redutase tipo I ou tipo II.

EXEMPLO de referência 2:

Actividade farmacológica e selectividade tecidual do Composto VI em ratos de vários estados hormonais

Os moduladores selectivos do receptor do androgénio (SARMs) apresentam uma ampla variedade de potenciais aplicações terapêuticas, incluindo o hipogonadismo masculino, a osteoporose, as doenças que implicam perda de massa muscular, libido sexual e contraceção. Os estudos anteriores por parte dos requerentes demonstraram que o Composto VI é um potente e eficaz modulador selectivo do receptor de androgénio (SARM) em ratos castrados. Os requerentes realizaram um estudo pré-clínico a fim de compararem os efeitos farmacológicos e a selectividade tecidual do Composto VI e do propionato de testosterona (TP) em ratos macho de vários estados hormonais. Incluíram-se ratos macho com funcionamento testicular normal (ou seja, intactos, sem qualquer manipulação cirúrgica) para analisar os efeitos do Composto VI em animais com ligeiro esgotamento de androgénio. Os ratos macho submetidos a uma orquiectomia bilateral (ou seja, uma remoção cirúrgica de ambos os testículos) foram incluídos para análise dos

efeitos do Composto VI sobre os animais com falta de androgénio.

Métodos: Sintetizou-se o Composto VI e caracterizou-se no laboratório do Dr. Duane Miller da Universidade do Tennessee, Memphis, TN. Adquiriram-se ratos macho Sprague-Dawley através da empresa Harlan Biosciences (Indianapolis, IN). Mantiveram-se os animais num ciclo de 12 horas de luz e escuridão com alimento e água disponíveis *ad libitum*. Todos os estudos com animais foram analisados e aprovados pelo Animal Care and Use Committee da Universidade do Estado do Ohio, tendo em conta os Princípios dos Cuidados Animais Laboratoriais. Distribuíram-se aleatoriamente ratos macho Sprague-Dawley com pesos compreendidos entre as 187 e as 214 gramas entre 9 grupos de 5 animais. Um dia antes do início do tratamento farmacológico, os grupos 4 a 6 e os grupos 7 a 9 foram submetidos a uma orquiectomia unilateral ou bilateral, respectivamente, através de incisão na linha média do escroto. Os grupos 1 a 3 não foram submetidos a cirurgia. Todos os fármacos dados aos animais foram preparados de fresco sob a forma de soluções em polietilenoglicol 300 (PEG 300). Os grupos 4 e 7 receberam tratamento apenas com veículo (ou seja, PEG 300). Os animais dos grupos 3, 6 e 9 receberam propionato de testosterona (TP, 0,5 mg/dia) através de implante subdérmico de bombas osmóticas (Modelo 2002, Durect Corporation, Palo Alto, CA). Os animais dos grupos 2, 5 e 8 receberam o Composto VI (0,5 mg/dia) através de implante subdérmico de bombas osmóticas. 14 dias depois do tratamento farmacológico, pesaram-se, anestesiaram-se e sacrificaram-se os ratos. Recolheram-se amostras de sangue através de venipunctura da aorta abdominal. Analisaram-se

as amostras de plasma quanto à presença de testosterona, FSH, LH e osteocalcina. Mediram-se as concentrações de testosterona através da AniLytics Inc. (Gaithersburg, MD). Mediram-se os níveis de FSH e LH através do National Hormone and Peptide Program (Dr. A. F. Parlow, UCLA, CA). Determinaram-se os níveis plasmáticos de osteocalcina usando um kit EIA de osteocalcina comercial da Biomedical Technologies Inc. (Stoughton, MA). Removeram-se e pesaram-se as próstatas ventrais, vesículas seminais e músculo elevador do ânus. Também se removeram as bombas osmóticas dos animais para verificar a operação correcta da bomba. Normalizaram-se os pesos de todos os órgãos quanto ao peso corporal e analisaram-se quanto a diferenças estatisticamente significativas entre grupos usando o método ANOVA a um factor com um valor alfa definido a priori em $p < 0,05$. Usaram-se os pesos das próstatas e das vesículas seminais como índices para a avaliação da actividade androgénica e usou-se o peso do músculo elevador do ânus para avaliar a actividade anabólica. Realizaram-se análises estatísticas dos parâmetros da contagem sanguínea ou do perfil químico sérico, sempre que aplicável, através de ANOVA a um factor com um valor alfa definido a priori em $p < 0,05$.

Resultados: Os níveis plasmáticos de testosterona foram significativamente inferiores nos ratos castrados, independentemente do grupo de tratamento (Quadro 1, em baixo). A orquiectomia unilateral levou a uma redução ligeira mas estatisticamente insignificante das concentrações plasmáticas de testosterona. Os ratos macho castrados que receberam TP exógeno (0,5 mg/dia) apresentavam níveis plasmáticos de testosterona superiores

do que os controlos tratados com veículo ou com o Composto VI. No entanto, não foram registadas diferenças significativas nos níveis plasmáticos de testosterona entre os animais hemi-orquiectomizados em qualquer um dos grupos de tratamento. O tratamento com Composto VI não afectou os níveis de testosterona em ratos macho intactos, hemi-orquiectomizados ou castrados, demonstrando que o Composto VI exerce pouco ou nenhum efeito sobre a produção endógena de androgénio em doses farmacologicamente relevantes.

Quadro 1. Níveis plasmáticos de testosterona (ng/ml) em diferentes grupos de tratamento (n=5)				
	Controlo	Composto VI (0,5 mg/dia)	TP (0,5 mg/dia)	
Intactos	2,674 ± 1,476	1,830 ± 0,510	1,482 ± 0,416	
Hemi-orquiectomizados	1,740 ± 1,049	1,404 ± 0,810	2,366 ± 1,232	
Castrados	0,036 ± 0,075 ‡‡	0,066 ± 0,148 ‡‡	0,258 ± 0,103*‡‡	

* p<0,05 comparativamente ao grupo de controlo.
† p<0,05 comparativamente com o grupo intacto.
‡ p<0,05 comparativamente ao grupo hemi-orquiectomizado.

Os níveis plasmáticos de FSH e LH (Quadro 2 e 3 na página seguinte) aumentaram significativamente em animais submetidos a orquiectomia bilateral (ou seja, controlos castrados). Os níveis plasmáticos de FSH e LH em animais hemi-orquiectomizados não foram significativamente diferentes do que os níveis dos animais intactos, corroborando a observação de que a orquectomia unilateral não exerceu qualquer efeito sobre os níveis plasmáticos de testosterona ou hormonas pituitárias que a regulam. O

tratamento com TP provocou uma redução significativa dos níveis de FSH e LH em ratos macho castrados, indicando que o TP suprime a produção da hormona pituitária. No entanto, o Composto VI não exerceu qualquer efeito sobre os níveis plasmáticos de FSH e LH. Estes dados indicam que o Composto VI não exerce efeito sobre a produção da hormona pituitária e é, por isso, vantajoso para uso em animais intactos. Não se registaram diferenças significativas nos níveis de FSH e LH observados em animais intactos ou hemi-orquiectomizados.

Quadro 2. Níveis plasmáticos de FSH (ng/ml) em diferentes grupos de tratamento (n=5)

	Controlo	Composto VI (0,5 mg/dia)	TP (0,5 mg/dia)
Intactos	13,0 ± 1,3	14,4 ± 1,7	11,4 ± 1,7
Hemi-orquiectomizados	18,0 ± 1,9†	15,2 ± 2,2	17,2 ± 3,3†
Castrados	68,6 ± 6,3 †‡	69,6 ± 11,7 †‡	58,0 ± 6,9*†‡

* p<0,05 comparativamente ao grupo de controlo.

† p<0,05 comparativamente com o grupo intacto.

‡ p<0,05 comparativamente ao grupo hemi-orquiectomizado.

Quadro 3. Níveis plasmáticos de LH (ng/ml) em diferentes grupos de tratamento (n=5)

	Controlo	Composto VI (0,5 mg/dia)	TP (0,5 mg/dia)
Intactos	0,160 ± 0,187	0,026 ± 0,037	0,168 ± 0,173
Hemi-orquiectomizados	0,240 ± 0,268	0,124 ± 0,115	0,124 ± 0,092
Castrados	8,704 ± 1,709 †‡	8,644 ± 2,799†‡	6,702 ± 1,513†‡

* p<0,05 comparativamente ao grupo de controlo.

† p<0,05 comparativamente com o grupo intacto.

‡ p<0,05 comparativamente ao grupo hemi-orquiectomizado.

Analisaram-se os efeitos da orquiectomia unilateral, da orquiectomia bilateral, TP e Composto VI nos níveis plasmáticos de osteocalcina (Quadro 4). A osteocalcina é um marcador osteoblástico específico que pode ser usado para avaliar a taxa de formação óssea endógena. Não se registaram diferenças significativas nos níveis de osteocalcina entre os animais intactos, hemi-orquiectomizados e castrados nos animais tratados com veículo (ou seja, controlo). No entanto, o tratamento com Composto VI levou a um aumento significativo dos níveis plasmáticos de osteocalcina em animais hemi-orquiectomizados e castrados. O TP não surtiu qualquer efeito sobre os níveis plasmáticos de osteocalcina. Estes dados demonstram que o Composto VI aumenta a taxa de formação óssea em animais macho sem efeitos sobre as concentrações plasmáticas de testosterona, FSH ou LH.

Quadro 4. Níveis plasmáticos de osteocalcina (ng/ml) em diferentes grupos de tratamento (n=5)				
	Controlo	Composto VI (0,5 mg/dia)	TP (0,5 mg/dia)	
Intactos	59,403 ± 13,933	55,584± 9,715	74,952±15,399	
Hemi-orquiectomizados	62,110±14,770	89,804±15,515†	77,236 ±24,418	
Castrados	66,965 ± 11,305	±94,215±12,568*†	65,976± 11,213	

* p<0,05 comparativamente ao grupo de controlo.

† p<0,05 comparativamente com o grupo intacto.

‡ p<0,05 comparativamente ao grupo hemi-orquiectomizado.

Em animais intactos, o Composto VI reduziu a dimensão da próstata em 79% comparativamente ao observado nos animais de controlo, sem alterações estatisticamente significativas na dimensão das vesículas seminais ou músculo elevador do ânus (Quadro 5, em baixo, e Figura 2). Os efeitos farmacológicos e selectividade tecidual do Composto VI foram mais evidentes nos animais hemi-orquiectomizados. O Composto VI reduziu a dimensão da próstata e das vesículas seminais em 75% e 79%, respectivamente, e aumentou a dimensão do músculo elevador do ânus em 108% comparativamente aos animais hemi-orquiectomizados não tratados. Estas observações demonstram que o Composto VI actua como agonista parcial na próstata e vesículas seminais e como agonista completo no músculo elevador do ânus. Não se registaram quaisquer efeitos farmacológicos adversos.

Quadro 5. Comparação dos efeitos androgénicos e anabólicos do Composto VI e TP em ratos intactos, hemi-orquiectomizados e castrados (% de controlo intacto, n=5)

Órgãos		Controlo	COMPOSTO VI (0,5 mg/dia)	TP mg/dia)
Próstata	Intactos	100,00±13,13	79,41± 9,32*†	97,45 ±10,82
	Hemi-castrados	86,42±19,52	74,69 ±8,44*†	98,57 ± 7,98
		7,19 ± 1,25	32,55±11,65*†‡	76,78±10,43*‡

Vesícula seminal	Intactos	100,00±18,84	90,54± 12,10	103,95±13,23
	Hemi-castrados	102,93±7,47 8,97 ± 1,23	78,55 ± 13,58†‡ 16,47 ± 5,21*†‡	114,19±23,81 63,48±17,05*‡
Elevador do ânus	Intactos	100,00±12,69	109,15 ± 14,68	95,61 ± 9,34
	Hemi-castrados	92,94 ± 7,83 42,74 ± 5,22	108,10 ± 8,92‡ 100,65 ±10,86‡	98,63 ± 10,47 87,27 ±10,25‡
* p<0,05 comparativamente ao grupo de controlo.				
† p<0,05 comparativamente com o grupo intacto.				
‡ p<0,05 comparativamente ao grupo hemi-orquiectomizado.				

O Composto VI apresentou efeitos potentes e efeitos farmacológicos selectivos dos tecidos em ratos macho intactos, hemi-orquiectomizados e castrados. O Composto VI levou a uma redução significativa dos pesos da próstata em animais intactos e hemi-orquiectomizados, e foi menos eficaz do que o TP no aumento do peso da próstata em animais castrados. Registaram-se efeitos farmacológicos semelhantes nas vesículas seminais (outro órgão geralmente considerado um marcador dos efeitos androgénicos), com a excepção de que o Composto VI não exerceu qualquer efeito sobre o peso das vesículas seminais de animais intactos. O tratamento com Composto VI levou a um aumento significativo do peso do músculo elevador do ânus em animais hemi-orquiectomizados e castrados. Estes efeitos foram mais visíveis do que aqueles observados com o TP. Estes dados demonstram os efeitos farmacológicos do Composto VI. É importante notar que estes efeitos foram observados na

ausência de quaisquer alterações das concentrações plasmáticas de FSH, LH e testosterona. O Composto VI aumentou as concentrações plasmáticas de osteocalcina. Resumindo, estes dados comprovam que o Composto VI induz um perfil farmacológico óptimo em animais macho, identificando-o como o primeiro membro de uma nova classe de SARMs biodisponíveis e selectivos de tecidos.

EXEMPLO de referência 3

Actividade farmacológica e selectividade tecidual do Composto II, hidroxiflutamida e finasterida em ratos macho intactos

O Composto II é um modulador selectivo do receptor de androgénio (SARM) em ratos macho castrados. Comportou-se como um agonista em tecido anabólico, e como um agonista parcial em tecido androgénico. Quando administrado a ratos macho intactos numa dose de 0,5 mg/dia, o Composto II reduz significativamente o peso da próstata em 63% comparativamente com o observado em animais intactos tratados com veículo, sem afectar o peso do músculo elevador do ânus. A selectividade tecidual do Composto II demonstrada em ratos macho intactos poderia ser explicada por dois possíveis mecanismos: 1) na presença de testosterona endógena, o Composto II simplesmente se comportou como agonista parcial em tecido androgénico dependente de DHT; 2) o Composto II também é um inibidor da 5- α redutase, para além da sua actividade de agonista parcial em tecidos androgénicos.

Métodos: Adquiriram-se ratos macho Sprague-Dawley através da empresa Harlan Biosciences (Indianapolis, IN). Mantiveram-se os animais num ciclo de 12 horas de luz e escuridão com alimento e água disponíveis *ad libitum*. Distribuíram-se aleatoriamente ratos macho Sprague-Dawley com pesos compreendidos entre as 189 e as 226 gramas entre 9 grupos de 5 animais. Trataram-se os animais intactos com hidroxiflutamida (0,5, 1, 5, 10 ou 25 mg/kg), finasterida (5 mg/kg), Composto II (0,5, 1, 5, 10, 25 mg/kg) ou veículo durante 3, 6 ou 9 dias. Dissolveram-se os fármacos em DMSO:PEG300 (20:80, v:v) e administraram-se diariamente através de injecções subcutâneas, e ajustaram-se as dosagens com base no peso corporal do animal, medido diariamente. Também se incluiu um grupo de ratos castrados ($n=5$) como controlo para cada ponto temporal. No final de cada período de tratamento, sacrificaram-se os animais 8 horas após da última dose, recolheram-se e pesaram-se os tecidos androgénicos e anabólicos (próstata ventral, vesícula seminal e músculo elevador do ânus), congelou-se a próstata e armazenou-se a -80°C para analisar as concentrações tecidulares de DHT e testosterona. Recolheram-se amostras de sangue e usaram-se as mesmas para a medição dos marcadores séricos, incluindo FSH, LH e testosterona. Normalizaram-se os pesos dos órgãos consoante os pesos corporais. Determinaram-se as alterações percentuais através de comparação com os animais intactos. Realizaram-se as análises estatísticas de todos os parâmetros por ANOVA a um factor com o valor alfa definido *a priori* em $p<0,05$.

Resultados: As Figuras 3 a 5 mostram a alteração dos pesos dos órgãos em todos os grupos de tratamento após

diferentes períodos de tratamento. A hidroxiflutamida em todas as doses (0,5, 1, 5, 10, 25 mg/kg) reduziu significativamente o peso da próstata, da vesícula seminal e do músculo elevador do âneus num prazo de três dias de tratamento. No entanto, não se observou qualquer relação dose-resposta típica em qualquer um destes órgãos. Da mesma forma em todos os grupos, a próstata, vesícula seminal e músculo elevador do ânus foram significativamente reduzidos em aproximadamente 60%, 50% e 85%, respectivamente. Não se registou uma diferença significativa entre qualquer dos dois grupos. No mesmo ponto temporal, a castração reduziu significativamente a próstata, vesícula seminal e músculo elevador do ânus em 45%, 30% e 71%, respectivamente. Nos grupos tratados com Composto II, também não se registou qualquer relação dose-resposta típica, registrando-se resultados semelhantes na maioria destes grupos (0,5, 1, 5, 10, 25 mg/kg) após três dias de tratamento. No geral, o Composto II reduziu os pesos da próstata e da vesícula seminal em 80% e 70%, sem afectar o peso do músculo elevador do ânus. Na mesma fase, a finasterida (5 mg/kg) reduziu significativamente o peso da próstata e da vesícula seminal em 59% e 38%, não apresentando qualquer efeito sobre o peso do músculo elevador do ânus.

Seis dias após a castração, os pesos da próstata, da vesícula seminal e do músculo elevador do ânus reduziram em 22%, 24% e 65% nos níveis normais. No entanto, as alterações do peso dos órgãos em animais tratados com hidroflutamida não seguiram o padrão observado após três dias de tratamento. Nos grupos com doses mais baixas (0,5, 1, 5, 10 mg/kg) de animais tratados com hidroxiflutamida, não se observaram demais reduções em quaisquer pesos dos

órgãos. Por outro lado, os pesos dos órgãos destes grupos regressaram aos níveis observados em animais intactos. Apenas a dose mais elevada (25 mg/kg) reduziu significativamente a próstata, vesícula seminal e músculo elevador do ânus em 54%, 41% e 65%, respectivamente. Embora não tenha sido observada uma aparente relação dose-resposta nestes grupos tratados com hidroxiflutamida, o grupo com a dose mais elevada começou a mostrar uma diferença significativa em relação aos grupos com doses baixas. Nos animais tratados com Composto II, as alterações na próstata, vesícula seminal e músculo elevador do ânus foram idênticas àquelas observadas após três dias de tratamento, e não se observou uma relação típica entre dose-resposta. Em doses mais elevadas (5, 10, 25 mg/kg), registaram-se reduções significativas dos pesos da próstata e vesícula seminal, variando entre os 70 e os 80% na próstata, e os 45 e os 68% na vesícula seminal. Mais importante é o facto de que nenhuma destas doses provocou quaisquer alterações significativas nos pesos do músculo elevador do ânus, demonstrando a actividade farmacológica selectiva tecidual do Composto II e seu potencial valor no tratamento da HBP. A finasterida (5 mg/kg) reduziu significativamente os pesos da próstata e da vesícula seminal em 67% e 47%, e não se registaram alterações significativas no peso do músculo elevador do ânus.

Nove dias após a castração, os pesos da próstata, vesícula seminal e músculo elevador do ânus diminuíram adicionalmente até 15%, 14% e 62%, respectivamente. As alterações do peso dos órgãos observadas nos animais tratados com finasterida (5 mg/kg) foram semelhantes àquelas observadas após três a seis dias de tratamento. Os

pesos da próstata e vesícula seminal reduziram em 55% e 29%, e o peso do músculo elevador do ânus não foi significativamente alterado. Nos grupos tratados com o Composto 1, registaram-se efeitos crescentes da redução dos pesos da próstata e da vesícula seminal em grupos com doses baixas (0,5, 1 e 5 mg/kg). No entanto, as reduções em todas as doses elevadas (5, 10, 25 mg/kg) não foram dependentes da dose e os pesos da próstata e da vesícula seminal foram significativamente reduzidos em 50% e 45%, respectivamente. Igualmente, não foram registadas alterações significativas nos pesos do músculo elevador do ânus na maioria dos grupos com dose após nove dias de tratamento, com exceção de um aumento significativo (112%) registado no grupo com a dose mais elevada (25 mg/kg). O tratamento com hidroflutamida finalmente apresentou uma relação dose-resposta após nove dias de tratamento. Diferente daquilo que se registou após seus dias de tratamento, observaram-se reduções moderadas nos pesos da próstata, vesícula seminal e músculo elevador do ânus em doses baixas (0,5, 1, 5, 10 mg/kg), e as alterações foram dependentes da dose. A dose de 25 mg/kg manteve os seus efeitos em todos os pesos dos órgãos num nível idêntico comparativamente aos pontos temporais anteriores.

Resumindo, a dose mais elevada (25 mg/kg) de hidroxiflutamida reduziu significativamente os pesos dos órgãos da próstata, vesícula seminal e músculo elevador do ânus após 3, 6 ou 9 dias de tratamento. No entanto, verificaram-se algumas flutuações nos grupos com doses mais baixas (0,5, 1, 5, 10 mg/kg) e não se observou uma relação dose-resposta típica até ao final do tratamento de nove dias. A finasterida, 5 mg/kg, reduziu significativamente os

pesos da próstata e da vesícula seminal numa extensão idêntica após 3, 6, 9 dias de tratamento, enquanto que não afectou o peso do músculo elevador do ânus. O Composto II também teve a capacidade de reduzir os pesos da próstata e da vesícula seminal em animais intactos após 3, 6 ou 9 dias de tratamento e não se observou uma dose-resposta típica no 3.^º e 6.^º dias, embora tenham sido registadas algumas alterações dependentes da dose nas doses mais baixas (0,5, 1, 5 mg/kg) após tratamento de 9 dias. No entanto, o Composto II não reduziu significativamente os pesos do músculo elevador do ânus em qualquer uma das doses após tratamento de 3, 6 ou 9 dias. O tratamento com 25 mg/kg aumentou o peso do músculo elevador do ânus em 12% após tratamento de 9 dias. Os efeitos do Composto II sobre os tecidos androgénicos foram idênticos aos da hidroxiflutamida, enquanto que os seus efeitos sobre o músculo elevador do ânus foram idênticos àqueles da finasterida.

EXEMPLO de referência 4

Composto II reduz a próstata em ratos Sprague-Dawley intactos

Colocaram-se aleatoriamente 20 ratos Sprague-Dawley macho com pesos entre as 100 e as 175 gramas, em 4 grupos de tratamento com 5 animais/grupo. Trataram-se os animais através de sonda esofágica com veículos (10% de etanol e 90% de polietilenoglicol) ou Composto II (dissolvido no veículo) de acordo com os seguintes grupos de tratamento: Grupo 1 = 0 mg/kg (apenas veículo); Grupo 2 = Composto II,

30 mg/kg; Grupo 3 = Composto 11, 100 mg/kg; Grupo 4 = Composto 11, 300 mg/kg. Cada animal recebeu doses únicas diárias durante sete dias consecutivos. No dia 8, sacrificaram-se os animais e dissecou-se e pesou-se a próstata ventral de cada animal. Normalizaram-se os pesos da próstata (p) em relação ao peso corporal (g), sendo que os resultados são apresentados na Figura 6. Os animais tratados com 10 mg/kg do Composto II apresentaram uma redução significativa do rácio peso da próstata-corpo de 0,62% relativamente aos 0,128% registados no grupo de controlo com 0 mg/kg (Grupo 1). Em todos os grupos de tratamento, o Composto 11 reduziu dramaticamente o peso da próstata (normalizado com base no peso corporal) em mais de 48,4% comparativamente ao controlo intacto ($p<0,01$). Além disso, ao aumentar a dose em 100 vezes acima dos 10 mg/kg por dia não aumentou significativamente a atrofia da próstata (10 mg/kg comparativamente aos 1000 mg/kg). Os resultados aqui demonstrados mostram que o Composto II constituirá uma intervenção eficaz para a redução da dimensão da próstata e, consequentemente, para a minimização dos sintomas associados à hiperplasia benigna da próstata em doses farmacológicas relativamente baixas.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pela requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o EPO não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- WO 0216310 A [0010]

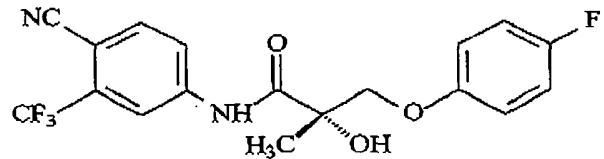
Literatura não relacionada com patentes, citada na descrição

- **Strauch, G. et al.** *Eur. Urol.*, 1994, vol. 26, 247-252 [0006]
- **Rhodes, L. et al.** *Prostate*, 1993, vol. 22, 43-51 [0006]
- **Bone, K.** *The European Journal of Herbal Medicine*, 1998, vol. 4 (1), 15-24 [0006]
- **Russel et al.** *Annu. Rev. Biochem.*, 1994, vol. 63, 25-61 [0007]
- **Matsumoto.** *Endocrinol. Met. Clin. N. Am.*, 1994, vol. 23, 857-75 [0091]
- **Sundaram et al.** 7 Alpha-Methyl-Nortestosterone(MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception. *Ann. Med.*, 1993, vol. 25, 199-205 [0091]

- **Langer.** *Science*, 1990, vol. 249, 1527-1533 [0112]
[0119]
- **Treat et al.** *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*. Liss, 1989, 353-365 [0112]
- **Lopez-Berestein.** *LIPOSOMES IN THE THERAPY INFECTIOUS DISEASE AND CANCER*. 317-327 [0112]
- **Sefton.** *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.*, 1987, vol. 14, 201 [0119]
- **Buchwald et al.** *Surgery*, 1980, vol. 88, 507 [0119]
- **Sauder et al.** *N. Engl. J. Med.*, 1989, vol. 321, 574 [0119]
- **Goodson.** *Medical Applications of Controlled Release*, 1984, vol. 2, 115-138 [0119]

REIVINDICAÇÕES

1. Composto modulador selectivo do receptor do androgénio (SARM) representado pela estrutura de fórmula IX:



IX.

2. Composição farmacêutica que inclui um composto de acordo com a revindicação 1 e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

3. Isómeros ópticos, estereoisómero, hidrato, N-óxido ou qualquer combinação destes, do composto da reivindicação 1.

4. Sal farmaceuticamente aceitável de um composto da reivindicação 1.

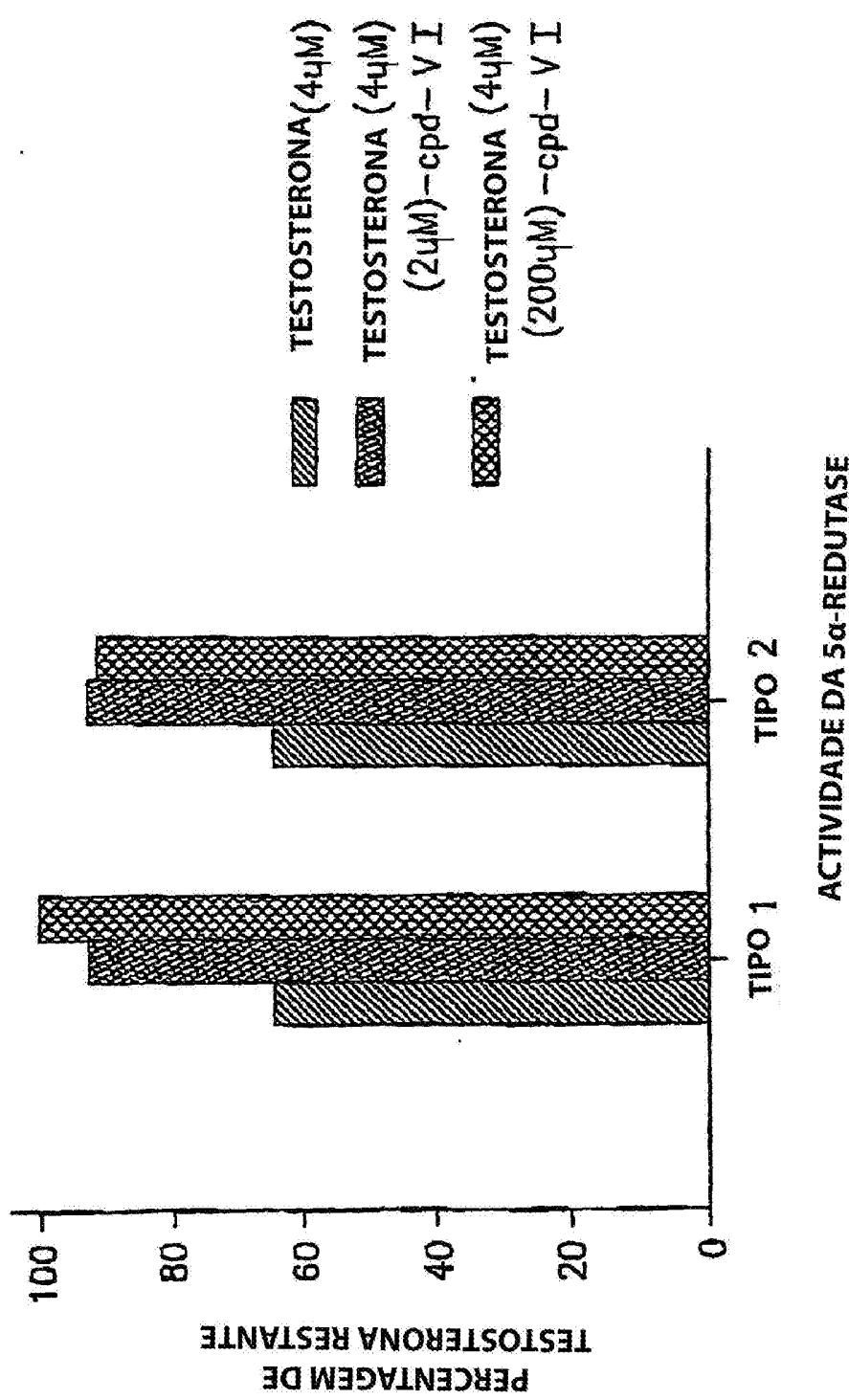


FIG. 1

ACTIVIDADE DA 5 α -REDUTASE

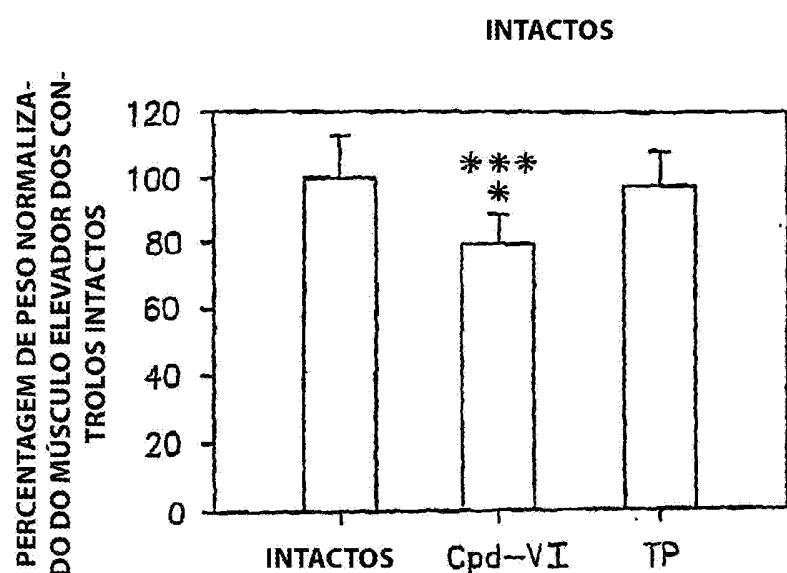


FIG. 2A

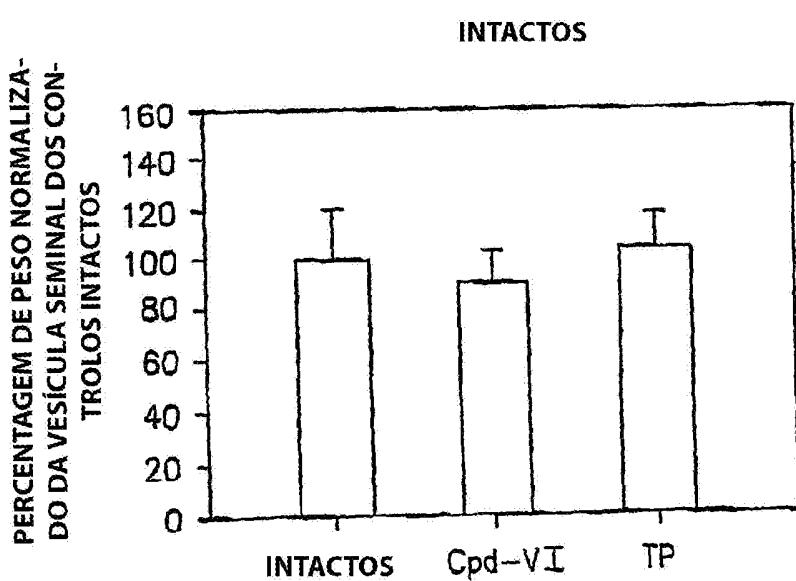


FIG. 2B

PERCENTAGEM DE PESO NORMALIZADO DO
MÚSCULO ELEVADOR DO ÁNUS DOS CON-
TROLOS INTACTOS

INTACTOS

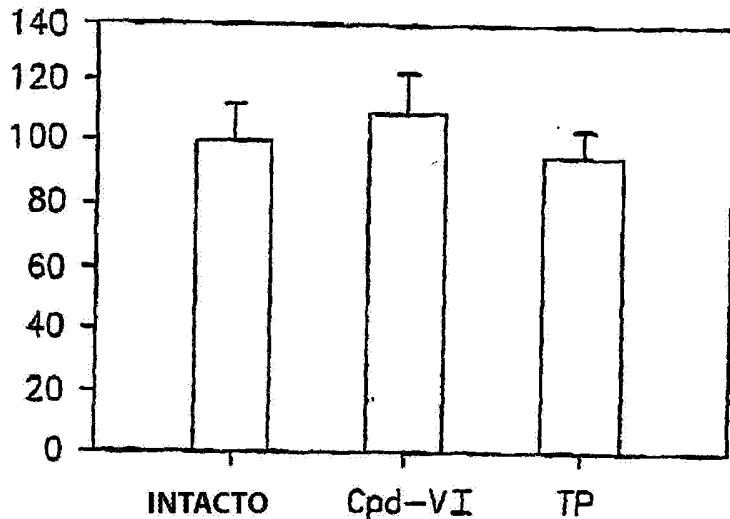


FIG.2C

PERCENTAGEM DE PESO NORMALIZA-
DO DO MÚSCULO ELEVADOR DOS
CONTROLOS INTACTOS

HEMI-ORQUIEKTOMIZADOS

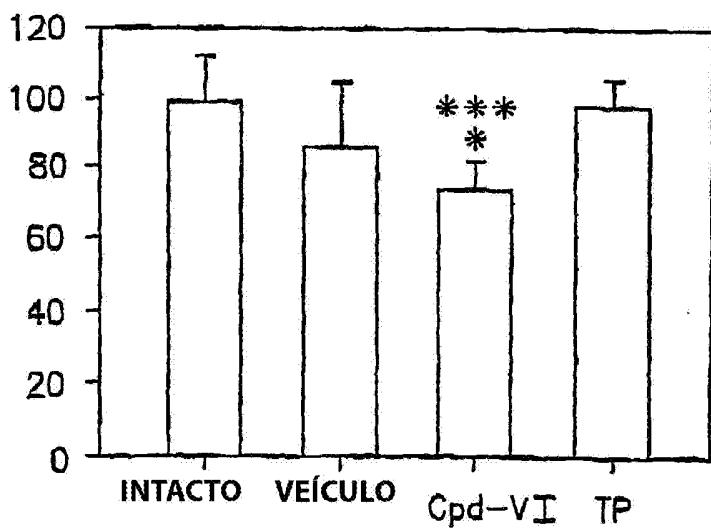


FIG.2D

PERCENTAGEM DE PESO NORMALIZADO DA VESÍCULA SEMINAL DOS CONTROLOS INTACTOS

HEMI-ORQUIECTOMIZADOS

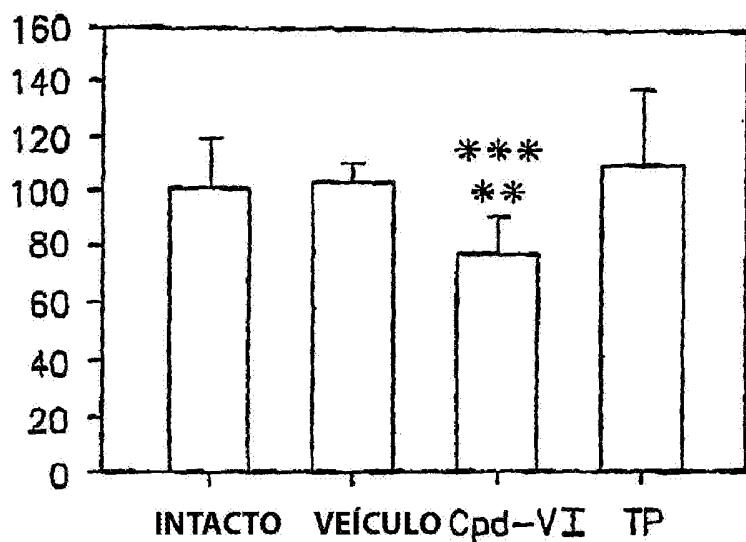


FIG.2E

PERCENTAGEM DE PESO NORMALIZADO DO MÚSCULO ELEVADOR DO ÁNUS DOS CONTROLOS INTACTOS

HEMI-ORQUIECTOMIZADOS

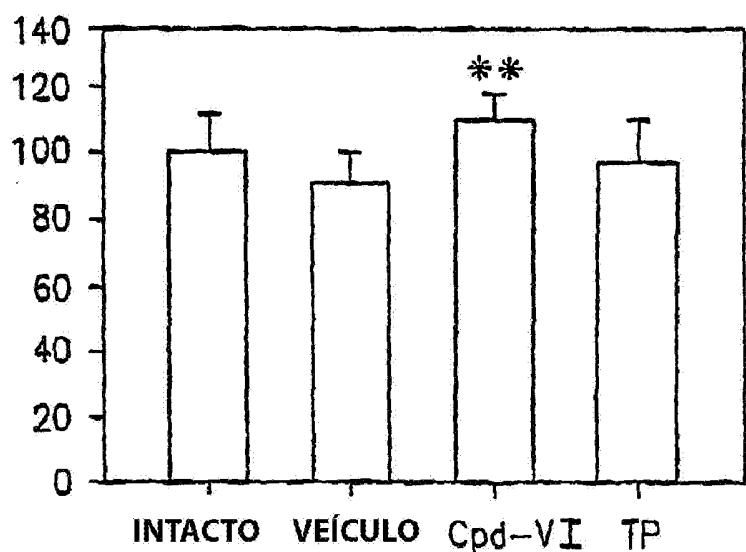


FIG.2F

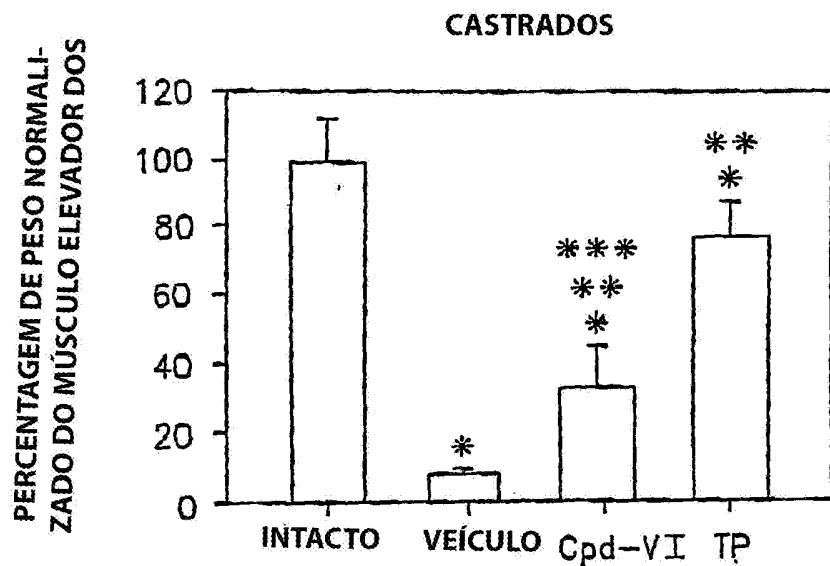


FIG.2G

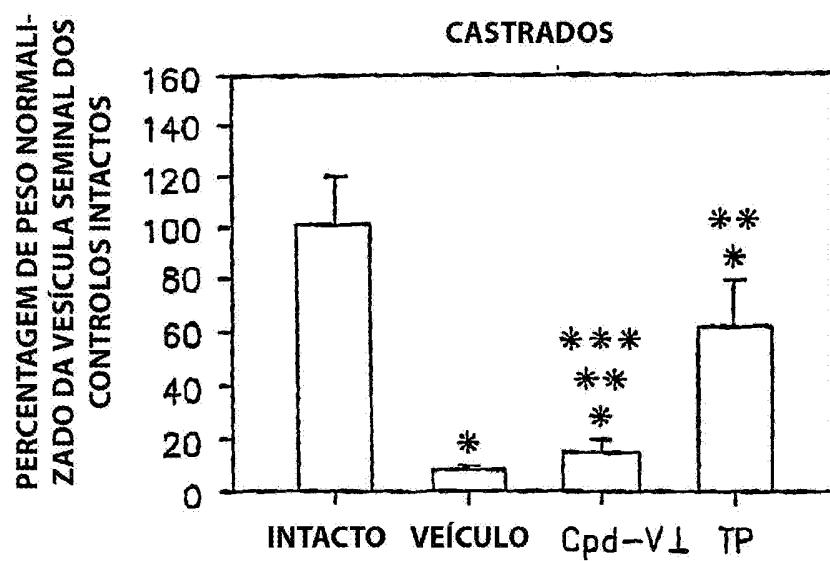


FIG.2H

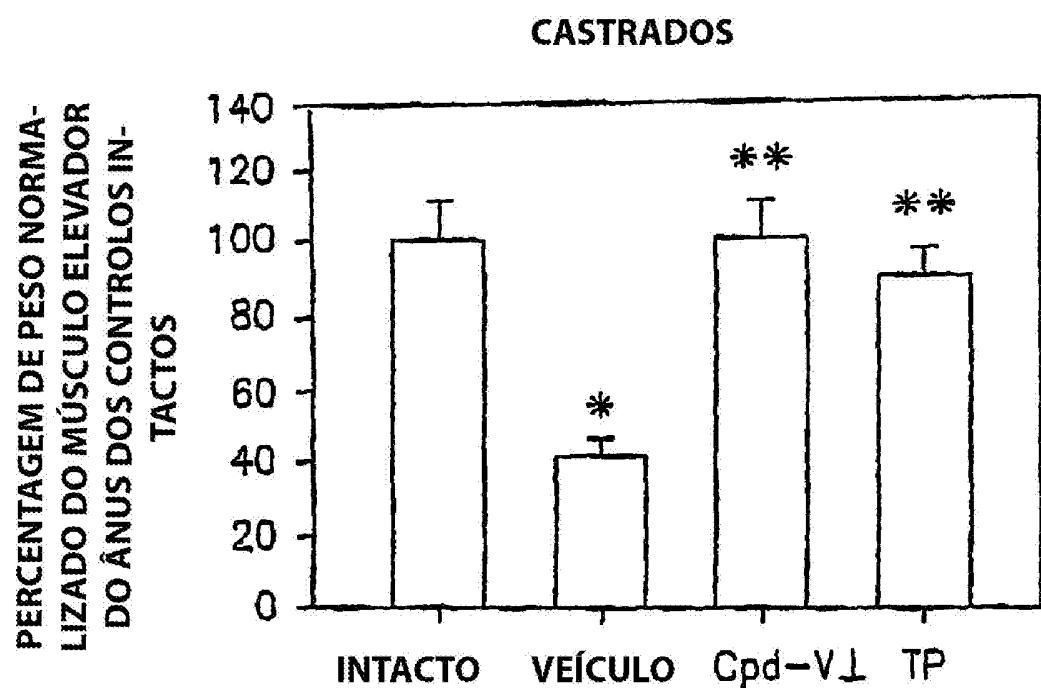


FIG.2I

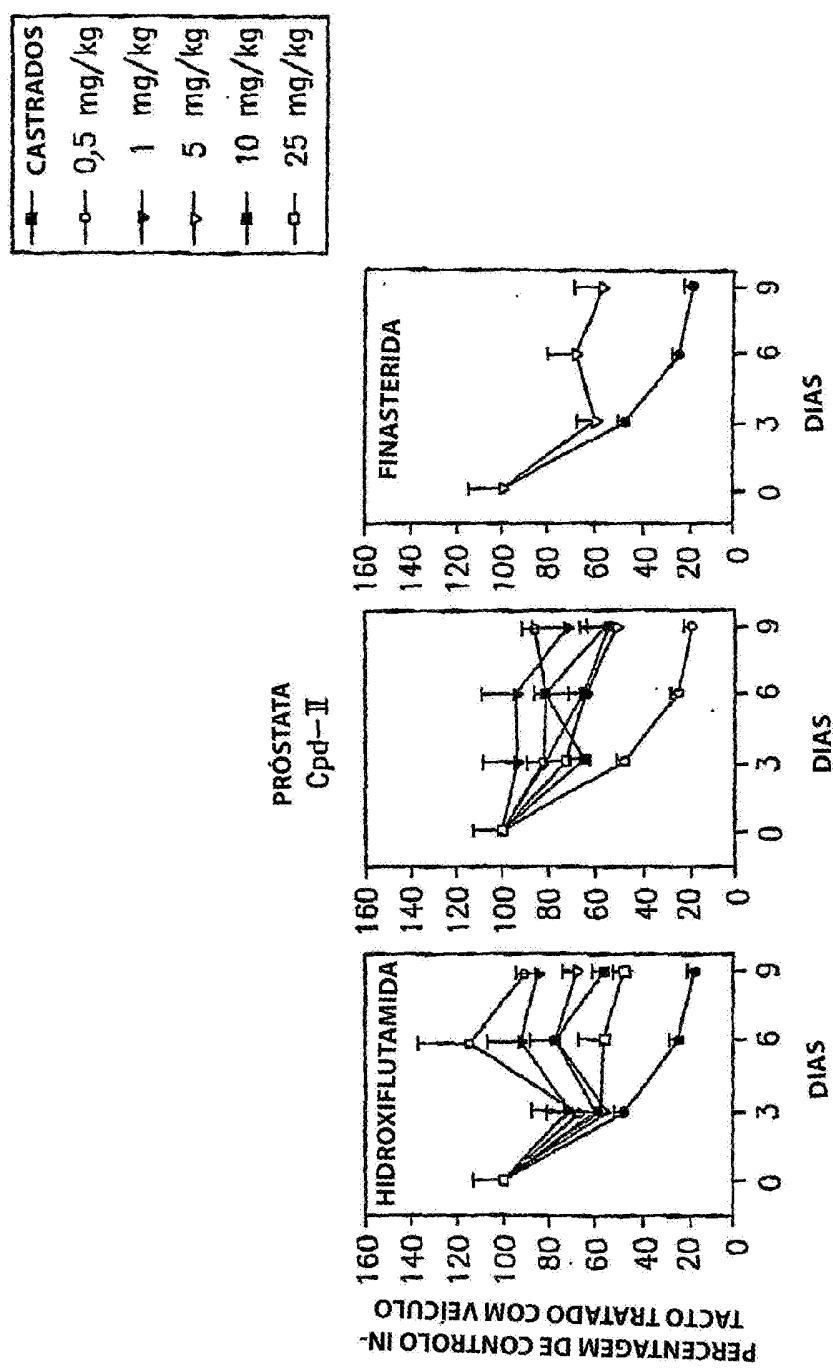


FIG. 3

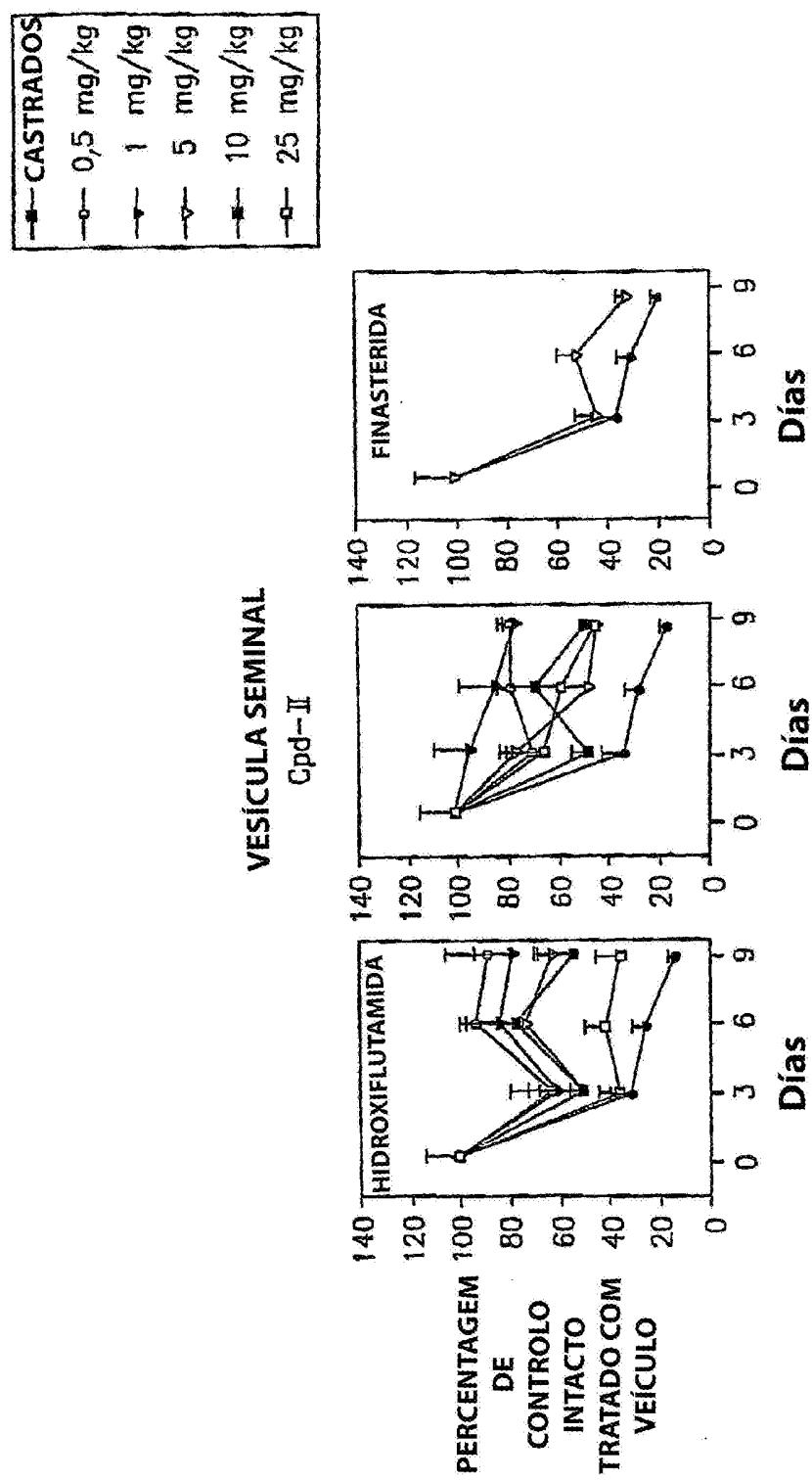


FIG.4

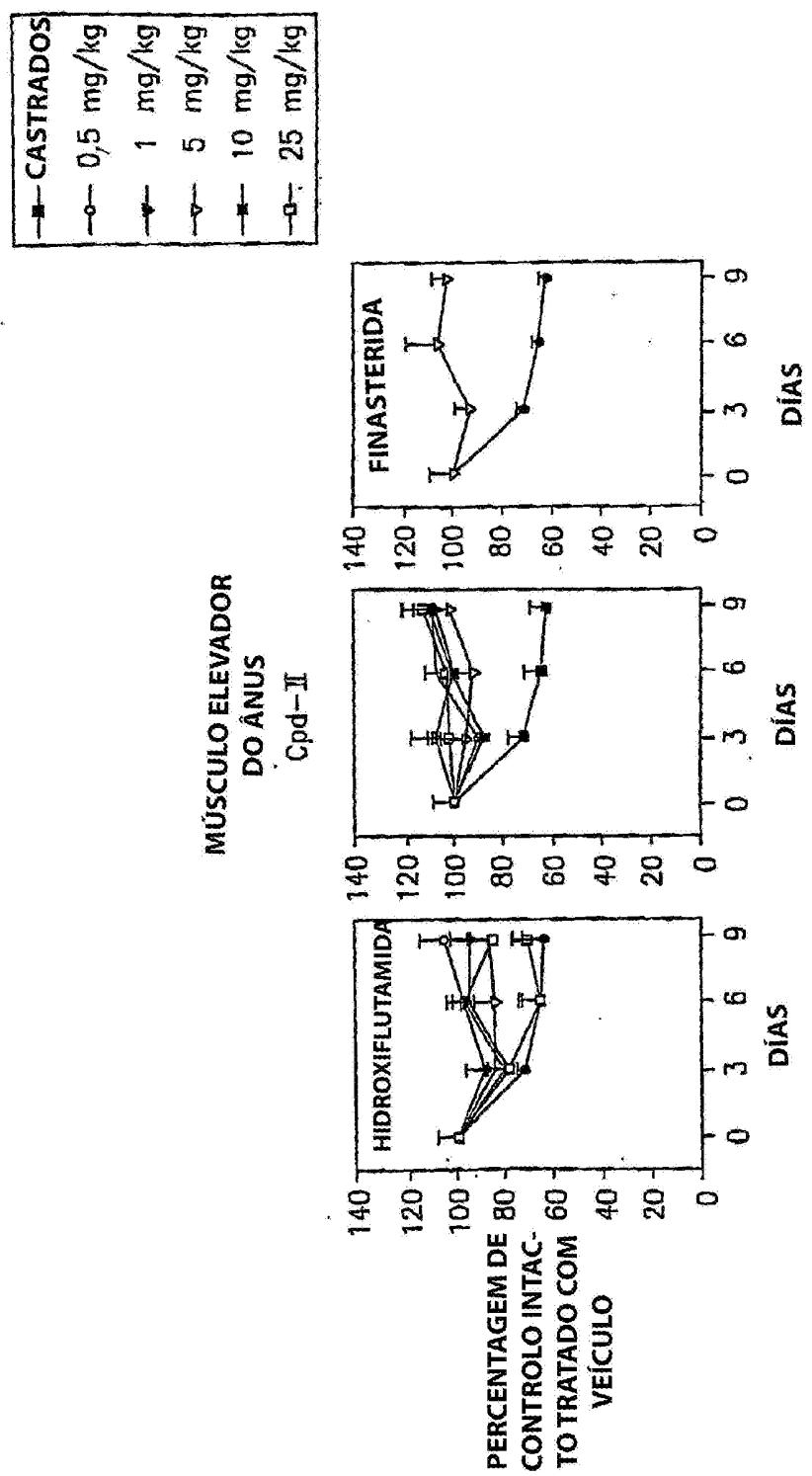


FIG. 5

EFETO DO COMPOSTO II NA PRÓSTATA VENTRAL DE RATOS

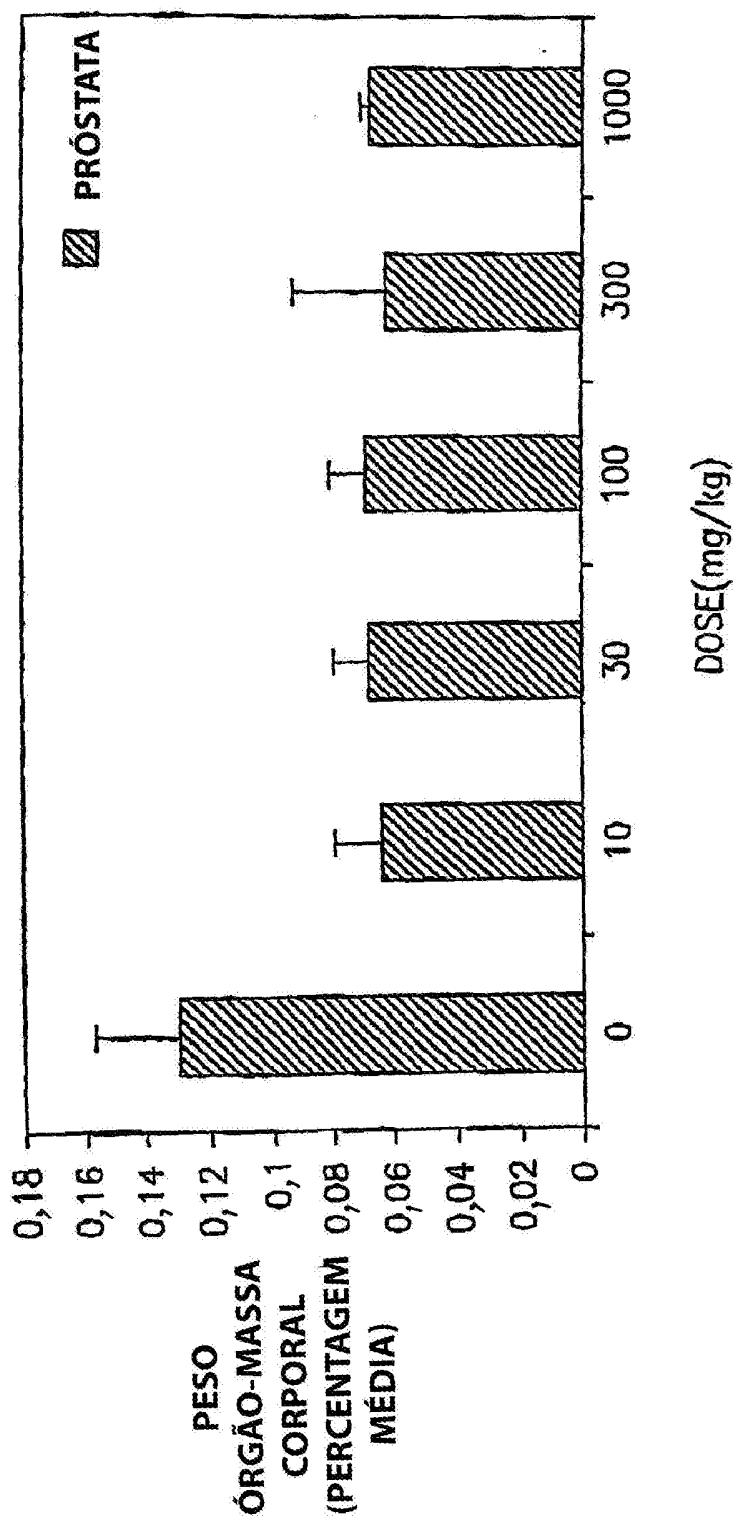


FIG. 6