



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 507**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02778604 .5**
86 Fecha de presentación : **15.10.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1439841**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.07.2004**

54 Título: **Moduladores de receptor de andrógenos y procedimientos de uso de los mismos.**

30 Prioridad: **19.10.2001 US 334866 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73 Titular/es: **Merck & Co., Inc.**
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065-0907, US

72 Inventor/es: **Coleman, Paul, J. y**
Neilson, Lou Anne

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 291 507 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de receptor de andrógenos y procedimientos de uso de los mismos.

5 **Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica prioridad de la Solicitud provisional de los Estados Unidos N°. de Serie: 60/334.866, presentada el 19 de octubre de 2001.

10 **Antecedentes de la invención**

Los andrógenos juegan papeles importantes en desarrollo postnatal que son más pronunciados en la adrenarquía y la pubarquía. La producción de andrógenos promueve el anabolismo musculoesquelético asociado con el crecimiento puberal tanto en machos como en hembras. En la pubertad, los andrógenos ováricos y testiculares son responsables del vello puberal, acné, y potenciación de la libido. En varones, la exposición a niveles incrementados 100 veces de andrógenos endógenos da como resultado el dimorfismo de género en masa ósea, masa muscular (balance positivo de nitrógeno), y peso corporal superior, y se requieren para desarrollo sexual normal (maduración de órganos sexuales externos, espermatogénesis, próstata y vesícula seminal). El retraso en la pubertad disminuye el pico de masa ósea lograda durante la edad adulta. (Bhasin, S. y col., Eds. *Pharmacology, Biology, and Clinical Applications of Androgens: Current Status and Future Prospects*. Wiley-Liss, Inc.: Nueva York, 1996). En mujeres, la menopausia natural causa pérdida virtualmente completa de producción de estrógenos ováricos y reduce gradualmente producción ovárica de andrógenos en aproximadamente el 50%. Las consecuencias fisiológicas de producción reducida de andrógenos después de la menopausia son evidentes en energía y libido disminuidas, y contribuyen significativamente en muchas mujeres a síntomas vasomotores. La emisión de andrógenos disminuida se piensa que contribuye también -junto con la secreción de hormona del crecimiento (GH) pituitaria declinante y la acción de factor de crecimiento 1 (IGF1) derivado de insulina declinante- a sarcopenia dependiente de edad, balance de nitrógeno negativo y pérdida de masa ósea. (Vestergaard, y col., *Effect of sex hormone replacement on the insulin-like growth factor system and bone mineral: a cross-sectional and longitudinal study in 595 perimenopausal women participating in the Danish Osteoporosis Prevention Study*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84: 2286-90, 1999; y Bashin, y col., Eds. *Pharmacology, Biology, and Clinical Applications of Androgens: Current Status and Future Prospects*, Wiley-Liss, Inc.: Nueva York, 1996). La osteoporosis postmenopáusica resulta principalmente de deficiencia de estrógenos. Sin embargo, muchas mujeres quienes recibieron terapia de reemplazamiento de estrógenos aún perdían hueso con la edad y desarrollaban fracturas osteoporóticas relacionadas con la edad (aunque a una velocidad menor que aquellas que tomaron estrógenos), indicando que tanto estrógenos como andrógenos juegan papeles importantes para salud ósea tanto en mujeres como en hombres. El decrecimiento simultáneo en masa ósea, masa muscular y fuerza muscular incrementa el riesgo de caídas y especialmente de fracturas de cadera tanto en hombres como en mujeres de edad mayor a 65 años. De hecho, un tercio de todas las fracturas de cadera tienen lugar en hombres.

El receptor de andrógenos (AR) pertenece a la superfamilia de los receptores nucleares y controla la transcripción en una manera dependiente de ligando (Brinkman, y col., *Mechanisms of androgen receptor activation and function*, *J. Ster. Biochem. Mol. Biol.* 69, 307-313, 1999). Tras unión a andrógenos, AR se une directamente a secuencias de DNA específicas presentes en la región promotora de genes de respuesta a andrógenos, denominados elementos de respuesta a andrógenos (ARE), para estimular transcripción. Los ligandos que interactúan con AR y activan o reprimen la transcripción génica se clasifican como agonistas de AR, mientras que los ligandos que interactúan con AR y bloquean transactivación o transrepresión de genes inducidos por andrógenos endógenos se clasifican como antagonistas de AR. Un número de agonistas de andrógenos naturales o sintéticos se han usado para tratamiento de trastornos musculoesqueléticos o hematopoyéticos y para terapia de sustitución hormonal. Además, los antagonistas de AR, tales como flutamida o bicalutamida, se usan para tratamiento de cáncer de próstata. Sin embargo, se ha limitado el uso clínico de estos agonistas o antagonistas de andrógenos debido a efectos indeseables, tales como hirsutismo e hipertrofia de próstata para agonistas, y pérdida ósea, fractura, ginecomastia y sarcopenia para antagonistas. Sería útil tener andrógenos disponibles con actividad agonista selectiva de tejido, los cuales incrementarían formación de hueso y masa muscular pero no inducirían la virilización.

La osteoporosis se caracteriza por pérdida ósea, que resulta de un desequilibrio entre resorción ósea (destrucción) y formación ósea, la cual empieza en la cuarta década continuando a lo largo de toda la vida a la velocidad de aproximadamente 1-4% por año (Eastell, *Treatment of postmenopausal osteoporosis*, *New. Eng. J. Med.* 338: 736, 1998). En los Estados Unidos, hay actualmente aproximadamente 20 millones de personas con fracturas detectables de las vértebras debidas a osteoporosis. Además, hay aproximadamente 250.000 fracturas de cadera por año debidas a osteoporosis, asociadas con una velocidad de mortalidad del 12%-20% dentro de los primeros dos años, mientras que el 30% de los pacientes requieren cuidado en su hogar de enfermería después de la fractura y muchos nunca llegan a ser totalmente móviles de nuevo. En mujeres postmenopáusicas, la deficiencia de estrógenos conduce a resorción ósea incrementada que da como resultado pérdida de huesos en las vértebras de alrededor del 5% por año, inmediatamente después de la menopausia. Así, el tratamiento/prevenición de primera línea de esta afección es inhibición de resorción ósea mediante bisfosfonatos, estrógenos, moduladores de receptor de estrógenos selectivos (SERM) y calcitonina. Sin embargo, inhibidores de resorción ósea no son suficientes para restaurar masa ósea para pacientes quienes han perdido ya una cantidad significativa de hueso. El incremento en BMD espinal logrado mediante tratamiento con bisfosfonato puede alcanzar el 11% después de 7 años de tratamiento con alendronato. Además, como la velocidad de recambio óseo difiere de sitio a sitio; más alta en el hueso trabecular de las vértebras que en la corteza de los huesos largos, los

inhibidores de resorción ósea son menos efectivos en incrementar BMD de cadera y en prevenir fractura de cadera. Por lo tanto, los agentes osteoanabólicos, los cuales incrementan la formación ósea cortical/periosteal y la masa ósea de los huesos largos, abordarían una necesidad insatisfecha en el tratamiento de osteoporosis especialmente para pacientes con alto riesgo de fractura de caderas. Los agentes osteoanabólicos también complementan los inhibidores de resorción ósea que se dirigen a la envoltura trabecular, conduciendo a una estructura ósea biomecánicamente favorable. (Schmidt, y col., *Anabolic steroid: Steroid effects on bone in women*, 1996, En: J. P. Bilezikian, y col., Ed. *Principles of Bone Biology*. San Diego: Academic Press).

Una cantidad de estudios proporciona la comprobación de principio de que los andrógenos son osteoanabólicos en mujeres y hombres. Los esteroides anabólicos, tales como decanoato de nandrolona o estanozolol, han mostrado incrementar masa ósea en mujeres posmenopáusicas. Los efectos benéficos de andrógenos en hueso en osteoporosis postmenopáusica están bien documentados en estudios recientes usando administración de testosterona y estrógenos combinada (Hofbauer, y col., *Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies*, *Eur. J. Endocrinol.* 140, 271-286, 1999). El tratamiento combinado incrementa significativamente la velocidad y extensión de la aparición en BMD (lumbar y de cadera), en relación al tratamiento con estrógenos solos. Adicionalmente, las combinaciones de estrógenos-progestinas que incorporan una progestina androgénica (noretindrona) más que acetato de medroxiprogesterona produjo grandes mejoras de BMD de cadera. Estos resultados se han confirmado recientemente en un estudio de comparación de doble ciego, de dos años mayor (N = 311) en el cual se demostró que combinaciones de estrógeno conjugado (CEE) y metiltestosterona orales son efectivas en promover incrementos de masa ósea en la espina dorsal y en la cadera, mientras que la terapia de estrógenos conjugados solo previno pérdida ósea (A two-year, double blind comparison of estrogen-androgen and conjugates estrogens in surgically menopausal women: Effects on bone mineral density, symptoms and lipid profiles. *J. Reprod. Med.* 44 (12): 1012-20, 1999). A pesar de los efectos benéficos de andrógenos en mujeres posmenopáusicas, el uso de andrógenos se ha limitado debido a la acción virilizadora y metabólica indeseable de andrógenos. Los datos de Watts y colegas demostraron que los sofocos decrecieron en mujeres tratadas con CEE + metiltestosterona; sin embargo, el 30% de estas mujeres sufrieron de incrementos significativos en acné y vello facial, una complicación de todas las farmacoterapias con andrógenos actuales (Watts, y col., *Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgen on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid-protein profiles in surgical menopause*, *Obstet. Gynecol.* 85, 529-537, 1995). Además, la adición de metiltestosterona a CEE disminuyó marcadamente los niveles de HDL, como se vio en otros estudios. Así, el perfil de efecto secundario virilizador y metabólico actual de terapias de andrógenos proporciona un fundamento fuerte para desarrollar agonistas de andrógenos selectivos de tejido para hueso.

Está bien establecido que los andrógenos juegan un papel importante en metabolismo óseo en hombres, el cual es análogo al papel de estrógenos en mujeres. (Anderson, y col., *Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis - effects of 6 months of treatment on bone mineral density and cardiovascular risk factors*, *Bone* 18: 171-177, 1996). Incluso en hombres eugonadales con osteoporosis establecida, la respuesta terapéutica a tratamiento con testosterona proporciona evidencia adicional de que los andrógenos ejercen efectos osteoanabólicos importantes. La BMD lumbar promedio se incrementó de 0,799 g/cm² a 0,839 g/cm², en 5 a 6 meses en respuesta a 250 mg de éster de testosterona intramuscular cada quincena (p = 0,001). Un escenario común para deficiencia de andrógenos tiene lugar en hombres con cáncer de próstata en fase D (metastático) quienes sufren terapia de privación de andrógenos (ADT). La orquiectomía endocrina se logra mediante agonistas de GnRH de acción prolongada, mientras que el bloqueo de receptor de andrógenos se implementa con flutamida o bicalutamida (agonistas de AR). En respuesta a privación hormonal, estos hombres sufren de sofocos, pérdida ósea significativa, debilidad, y fatiga. En un estudio piloto reciente de hombres con cáncer de próstata en fase D, la osteopenia (50% frente a 38%) y la osteoporosis (38% frente a 25%) son más comunes en hombres quienes han sufrido ADT durante > 1 año que los pacientes quienes no han sufrido ADT (Wei, y col. *Androgen derivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density*, *Urology* 54: 607-11, 1999). La BMD de espina dorsal lumbar fue significativamente menor en hombres quienes habían sufrido ADT (P = 0,008). Así, además del uso de agonistas de AR selectivos de tejido para osteoporosis, los antagonistas de AR selectivos de tejido en la próstata que carecen de acción antagonística en hueso y músculo pueden ser un tratamiento útil para cáncer de próstata, bien solos o bien como un adjunto a ADT tradicional tal como agonista/antagonista de GnRH. (Véase también Stoeche, y col., *J. Clin. Endocrin. Metab.* 86: 2787-91, 2001).

Adicionalmente, se ha comunicado que pacientes con cáncer pancreático tratados con la flutamida antiandrogénica se ha encontrado que tienen tiempo de supervivencia incrementado. (Greenway, B. A., *Drugs & Aging*, 17(3), 161, 2000). Los moduladores de receptor de andrógenos selectivos de tejido de la presente invención se pueden emplear para tratamiento de cáncer pancreático, bien solos o bien como un adjunto a tratamiento con un antiandrogénico.

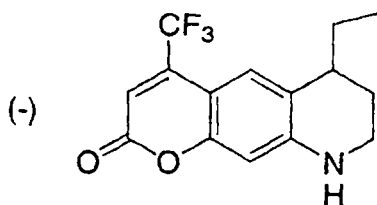
La posibilidad de agonismo de AR selectivo de tejido se sugirió por el síndrome de insensibilidad androgénica (AIS), el cual resulta de mutaciones en gen AR localizado en el cromosoma X. (Quigley, y col., *Androgen receptor defects: Historical, clinical, and molecular perspectives*. *Endocrine Reviews*. 16: 546-546, 1995). Estas mutaciones causan diferentes grados de insensibilidad a andrógenos. Mientras que la falta completa de responsividad a andrógenos se desarrolla como un fenotipo femenino con huesos de tipo femenino, las mutaciones sutiles (sustitución de un aminoácido) de AR pueden conducir a AIS parcial con diferentes grados de anormalidad en el desarrollo sexual masculino a menudo con esqueleto típico masculino. Una aberración similar en desarrollo de órganos sexuales masculinos se encuentra también en individuos con mutaciones en gen de tipo 2 de 5 α -reductasa, que convierte testosterona a 5 α -dihidrotestosterona (5 α -DHT) (Mendoca, y col., *Male pseudohermaphroditism due to steroid 5 α -reductase 2 deficiency: Diagnosis, psychological evaluation, and management*, *Medicine (Baltimore)*, 75: 64-76 (1996)). Estos pacientes presentan desarrollo parcial de órganos masculinos con esqueleto masculino normal, indicando que la testos-

terona no puede sustituirse por 5 α -DHT como un activador de AR en desarrollo genital. Esta especificidad de ligando para ciertos tejidos eleva la posibilidad de que compuestos andrógenos con actividad agonista de AR podrían tener especificidad para ciertos tejidos, tales como hueso, mientras que carecerían de actividad en otros tejidos, tales como aquellos responsables de virilización.

Avances recientes en el campo de receptores de hormonas esteroides no abarcan la naturaleza compleja de transcripción controlada por AR y otros receptores nucleares (Brinkman, y col., Mechanism of androgen receptor activation and function, J. Ster. Biochem. Mol. Biol. 69: 307-313 1999). Tras unión a ARE como un homodímero, AR unido a agonista estimula transcripción reclutando un complejo coactivador enzimático grande que incluye GRIP1/TIF2, CBP/p300 y otros coactivadores. Las actividades transcripcionales de AR se han mapeado funcionalmente tanto en el dominio N-terminal (NTD) como en el dominio de unión a ligando C-terminal (LBD), también llamadas funciones de activación AF1 y AF2, respectivamente. Una característica de AR es la interacción mediada por ligando de AR NTD con LBD (interacción N-C) la cual es esencial para la mayoría de la activación transcripcional inducida por ligando. Además, AR unido a agonista puede también suprimir la transcripción por medio de interacción proteína-proteína con complejos de factor de transcripción tales como AP1, NF κ B y familia Ets. Tanto activación transcripcional inducida por agonista de AR como represión transcripcional son dependientes de contexto (tipo celular y promotor) y se revierten mediante antagonistas de AR, proporcionando la posibilidad para agonismo/antagonismo específico de contexto, dependiente de ligando. Los ligandos andrógenos, así, pueden conducir a agonismo de AR selectivo de tejido o agonismo/antagonismo de AR parcial, y se han llamado moduladores AR selectivos (SARM).

Lo que se necesita en la técnica son compuestos que puedan producir las mismas respuestas positivas que la terapia de reemplazamiento de andrógenos sin los efectos secundarios indeseados. También se necesitan compuestos andrógenos que ejerzan efectos selectivos sobre diferentes tejidos del cuerpo. En esta invención, los inventores desarrollaron un procedimiento para identificar SARM usando una serie de ensayos celulares *in vitro* que retratan activación mediada por ligando de AR, tal como (i) interacción N-C, (ii) represión transcripcional, (iii) activación transcripcional dependiente de AF1 o AF2 o forma nativa de AR. Los compuestos SARM en esta invención, identificados con los procedimientos enumerados anteriormente, presentan agonismo de AR selectivo de tejido *in vivo*, es decir agonismo en huesos (estimulación de formación de huesos en modelo de roedores de osteoporosis) y antagonismo en próstata (efectos mínimos en crecimiento de próstata en roedores castrados y antagonismo de crecimiento de próstata inducida mediante agonistas de AR). Tales compuestos son ideales para tratamiento de osteoporosis en mujeres y hombres como una monoterapia o en combinación con inhibidores de resorción ósea, tales como bisfosfonatos, estrógenos, SERM, inhibidores de catepsina K, antagonistas de α V β 3, calcitonina, inhibidores de bomba de protones. Los compuestos SARM se pueden emplear también para tratamiento de enfermedad prostática, tal como cáncer de próstata e hiperplasia de próstata benigna (BPH). Además, compuestos en esta invención presentan efectos mínimos en piel (acné y crecimiento de pelo facial) y se pueden usar para el tratamiento de hirsutismo. Adicionalmente, compuestos en esta invención pueden presentar agonismo de andrógeno en el sistema nervioso central y se pueden usar para tratar síntomas vasomotores (sofocos) y pueden incrementar energía y libido, particularmente en mujeres postmenopáusicas. Los compuestos de la presente invención se pueden usar también en particular para tratar disfunción sexual femenina. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de cáncer de próstata, bien solos o bien como un adjunto a terapia de agonistas/antagonistas de GnRH tradicionales por su capacidad para restaurar hueso, o como un reemplazamiento para terapia antiandrógena debido a la capacidad para antagonizar andrógeno en la próstata, y minimizar depleción ósea en el sistema esquelético. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar por su capacidad para restaurar hueso en el tratamiento del cáncer pancreático como un adjunto al tratamiento con antiandrógeno, o como agentes solo por sus propiedades antiandrógenas, ofreciendo la ventaja sobre los antiandrógenos tradicionales de que son de recambio óseo. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden incrementar el número de células sanguíneas, tales como células rojas de la sangre y plaquetas y se pueden usar para tratamiento de trastornos hematopoyéticos tales como anemia aplásica. Finalmente, los compuestos en esta invención tienen efectos mínimos en metabolismo lipídico, considerando así su agonismo de andrógeno selectivo de tejido enumerado anteriormente, los compuestos en esta invención son ideales para terapia de reemplazamiento hormonal en hombres hipogonádicos (deficientes en andrógenos).

El documento EP 1 002 799 transferido a Pfizer describe un mediador de andrógenos ópticamente puro de fórmula estructural:

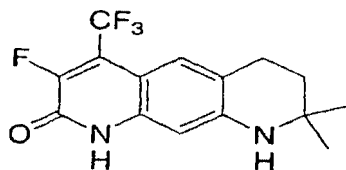


para usar en la prevención y restauración de declive relacionado con la edad en masa muscular y fuerza y el tratamiento de afecciones las cuales están presentes con masa muscular baja en mamíferos, incluyendo seres humanos.

ES 2 291 507 T3

La Patente de los Estados Unidos 6.017.924, transferida a Ligand Pharmaceuticals, Inc., reivindica un compuesto de fórmula estructural:

5

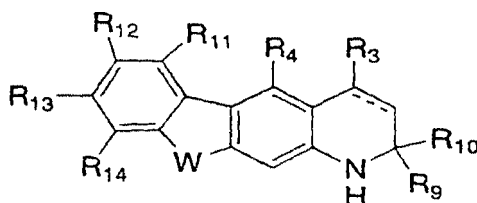


10

y su uso como un modulador de receptor de andrógenos.

La Patente de los Estados Unidos 5.688.808, transferida a Ligand Pharmaceuticals, Inc., reivindica compuestos de fórmula estructural:

15

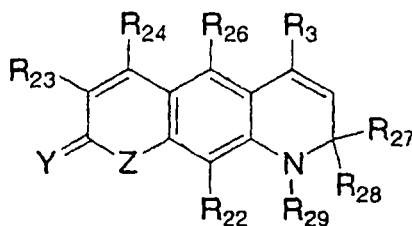


20

25 como compuestos moduladores de receptor de esteroides.

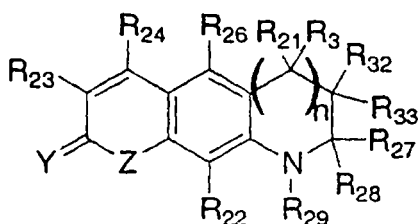
La Patente de los Estados Unidos 5.696.130, transferida a Ligand Pharmaceuticals, Inc., reivindica compuestos de fórmulas estructurales:

30



35

40

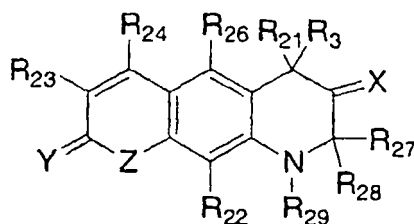


45

50 en las que n es 0 ó 1;

o

55



60

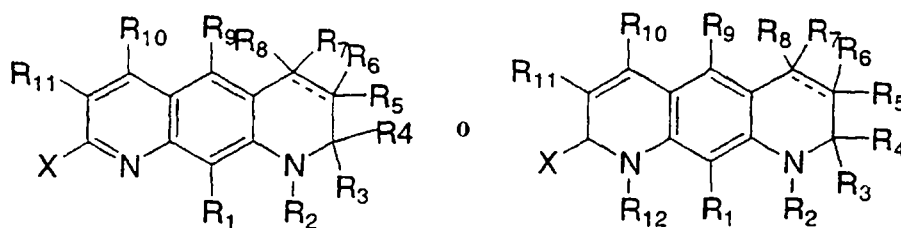
65 como moduladores de afinidad alta, selectividad alta para receptores de esteroides. La Patente de los Estados Unidos 6.093.821 es una patente divisional de documento US 5.696.130, y reivindica un procedimiento para producir quinolinas protegidas 6-sustituidas-1,2-dihidro-N1.

ES 2 291 507 T3

La publicación de PCT WO 01/16133, transferida a Ligand Pharmaceuticals, Inc., describe compuestos 8-sustituidos-trifluorometil-9-pirido[3,2-g]quinolina de fórmulas estructurales:

5

10



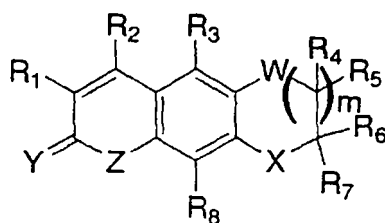
15

como moduladores de receptor de andrógenos.

La publicación de PCT WO 01/16139 transferida a Ligand Pharmaceuticals, Inc., describe compuestos de fórmulas estructurales:

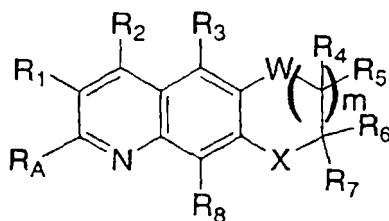
20

25



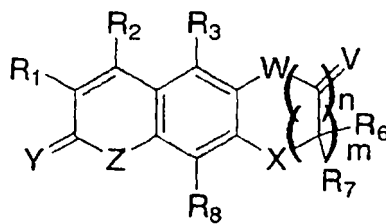
30

35



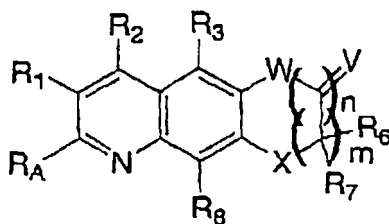
40

45



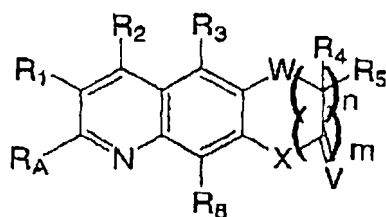
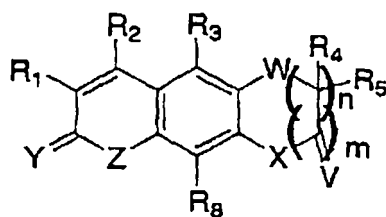
50

55



60

65

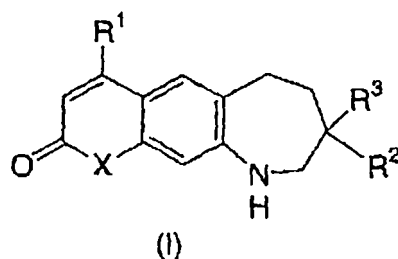


como agonistas, agonistas parciales y antagonistas para el receptor de andrógenos.

El documento WO 97/49709 describe compuestos moduladores de receptor de andrógenos tricíclicos y cuadríclicos adicionales.

Sumario de la invención

Compuestos de fórmula estructural (I):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en modular el receptor de andrógenos en una forma selectiva de tejido en un paciente en necesidad de tal modulación, así como en un procedimiento de agonizar el receptor de andrógenos en un paciente, y en particular el procedimiento en el que el receptor de andrógenos se agoniza en tejido óseo y/o muscular y se antagoniza en la próstata de un paciente masculino o en el útero de una paciente femenina. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de afecciones causadas por deficiencia de andrógenos o las cuales pueden mejorarse mediante administración de andrógenos, incluyendo: osteoporosis, enfermedad periodontal, fractura ósea, daño óseo seguido de cirugía reconstructiva ósea, sarcopenia, fragilidad, piel envejecida, hipogonadismo masculino, disfunción sexual femenina, síntomas posmenopáusicos en mujeres, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, anemia aplásica y otros trastornos hematopoyéticos, cáncer pancreático, cáncer renal, cáncer de próstata, artritis y reparación de articulaciones, solos o en combinación con otros agentes activos. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en tratar osteoporosis inducida por glucocorticoides. Además, estos compuestos son útiles como ingredientes de de composición farmacéutica solos o en combinación con otros agentes activos.

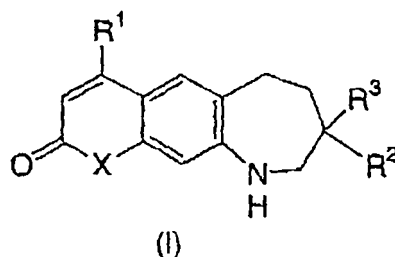
La invención se refiere también a compuestos novedosos de fórmula estructural I, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

La invención se refiere también a formulaciones farmacéuticas que comprenden uno de los compuestos como un ingrediente activo.

La invención se refiere adicionalmente a procedimientos para preparar los compuestos de esta invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural (I):



15 en la que:

X se selecciona de -O-, y -N(R⁴)-;

20 R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, ciclopropilo y trifluorometilo;

R² se selecciona de:

- 25 (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₈,
- (3) cicloalquilo C₃₋₈,
- 30 (4) cicloheteroalquilo C₃₋₈,
- (5) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
- 35 (6) cicloheteroalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
- (7) arilo,
- (8) aril-alquilo C₁₋₆,
- 40 (9) amino,
- (10) amino-alquilo C₁₋₆,
- 45 (11) acilamino C₁₋₃,
- (12) acilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₆,
- (13) (alquil C₁₋₆)_namino,
- 50 (14) cicloalquil C₃₋₆-alquilamino C₀₋₂,
- (15) (alquil C₁₋₆)_namino-alquilo C₁₋₆,
- 55 (16) alcoxi C₁₋₆,
- (17) alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆,
- (18) hidroxicarbonilo,
- 60 (19) hidroxicarbonil-alquilo C₁₋₆,
- (20) alcoxicarbonil C₁₋₃,
- (21) alcoxicarbonil C₁₋₃-alquilo C₁₋₆,
- 65 (22) hidroxilo,

ES 2 291 507 T3

(23) hidroxi-alquilo C_{1-6} ,

(24) nitro,

5 (25) ciano,

(26) trifluorometilo,

10 (27) trifluorometoxi,

(28) trifluoroetoxi,

(29) alquilo C_{1-8} -S(O)_p-,

15 (30) (alquil C_{1-8})_paminocarbonilo,

(31) alquiloxicarbonilamino C_{1-8} ,

20 (32) (alquil C_{1-8})_naminocarboniloxi,

(33) (aril-alquil C_{1-3})_namino,

(34) (aril)_namino,

25 (35) aril-alquilsulfonilamino C_{1-3} , y

(36) alquilsulfonilamino C_{1-8} ;

R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , y trifluorometilo;

30

o R^2 y R^3 conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo carbonilo, o se unen para formar un anillo espirocarbocíclico de 3 a 6 miembros; y

35

en la que los grupos alquilo en R^2 y R^3 están bien sustituidos o bien insustituidos con de uno a tres sustituyentes R^5 y en el que cualquiera de los grupos arilo, cicloalquilo, o cicloheteroarilo en R^2 están bien sustituidos o bien insustituidos con de uno a tres sustituyentes R^6 ; R^4 se selecciona de:

(1) hidrógeno,

40

(2) arilo,

(3) aminocarbonilo,

45

(4) cicloalquilo C_{3-8} ,

(5) amino-alquilo C_{1-6} ,

(6) (aril)_paminocarbonilo,

50

(7) (aril-alquil C_{1-5})_paminocarbonilo,

(8) hidroxicarbonil-alquilo C_{1-6} ,

(9) alquilo C_{1-8} ,

55

(10) perfluoro-alquilo C_{1-8} ,

(11) aril-alquilo C_{1-6} ,

60

(12) (alquil C_{1-6})_pamino-alquilo C_{2-6} ,

(13) (aril-alquil C_{1-6})_pamino-alquilo C_{2-6} ,

(14) alquilsulfonilo C_{1-8} ,

65

(15) alcoxicarbonilo C_{1-8} ,

(16) ariloxicarbonilo,

ES 2 291 507 T3

- (17) aril-alcoxicarbonilo C_{1-8} ,
- (18) alquilcarbonilo C_{1-8} ,
- 5 (19) arilcarbonilo,
- (20) aril-alquilcarbonilo C_{1-6} ,
- (21) (alquil C_{1-8})_paminocarbonilo,
- 10 (22) aminosulfonilo,
- (23) alquilaminosulfonilo C_{1-8} ,
- 15 (24) (aril)_paminosulfonilo,
- (25) (aril-alquil C_{1-8})_paminosulfonilo,
- (26) arilsulfonilo,
- 20 (27) aril-alquilsulfonilo C_{1-6} ,
- (28) alquiltiocarbonilo C_{1-6} ,
- 25 (29) ariltiocarbonilo, y
- (30) aril-alquiltiocarbonilo C_1-C_6 ,

30 en la que cualesquiera de los grupos alquilo de R^4 están bien sustituidos o bien insustituidos con de uno a tres sustituyentes R^5 y en la que cualesquiera de los grupos arilo, cicloalquilo, o cicloheteroarilo en R^4 están bien sustituidos o bien insustituidos con de uno a tres sustituyentes R^6 ; cada R^5 se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
- 35 (2) alquilo C_{1-8} ,
- (3) cicloalquilo C_{3-8} ,
- 40 (4) cicloheteroalquilo C_{3-8} ,
- (5) cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} ,
- (6) cicloheteroalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} ,
- 45 (7) arilo,
- (8) aril-alquilo C_{1-6} ,
- 50 (9) amino,
- (10) amino-alquilo C_{1-6} ,
- (11) acilamino C_{1-3} ,
- 55 (12) acilamino C_{1-3} -alquilo C_{1-6} ,
- (13) (alquil C_{1-6})_namino,
- 60 (14) cicloalquil C_{3-6} -alquilamino C_{0-2} ,
- (15) (alquil C_{1-6})_namino-alquilo C_{1-6} ,
- (16) alcoxi C_{1-6} ,
- 65 (17) alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ,
- (18) hidroxicarbonilo,

ES 2 291 507 T3

- (19) hidroxicarbonil-alquilo C_{1-6} ,
(20) alcoxicarbonilo C_{1-3} ,
5 (21) alcoxicarbonil C_{1-3} -alquilo C_{1-6} ,
(22) hidroxí,
(23) hidroxí-alquilo C_{1-6} ,
10 (24) nítro,
(25) ciano,
15 (26) trifluorometilo,
(27) trifluorometoxi,
(28) trifluoroetoxi,
20 (29) alquil C_{1-8} -S(O)_p-,
(30) (alquil C_{1-8})_paminocarbonilo,
25 (31) alcoxicarbonilamino C_{1-8} ,
(32) (alquil C_{1-8})_naminocarboniloxi,
(33) (arilalquil C_{1-3})_namino,
30 (34) (aril)_namino,
(35) aril-alquilsulfonilamino C_{1-3} , y
35 (36) alquilsulfonilamino C_{1-8} ;

cada R⁶ se selecciona independientemente de:

- 40 (1) halógeno,
(2) arilo,
(3) alquilo C_{1-8} ,
45 (4) cicloalquilo C_{3-8} ,
(5) cicloheteroalquilo C_{3-8} ,
50 (6) aril-alquilo C_{1-6} ,
(7) amino-alquilo C_{0-6} ,
(8) alquilamino C_{1-6} -alquilo C_{0-6} ,
55 (9) (alquil C_{1-6})₂aminoalquilo C_{0-6} ,
(10) aril-alquilamino C_{0-6} -alquilo C_{0-6} ,
60 (11) (arilalquil C_{0-6})₂aminoalquilo C_{0-6} ,
(12) alquiltio C_{1-6} ,
(13) arilalquiltio C_{0-6} ,
65 (14) alquilsulfinilo C_{1-6} ,
(15) arilalquilsulfinilo C_{0-6} ,

ES 2 291 507 T3

- (16) alquilsulfonilo C₁₋₆,
- (17) arilalquilsulfonilo C₀₋₆,
- 5 (18) alcoxi C₁₋₆-alquilo C₀₋₆,
- (19) arilalcoxi C₀₋₆-alquilo C₀₋₆,
- 10 (20) hidroxicarbonilalquilo C₀₋₆,
- (21) alcoxycarbonil C₁₋₆-alquilo C₀₋₆,
- (22) arilalcoxycarbonil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆,
- 15 (23) hidroxycarbonil-alquiloxi C₁₋₆,
- (24) hidroxialquilo C₀₋₆,
- (25) ciano,
- 20 (26) nitro,
- (27) perfluoroalquilo C₁₋₄,
- 25 (28) perfluoroalcoxi C₁₋₄,
- (29) oxo,
- (30) alquilcarboniloxi C₁₋₆,
- 30 (31) arilalquilcarboniloxi C₀₋₆,
- (32) alquilcarbonilamino C₁₋₆,
- 35 (33) arilalquilcarbonilamino C₀₋₆,
- (34) alquilsulfonilamino C₁₋₆,
- (35) arilalquilsulfonilamino C₀₋₆,
- 40 (36) alcoxycarbonilamino C₁₋₆,
- (37) arilalcoxycarbonilamino C₀₋₆,
- 45 (38) alquilaminocarbonilamino C₁₋₆,
- (39) arilalquilaminocarbonilamino C₀₋₆,
- (40) (alquil C₁₋₆)₂-aminocarbonilamino,
- 50 (41) (arilalquilo C₀₋₆)₂-aminocarbonilamino,
- (42) (alquil C₁₋₆)₂-aminocarboniloxi,
- 55 (43) (arilalquilo C₀₋₆)₂-aminocarboniloxi,
- (44) alquilcarbonilo C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, y
- (45) arilalquilcarbonil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆;
- 60

n se selecciona de 1 y 2;

p se selecciona de 0, 1, y 2;

65 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 291 507 T3

El término “alquilo” significar alcanos de cadena lineal o ramificada de uno a diez átomos de carbono totales, o cualquier número dentro de este intervalo (es decir, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, etc.). El término “alquilo C₀” (como en “alquilarilo C₀₋₈”) se referirá a la ausencia de un grupo alquilo.

5 El término “alqueno” significar alquenos de cadena lineal o ramificada de dos a diez átomos de carbono totales, o cualquier número dentro de este intervalo.

El término “alquino” significar alquinos de cadena lineal o ramificada de dos a diez átomos de carbono totales, o cualquier número dentro de este intervalo.

10

El término “cicloalquilo” significar anillos cíclicos de alcanos de tres a ocho átomos de carbono totales, o cualquier número dentro de este intervalo (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo).

15 El término “cicloheteroalquilo” como se usa en el presente documento, significar un anillo heterocíclico totalmente saturado de 3-8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos elegidos de N, O, o S y opcionalmente condensado a otro anillo totalmente saturado. Ejemplos de grupos cicloheteroalquilo incluyen, pero no se limitan a piperidinilo, pirrolidinilo, acetidinilo, morfolinilo, piperazinilo, y octahidroquinolozinilo. En una realización de la presente invención se selecciona cicloheteroalquilo de piperidinilo, pirrolidinilo, y morfolinilo.

20 El término “alcoxi”, como se usa en el presente documento, se refiere a alcóxidos de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alcoxi C₁₋₅), o cualquier número dentro de este intervalo (es decir, metoxi, etoxi, etc.).

25 El término “arilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema monocíclico o bicíclico que comprende al menos un anillo aromático, en el que el sistema monocíclico o bicíclico contiene 0, 1, 2, 3, o 4 heteroátomos elegidos de N, O, o S.

Ejemplos de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indolilo, tienilo, furilo, dihidrobenzofurilo, benzo(1,3) dioxolanilo, benzo(1,4)dioxanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, isotiazolilo, indanilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidronaftiridinilo, benzotienilo, imidazopiridinilo, tetrahidrobenzacepinilo, quinoxalinilo, imizadopirimidinilo, ciclopentenopiridinilo, ftalazinilo, tetrahidroquinolinilo, oxindolilo, isoquinolinilo, imidazotiazolilo, dihidroimidazotiazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazinilo, indazolilo, indazolinona, dihidrobenzofuranilo, ftalida, ftalimida, cumarina, cromona, tetrahidroisoquinidina, naftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, isoindolinilo, triazanaftalinilo, pteridinilo, y purinilo. En una realización de la presente invención, se selecciona arilo de fenilo, piridilo, pirazolilo, benzamidazolilo, imidazolilo, furilo, naftilo, indolilo, indanilo, tienilo, pirazinilo, benzotienilo, 3,4-dihidro-1(1H)-isoquinolinilo, 1,8-tetrahidronaftiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[B]azepinilo, quinoxalinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 2,3-ciclopentenopiridinilo, 1-(2H)-ftalazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, oxindolilo, isoquinolinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, 2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, y quinolinilo.

30 Si el término “alquilo” o “arilo” o cualquiera de sus raíces prefijo aparece en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalquil C₀₋₈), se interpretará como que incluye aquellas limitaciones dadas anteriormente para “alquilo” y “arilo”. Los números de átomos de carbono designados (por ejemplo, C₀₋₈) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o alquilo cíclico o a la parte alquilo de un sustituyente más grande en el cual alquilo aparece como un prefijo raíz.

35 Los términos “arilalquilo” o “alquilarilo” incluyen una porción de alquilo donde alquilo es como se define anteriormente y para incluir una parte arilo donde arilo es como se define anteriormente. Ejemplos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fluorobencilo, clorobencilo, feniletilo, fenilpropilo, fluorofeniletilo, clorofeniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, y tienilpropilo. Ejemplos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, tolueno, etilbenceno, propilbenceno, metilpiridina, etilpiridina, propilpiridina y butilpiridina.

50 El término “halógeno” incluirá yodo, bromo, cloro, y flúor.

55

El término “oxi” significa un átomo de oxígeno (O). El término “tio” significa un átomo de azufre (S). El término “oxo” significa “=O”. El término “carbonilo” significa “C=O”.

60 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R³, R⁴, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en fórmula I, su definición en cada una de sus apariciones es independiente de su definición en cada aparición distinta. Además, combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

65 Bajo nomenclatura estándar usada por toda esta descripción, la parte terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida por la funcionalidad adyacente al punto de anclaje. Por ejemplo, un sustituyente alquilcarbonilamino C₁₋₅-alquilo C₁₋₆ es equivalente a

O

||

-alquil C₁₋₆-NH-C-alquilo C₁₋₅.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

En compuestos elegidos de la presente invención, alguien de habilidad ordinaria en la técnica reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir R¹, R², R³, etc., son para elegirse en conformidad con principios bien conocidos de conectividad de estructura química.

El término "sustituido" se considerará para incluir múltiples grados de sustitución con un sustituyente identificado. Donde múltiples restos sustituyentes se describen o reivindican, el compuesto sustituyente puede sustituirse independientemente con uno o más de los restos sustituyentes descritos o reivindicados, de forma individual o plural. Por independientemente sustituido, se quiere decir que los (dos o más) sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes.

En una realización de la presente invención X se selecciona de -O-, y -N(R⁴)-. En una clase de esta reivindicación, X se selecciona de -O- y -NH-.

En una realización de la presente invención, R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, ciclopropilo y trifluorometilo. En una clase de la presente invención, R¹ se selecciona de hidrógeno, metilo, ciclopropilo y trifluorometilo. En una subclase de esta clase de invención, R¹ se selecciona de hidrógeno, metilo, ciclopropilo y trifluorometilo. En una subclase de esta clase de la invención, R¹ se selecciona de hidrógeno, metilo y trifluorometilo.

En todavía otra realización de la presente invención, R² se selecciona de:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₈,
- (3) cicloalquilo C₃₋₈,
- (4) cicloheteroalquilo C₃₋₈,
- (5) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
- (6) cicloheteroalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
- (7) arilo,
- (8) aril-alquilo C₁₋₆,
- (9) amino,
- (10) amino-alquilo C₁₋₆,
- (11) acilamino C₁₋₃,
- (12) acilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₆,
- (13) (alquil C₁₋₆)_namino,
- (14) cicloalquil C₃₋₆-alquilamino C₀₋₂,
- (15) (alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆,
- (16) alcoxi C₁₋₆,
- (17) alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆,
- (18) hidroxicarbonilo,
- (19) hidroxicarbonil-alquilo C₁₋₆,
- (20) alcoxicarbonilo C₁₋₃,
- (21) alcoxicarbonil C₁₋₃-alquilo C₁₋₆,

ES 2 291 507 T3

- (22) hidroxilo,
- (23) hidroxilo-alquilo C_{1-6} ,
- 5 (24) nitro,
- (25) ciano,
- (26) trifluorometilo,
- 10 (27) trifluorometoxi,
- (28) trifluoroetoxi,
- 15 (29) alquilo $C_{1-8}-S(O)_p-$,
- (30) (alquil C_{1-8})_paminocarbonilo,
- (31) alquiloxicarbonilamino C_{1-8} ,
- 20 (32) (alquil C_{1-8})_naminocarboniloxi,
- (33) (aril-alquil C_{1-3})_namino,
- 25 (34) (aril)_namino,
- (35) aril-alquilsulfonilamino C_{1-3} , y
- (36) alquilsulfonilamino C_{1-8} ;
- 30

en la que los grupos alquilo están bien insustituídos o bien sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^5 y en la que cada uno de los grupos arilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo están bien insustituídos o bien sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^6 . En una clase de esta realización de la presente invención, R^2 se selecciona de:

- 35 (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C_{1-6} ,
- 40 (3) cicloalquilo C_{3-8} ,
- (4) cicloheteroalquilo C_{4-6} ,
- (5) cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-3} ,
- 45 (6) cicloheteroalquil C_{4-6} -alquilo C_{1-3} ,
- (7) fenilo,
- 50 (8) fenil-alquilo C_{1-3} ,
- (9) amino,
- (10) amino-alquilo C_{1-3} ,
- 55 (11) acilamino C_{1-3} ,
- (12) acilamino C_{1-3} -alquilo C_{1-3} ,
- 60 (13) (alquil C_{1-3})_namino,
- (14) cicloalquil C_{3-6} -alquilamino C_{0-2} ,
- (15) (alquil C_{1-3})_namino-alquilo (C_{1-6}),
- 65 (16) alcoxi C_{1-6} ,
- (17) alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-6} ,

ES 2 291 507 T3

- (18) hidroxicarbonilo,
(19) hidroxicarbonil-alquilo C₁₋₆,
5 (20) alcoxicarbonilo C₁₋₃,
(21) alcoxicarbonilo C₁₋₃-alquilo C₁₋₆,
(22) hidroxilo,
10 (23) hidroxilo-alquilo C₁₋₆,
(24) nitro,
15 (25) ciano,
(26) trifluorometilo,
(27) trifluorometoxi,
20 (28) trifluoroetoxi,
(29) alquilo C₁₋₆-S(O)_p-,
25 (30) (alquil C₁₋₆)_paminocarbonilo,
(31) alquiloalcoxicarbonilamino C₁₋₃,
(32) (alquil C₁₋₃)_naminocarboniloxi,
30 (33) (arilalquil C₁₋₃)_namino,
(34) (aril)₁₋₂amino,
35 (35) aril-alquilsulfonilamino C₁₋₃, y
(36) alquilsulfonilamino C₁₋₆;

40 en los que cualquiera de los grupos alquilo están bien insustituídos o bien sustituidos con de uno a tres sustituyentes R⁵; y en los que cualesquiera de los grupos arilo, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo están insustituídos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes R⁶. En una subclase de esta clase de la invención, R² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, ciclopropilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, morfolinilo, piperazinilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropil-propilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, piperidinilmetilo, pirrolidinilmetilo, azetidilmetilo, morfolinilmetilo, piperazinilmetilo, piperidiniletilo, pirrolidiniletilo, morfoliniletilo, piperaziniletilo, piperidinilpropilo, morfolinilpropilo, piperazinilpropilo, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, y trifluoroetoxi; en los que cualesquiera de los grupos alquilo de R² están bien sustituidos o bien insustituídos con de uno a tres sustituyentes R⁵; y en los que cualesquiera de los grupos arilo, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo en R² están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R⁶.

50 En todavía otra subclase de esta clase de la invención, R² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, bencilo, y ciclopropilmetilo. En aún otra subclase de esta clase de la invención, R² se selecciona de hidrógeno, metilo, bencilo y ciclopropilmetilo.

55 En una realización de la presente invención, R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, y trifluorometilo. En una clase de la invención, R³ se selecciona de hidrógeno, metilo y trifluorometilo. En una subclase de esta clase de la invención, R³ se selecciona de hidrógeno y metilo.

60 En una realización de la presente invención, R² y R³ conjuntamente con el átomo de carbono al cual están anclados forman un grupo carbonilo, o se unen para formar un anillo espirocarbocíclico de 3 a 6 miembros; en el que los grupos alquilo en R² y R³ están bien insustituídos o bien sustituidos con de uno a tres sustituyentes R⁵ y en el que cualesquiera de los grupos arilo, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo en R³ están bien insustituídos o bien sustituidos con de uno a tres sustituyentes R⁶.

65 En una clase de esta realización de la presente invención, R² y R³, conjuntamente con el carbono al cual están anclados, se unen para formar un anillo espirociclopropilo. En otra clase de esta realización de la presente invención, R² y R³, conjuntamente con el carbono al cual están anclados, se unen para formar un grupo carbonilo.

ES 2 291 507 T3

En todavía otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona de:

- (1) hidrógeno,
- 5 (2) arilo,
- (3) aminocarbonilo,
- (4) cicloalquilo C₃₋₈,
- 10 (5) amino-alquilo C₁₋₆,
- (6) (aril)_paminocarbonilo,
- 15 (7) (aril-alquil C₁₋₅)_paminocarbonilo,
- (8) hidroxicarbonil-alquilo C₁₋₆,
- (9) alquilo C₁₋₈,
- 20 (10) perfluoro-alquilo C₁₋₈,
- (11) aril-alquilo C₁₋₆,
- 25 (12) (alquil C₁₋₆)_pamino-alquilo C₂₋₆,
- (13) (aril-alquil C₁₋₆)_pamino-alquilo C₂₋₆,
- (14) alquilsulfonilo C₁₋₈,
- 30 (15) alcoxicarbonilo C₁₋₈,
- (16) ariloxicarbonilo,
- 35 (17) aril-alcoxicarbonilo C₁₋₈,
- (18) alquilcarbonilo C₁₋₈,
- (19) arilcarbonilo,
- 40 (20) aril-alquilcarbonilo C₁₋₆,
- (21) (alquil C₁₋₈)_paminocarbonilo,
- 45 (22) aminosulfonilo,
- (23) alquilaminosulfonilo C₁₋₈,
- (24) (aril)_paminosulfonilo,
- 50 (25) (aril-alquil C₁₋₈)_paminosulfonilo,
- (26) arilsulfonilo,
- 55 (27) aril-alquilsulfonilo C₁₋₆,
- (28) alquiltiocarbonilo C₁₋₆,
- (29) ariltiocarbonilo, y
- 60 (30) aril-alquiltiocarbonilo C_{1-C6},

65 en los que cualesquiera de los grupos alquilo de R⁴ están bien insustituídos o bien sustituidos con de uno a tres sustituyentes R⁵ y en los que cualesquiera de los grupos arilo, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo en R⁴ están opcionalmente sustituidos de uno a tres sustituyentes R⁶.

ES 2 291 507 T3

En una clase de esta realización de la presente invención, R^4 se selecciona independientemente de:

- (1) hidrógeno,
- (2) arilo,
- (3) alquilo C_{1-8} ,
- (4) perfluoro-alquilo C_{1-8} , y
- (5) aril-alquilo C_{1-6} ;

en los que cualesquiera de los grupos alquilo de están bien insustituídos o bien sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^5 ; y en los que cualesquiera de los grupos arilo están bien insustituídos o bien sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^6 .

En una subclase de esta clase de la presente invención, R^4 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, y perfluoroetilo. En todavía otra subclase de esta clase de la presente invención, R^4 se selecciona de hidrógeno, metilo, ciclopropilo, y trifluorometilo. En aún otra subclase de la presente invención, R^4 se selecciona de hidrógeno y metilo.

En una realización de la presente invención, cada R^5 se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
- (2) alquilo C_{1-8} ,
- (3) cicloalquilo C_{3-8} ,
- (4) cicloheteroalquilo C_{3-8} ,
- (5) cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} ,
- (6) cicloheteroalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} ,
- (7) arilo,
- (8) aril-alquilo C_{1-6} ,
- (9) amino,
- (10) amino-alquilo C_{1-6} ,
- (11) acilamino C_{1-3} ,
- (12) acilamino C_{1-3} -alquilo C_{1-6} ,
- (13) (alquil C_{1-6})_namino,
- (14) cicloalquil C_{3-6} -alquilamino C_{0-2} ,
- (15) (alquil C_{1-6})_namino-alquilo C_{1-6} ,
- (16) alcoxi C_{1-6} ,
- (17) alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ,
- (18) hidroxicarbonilo,
- (19) hidroxicarbonil-alquilo C_{1-6} ,
- (20) alcoxicarbonil C_{1-3} ,
- (21) alcoxicarbonil C_{1-3} -alquilo C_{1-6} ,
- (22) hidroxilo,

ES 2 291 507 T3

- (23) hidroxi-alquilo C₁₋₆,
- (24) nitro,
- 5 (25) ciano,
- (26) trifluorometilo,
- (27) trifluorometoxi,
- 10 (28) trifluoroetoxi,
- (29) alquilo C₁₋₈-S(O)_p-,
- 15 (30) (alquil C₁₋₈)_paminocarbonilo,
- (31) alquiloxicarbonilamino C₁₋₈,
- (32) (alquil C₁₋₈)_naminocarboniloxi,
- 20 (33) (aril-alquil C₁₋₃)_namino,
- (34) (aril)_namino,
- 25 (35) aril-alquilsulfonilamino C₁₋₃, y
- (36) alquilsulfonilamino C₁₋₈.

30 En una clase de esta realización de la presente invención, cada R⁵ se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
- (2) alquilo C₁₋₈,
- 35 (3) cicloalquilo C₃₋₈,
- (4) cicloheteroalquilo C₃₋₈,
- 40 (5) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
- (6) arilo,
- (7) amino,
- 45 (8) acilamino C₁₋₃,
- (9) (alquil C₁₋₆)_namino,
- 50 (10) cicloalquilo C₃₋₆-alquilamino C₀₋₂,
- (11) alcoxi C₁₋₆,
- (12) hidroxicarbonilo,
- 55 (13) hidroxi,
- (14) ciano,
- 60 (15) trifluorometilo,
- (16) trifluorometoxi,
- (17) trifluoroetoxi,
- 65 (18) (alquil C₁₋₈)_paminocarbonilo,
- (19) alcoxicarbonilamino C₁₋₈,

ES 2 291 507 T3

(20) (alquil C₁₋₈)_naminocarboniloxi,

(21) (arilalquil C₁₋₃)_namino, y

5 (22) (aril)_namino.

En otra clase de la presente invención, cada R⁵ se selecciona independientemente de:

10 (1) alquilo C₁₋₈,

(2) cicloalquilo C₃₋₈,

15 (3) cicloheteroalquilo C₃₋₈,

(4) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,

(5) cicloheteroalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,

20 (6) arilo,

(7) aril-alquilo C₁₋₆,

(8) amino,

25 (9) amino-alquilo C₁₋₆,

(10) acilamino C₁₋₃,

30 (11) acilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₆,

(12) (alquilo C₁₋₆)_namino,

35 (13) cicloalquilo C₃₋₆-alquilamino C₀₋₂,

(14) (alquilo C₁₋₆)_namino-alquilo C₁₋₆,

(15) alcoxi C₁₋₆,

40 (16) alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆,

(17) hidroxicarbonilo,

(18) hidroxicarbonil-alquilo C₁₋₆,

45 (19) alcoxicarbonilo C₁₋₃,

(20) alcoxicarbonil C₁₋₃-alquilo C₁₋₆,

50 (21) hidroxilo,

(22) hidroxilo-alquilo C₁₋₆,

(23) nitro,

55 (24) ciano,

(25) trifluorometilo,

60 (26) trifluorometoxi,

(27) trifluoroetoxi,

(28) alquil C₁₋₈-S(O)_p,

65 (29) (alquil C₁₋₈)_paminocarbonilo,

(30) alcoxicarbonilamino C₁₋₈,

ES 2 291 507 T3

(31) (alquil C₁₋₈)_naminocarboniloxi,

(32) (arilalquil C₁₋₃)_namino,

5 (33) (aril)_namino,

(34) aril-alquilsulfonilamino C₁₋₃, y

10 (35) alquilsulfonilamino C₁₋₈.

En una subclase de esta clase de esta realización, cada R⁵ se selecciona independientemente de:

15 (1) alquilo C₁₋₈,

(2) cicloalquilo C₃₋₈,

(3) cicloheteroalquilo C₃₋₈,

20 (4) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,

(5) arilo,

(6) amino,

25 (7) acilamino C₁₋₃,

(8) (alquilo C₁₋₆)_namino,

30 (9) cicloalquilo C₃₋₆-alquilamino C₀₋₂,

(10) alcoxi C₁₋₆,

(11) hidroxicarbonilo,

35 (12) hidroxilo,

(13) ciano,

40 (14) trifluorometilo,

(15) trifluorometoxi,

(16) trifluoroetoxi,

45 (17) (alquil C₁₋₈)_paminocarbonilo,

(18) alcoxicarbonilamino C₁₋₈,

50 (19) (alquil C₁₋₈)_naminocarboniloxi,

(20) (arilalquilo C₁₋₃)_namino, y

55 (21) (aril)_namino.

En una subclase de esta clase de esta realización, cada R⁵ se selecciona independientemente de:

60 (1) cicloalquilo C₃₋₈,

(2) cicloheteroalquilo C₃₋₈,

(3) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,

65 (4) arilo,

(5) amino,

ES 2 291 507 T3

- (6) acilamino C₁₋₃,
- (7) (alquilo C₁₋₆)_namino,
- 5 (8) cicloalquilo C₃₋₆-alquilamino C₀₋₂,
- (9) alcoxi C₁₋₆,
- 10 (10) hidroxicarbonilo,
- (11) hidroxilo,
- (12) ciano,
- 15 (13) trifluorometilo,
- (14) trifluorometoxi,
- (15) trifluoroetoxi,
- 20 (16) (alquil C₁₋₈)_paminocarbonilo,
- (17) alcoxycarbonilamino C₁₋₈,
- 25 (18) (alquil C₁₋₈)_naminocarboniloxi,
- (19) (arilalquilo C₁₋₃)_namino, y
- (20) (aril)_namino.
- 30

En aún otra realización de la presente invención, cada R⁶ se selecciona independientemente de:

- 35 (1) halógeno,
- (2) arilo,
- (3) alquilo C₁₋₈,
- 40 (4) cicloalquilo C₃₋₈,
- (5) cicloheteroalquilo C₃₋₈,
- 45 (6) aril-alquilo C₁₋₆,
- (7) amino-alquilo C₀₋₆,
- (8) alquilamino C₁₋₆-alquilo C₀₋₆,
- 50 (9) (alquil C₁₋₆)₂aminoalquilo C₀₋₆,
- (10) aril-alquilamino C₀₋₆-alquilo C₀₋₆,
- 55 (11) (arilalquil C₀₋₆)₂aminoalquilo C₀₋₆,
- (12) alquiltio C₁₋₆,
- (13) arilalquiltio C₀₋₆,
- 60 (14) alquilsulfinilo C₁₋₆,
- (15) arilalquilsulfinilo C₀₋₆,
- (16) alquilsulfonilo C₁₋₆,
- 65 (17) arilalquilsulfonilo C₀₋₆,
- (18) alcoxi C₁₋₆-alquilo C₀₋₆,

ES 2 291 507 T3

- (19) arilalcoxicarbonil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆,
- (20) hidroxicarbonilalquilo C₀₋₆,
- 5 (21) alcoxicarbonil C₁₋₆-alquilo C₀₋₆,
- (22) arilalcoxicarbonil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆,
- (23) hidroxicarbonil-alquiloxi C₁₋₆,
- 10 (24) hidroxialquilo C₀₋₆,
- (25) ciano,
- 15 (26) nitro,
- (27) perfluoroalquilo C₁₋₄,
- (28) perfluoroalcoxi C₁₋₄,
- 20 (29) oxo,
- (30) alquilcarboniloxi C₁₋₆,
- 25 (31) arilalquilcarboniloxi C₀₋₆,
- (32) alquilcarbonilamino C₁₋₆,
- (33) arilalquilcarbonilamino C₀₋₆,
- 30 (34) alquilsulfonilamino C₁₋₆,
- (35) arilalquilsulfonilamino C₀₋₆,
- 35 (36) alcoxicarbonilamino C₁₋₆,
- (37) arilalcoxicarbonilamino C₀₋₆,
- (38) alquilaminocarbonilamino C₁₋₆,
- 40 (39) arilalquilaminocarbonilamino C₀₋₆,
- (40) (alquil C₁₋₆)₂-aminocarbonilamino,
- 45 (41) (arilalquilo C₀₋₆)₂-aminocarbonilamino,
- (42) (alquil C₁₋₆)₂-aminocarboniloxi,
- (43) (arilalquilo C₀₋₆)₂-aminocarboniloxi,
- 50 (44) alquilcarbonilo C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, y
- (45) arilalquilcarbonil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆;

55

En una clase de esta realización de la presente invención, cada R⁶ se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
- 60 (2) fenilo,
- (3) alquilo C₁₋₃,
- (4) cicloheteroalquilo C₄₋₆,
- 65 (5) fenil-alquilo C₁₋₃,
- (6) amino-alquilo C₀₋₃,

ES 2 291 507 T3

- (7) alquilamino C₁₋₃-alquilo C₀₋₃,
(8) (alquil C₁₋₃)₂aminoalquilo C₀₋₃,
5 (9) fenilalquilamino C₀₋₃-alquilo C₀₋₃,
(10) (fenilalquilo C₀₋₃)₂aminoalquilo C₀₋₃,
(11) alcoxi C₁₋₃-alquilo C₀₋₃,
10 (12) arilalcoxi C₀₋₃-alquilo C₀₋₃,
(13) hidroxicarbonilalquilo C₀₋₃,
15 (14) alcoxicarbonilo C₁₋₃-alquilo C₀₋₃,
(15) fenilalcoxicarbonilo C₀₋₃-alquilo C₀₋₃,
(16) hidroxialquilo C₀₋₃,
20 (17) ciano,
(18) trifluorometilo, y
25 (19) trifluorometoxi.

En una subclase de esta clase de la presente invención, cada R⁶ se selecciona independientemente de:

- 30 (1) halógeno,
(2) fenilo,
(3) metilo,
35 (4) cicloheteroalquilo C₄₋₆,
(5) fenilalquilo C₁₋₃,
40 (6) aminoalquilo C₀₋₃,
(7) alquilamino C₁₋₃-alquilo C₀₋₃,
(8) (alquil C₁₋₃)₂aminoalquilo C₀₋₃,
45 (9) fenilalquilamino C₀₋₃-alquilo C₀₋₃,
(10) alcoxi C₁₋₃-alquilo C₀₋₃,
50 (11) arilalcoxi C₀₋₃-alquilo C₀₋₃,
(12) hidroxicarbonilo,
(13) alcoxicarbonilo C₁₋₃-alquilo C₀₋₃,
55 (14) hidroxilo,
(15) metoxi,
60 (16) ciano,
(17) trifluorometilo, y
(18) trifluorometoxi.
65

ES 2 291 507 T3

Compuestos particulares de la fórmula estructural (I) incluyen:

4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

5 4-(trifluorometil)-1,6,7,8,9,10-hexahidro-2H-azepino[3,2-g]quinolin-2-ona,

1,6,7,8,9,10-hexahidro-2H-azepino[3,2-g]quinolin-2-ona,

10 8-(*R*)-metil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

8-(*S*)-metil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

8-espirociclopropil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

15 8-(*R,S*)-propil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

8-(*R,S*)-dimetil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

20 8-(*R,S*)-bencil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

8-(*R,S*)-etil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

8-(*R,S*)-ciclopropilmetil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

25 4,8-(*R,S*)-dimetil-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona, y

4-metil-8-(*R,S*)-propil-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

30 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos de la presente invención, los cuales pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento, se ha encontrado que son moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM). En un aspecto, compuestos de la presente invención pueden ser útiles para agonizar el receptor de andrógenos en un paciente, 35 y en particular agonizar el receptor de andrógenos en tejido óseo y/o muscular y antagonizar el receptor de andrógenos en la próstata de un paciente masculino o en el útero de una paciente femenina y agonizar el receptor de andrógenos en tejido óseo y/o muscular. En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula estructural I pueden ser útiles para agonizar el receptor de andrógenos en tejido óseo y/o muscular y antagonizar el receptor de andrógenos en la próstata de un paciente masculino o en el útero o piel de una paciente femenina. El agonismo en hueso se puede 40 ensayar a través de estimulación de formación de hueso en el modelo de roedor de osteoporosis, y el antagonismo en la próstata se puede ensayar se puede ensayar a través de observación de efectos mínimos en crecimiento de la próstata en roedores castrados y antagonismo de crecimiento de la próstata inducido por agonistas de AR, como se detalla en los ejemplos.

45 En un aspecto adicional de la presente invención están compuestos de fórmula estructural I que antagonizan el receptor de andrógenos en la próstata de un paciente masculino o en el útero de una paciente femenina, pero no en crecimiento de pelo en la piel o en cuerdas bucales, y agonizan el receptor de andrógenos en tejido óseo y/o muscular, pero no en órganos los cuales controlan niveles de lípidos en sangre (por ejemplo hígado). Estos compuestos son útiles en el tratamiento de afecciones causadas por deficiencia en andrógenos o las cuales se pueden mejorar mediante 50 administración de andrógenos, incluyendo: osteoporosis, enfermedad periodontal, fractura de huesos, daño de huesos tras cirugía reconstructiva de huesos, sarcopenia, fragilidad, piel envejecida, hipogonadismo masculino, disfunción sexual femenina, síntomas postmenopáusicos en la mujer, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, anemia aplásica y otros trastornos hematopoyéticos, artritis y reparación articular, solos o en combinación con otros agentes activos. Además, estos compuestos son útiles como ingredientes de composición farmacéutica solos y el combinación 55 con otros agentes activos.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar afecciones las cuales están causadas por deficiencia de andrógenos o las cuales se pueden mejorar mediante administración de andrógenos, incluyendo, pero no limitadas a: osteoporosis, enfermedad periodontal, fractura de huesos, daño de huesos tras cirugía reconstructiva 60 de huesos, sarcopenia, fragilidad, piel envejecida, hipogonadismo masculino, disfunción sexual femenina, síntomas postmenopáusicos en la mujer, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, anemia aplásica y otros trastornos hematopoyéticos, artritis y reparación articular, solos o en combinación con otros agentes activos. El tratamiento se lleva a cabo mediante administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula estructural I al paciente en necesidad de tal tratamiento. 65

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de cáncer de próstata, bien como una terapia única, o, preferiblemente como adjuntos a terapia de depleción de andrógenos original en el tratamiento de 70 cáncer de próstata para restaurar huesos, minimizar pérdida de huesos, y mantener densidad mineral de huesos. De

esta manera, pueden emplearse conjuntamente con terapia de privación de andrógenos tradicional, incluyendo agonistas/antagonistas GnRH tal como leuprolida. También es posible que los compuestos de fórmula estructural I se puedan usar en combinación con antiandrógenos tales como flutamida, hidroxiflutamida (la forma activa de flutamida), y Casodex™ (la marca registrada por ICI 176.334 a partir de Imperial Chemical Industries PLC, actualmente Astra-Zeneca) en el tratamiento de cáncer de próstata.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden emplear en el tratamiento de cáncer de páncreas, bien por sus propiedades antagonistas de andrógenos o como un adjunto a un antiandrogénico tal como flutamida, hidroxiflutamida (la forma activa de flutamida), y Casodex™ (la marca registrada para ICI 176.334).

Los compuestos de fórmula estructural I tienen efectos negativos mínimos en metabolismo de lípidos, considerando así su agonismo de andrógenos selectivo de tejidos listado anteriormente, los compuestos en esta invención son ideales para terapia de reemplazamiento de hormonas en hombres hipogonádicos (deficientes en andrógenos).

La “disfunción sexual masculina” incluye impotencia, pérdida de libido, y disfunción eréctil.

La “disfunción eréctil” es un trastorno que implica el fallo de un mamífero macho para lograr la erección, la eyaculación o ambas. Los síntomas de disfunción eréctil incluyen una incapacidad para lograr o mantener una erección, fallo eyaculatorio, eyaculación precoz, o incapacidad para alcanzar un orgasmo. Un incremento en disfunción eréctil y disfunción sexual puede tener numerosas causas subyacentes, incluyendo pero no limitadas a (1) envejecimiento, (b) una causa física subyacente, tal como traumatismo, cirugía, y enfermedad vascular periférica, y (3) efectos secundarios que resultan de tratamiento de fármacos, depresión, y otros trastornos del SNC.

La “disfunción sexual femenina” puede verse como un resultado de múltiples componentes que incluyen disfunción en deseo, excitación sexual, receptividad sexual, y orgasmo relativo a disfunciones en el clítoris, vagina, glándulas perineurales, y otros puntos activadores de la función sexual. En particular, la modificación anatómica y funcional de tales puntos activadores puede disminuir el potencial orgásmico en pacientes de cáncer de mama y de cáncer ginecológico. El tratamiento de disfunción sexual femenina con un compuesto SARM de la presente invención puede dar como resultado flujo de sangre mejorado, lubricación mejorada, sensación mejorada, facilitación para alcanzar el orgasmo, reducción en el periodo refractario entre orgasmos, y mejoras en excitación y deseo. En un sentido más amplio, “disfunción sexual femenina” también incorpora dolor sexual, parto prematuro, y dismenorrea.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden incrementar el número de células sanguíneas, tales como células de la sangre rojas y plaquetas y se pueden usar para tratamiento de trastornos hematopoyéticos tales como anemia aplásica.

Compuestos representativos de la presente invención presentan típicamente afinidad submicromolar por el receptor de andrógenos. Los compuestos de esta invención se usan por lo tanto en tratar mamíferos que sufren de trastornos relacionados con función de receptor de andrógenos. Las cantidades farmacológicamente efectivas del compuesto, incluyendo las sales farmacéuticamente efectivas del mismo, se administran al mamífero, para tratar trastornos relacionados con función receptora de andrógenos, o las cuales se pueden mejorar mediante la adición de andrógeno adicional, tales como osteoporosis, enfermedad periodontal, fractura de huesos, daño óseo tras cirugía reconstructiva ósea, sarcopenia, fragilidad, piel envejecida, hipogonadismo masculino, disfunción sexual femenina, síntomas posmenopáusicos en mujeres, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, anemia aplásica, y otros trastornos hematopoyéticos, cáncer pancreático, cáncer renal, cáncer de próstata, artritis y reparación de articulaciones. Además, los compuestos de la presente invención son útiles en tratar osteoporosis y/o debilitamiento inducido mediante administración de glucocorticoides.

Es generalmente preferible administrar compuestos de la presente invención como formulaciones enantioméricamente puras. Las mezclas racémicas se pueden separar en sus enantiómeros individuales mediante cualquiera de un número de procedimientos convencionales. Estos incluyen cromatografía quiral, derivatización con un auxiliar quiral seguido por separación mediante cromatografía o cristalización, y cristalización fraccional de sales diastereómeras.

Como se usa en el presente documento, un compuesto que se une a un receptor intracelular, tal como el receptor de andrógeno, e imita el efecto del ligando natural se refiere como un “agonista”; en tanto que, un compuesto que inhibe el efecto del ligando natural se llama un “antagonista”. El término “modulador de receptor de andrógenos selectivo de tejido” se refiere a un ligando de receptor de andrógenos que imita la acción del ligando natural en algunos tejidos pero no en otros.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se desea para incluir todas las sales aceptables tales como acetato, lactobionato, bencenosulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato, maleato, bisulfato, mandelato, bitartrato, mesilato, borato, metilbromuro, bromuro, metilnitrato, edetato de calcio, metilsulfato, camsilato, mucato, carbonato, napsilato, cloruro, nitrato, clavulanato, N-metilglucamina, citrato, sal de amonio, diclorhidrato, oleato, edetato, oxalato, edisilato, pamoato (embonato), estolato, palmitato, esilato, pantotenato, fumarato, fosfato/difosfato, gluceptato, poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamato, estearato, glicolilarsanilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidrabamina, succinato, bromhidrato, tannato, clorhidrato, tartrato, hidroxinaftoato, teoclato, yoduro, tosilato, isotionato, trietyoduro, lactato, panoato, valerato, y similares los cuales se pueden usar como una forma de dosificación para modificar la solubilidad o características de hidrólisis o se pueden usar en liberación mantenida de formulaciones de profármacos.

ES 2 291 507 T3

El término “cantidad farmacéuticamente efectiva” de un ingrediente activo tal como un compuesto de fórmula estructural I, se desea para abarcar cantidades del ingrediente que son terapéuticamente o profilácticamente útiles en tratar o prevenir enfermedad, particularmente enfermedades asociadas con modulación del receptor 1 de cannabinoides.

5

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” significa la cantidad del compuesto de fórmula estructural I que facilitará la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema, animal o humano que se está intentando conseguir por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro trabajador clínico.

10

El término “composición” como se usa en el presente documento se desea para abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto el cual resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

15

Por “farmacéuticamente aceptable” se quiere decir que el transportador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos para el receptor de los mismos.

Los términos “administración de” y o “administrar un” compuesto se entenderían para querer decir proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo en necesidad de tratamiento.

20

La administración del compuesto de fórmula estructural I con el fin de poner en práctica los procedimientos actuales de terapia se lleva a cabo administrando una cantidad efectiva del compuesto de fórmula estructural I al paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención. La necesidad de una administración profiláctica de acuerdo con los procedimientos de la presente invención se determina por medio del uso de factores de riesgo bien conocidos. La cantidad efectiva de un compuesto individual se determina, en el análisis final, por el médico a cargo del caso, pero depende de factores tales como la enfermedad exacta a tratarse, la gravedad de la enfermedad y otras enfermedades o afecciones de las cuales sufre el paciente, la vía de administración elegida, otros fármacos y tratamientos los cuales puede requerir concomitantemente el paciente, y otros factores a juicio del médico.

25

30

Generalmente, la dosificación diaria del compuesto de fórmula estructural I puede variarse a lo largo de un amplio intervalo de 0,01 a 1000 mg por humano adulto por día. Lo más preferiblemente, las dosificaciones variarán de 0,1 a 200 mg/día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 0,01 a 1000 mg, particularmente 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 3,0, 5,0, 6,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225, y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente para tratarse.

35

La dosis se puede administrar en una dosis diaria individual o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces diariamente. Además, en base a las propiedades del compuesto individual seleccionadas para administración, la dosis se puede administrar menos frecuentemente, por ejemplo, semanalmente, dos veces semanalmente, mensualmente, etc. La dosificación unitaria será, por lo tanto, correspondientemente mayor para la administración menos frecuente.

40

Cuando se administró por medio de vías intranasales, vías transdérmicas, mediante supositorios rectales o vaginales, o a través de una solución intravenosa continua, la administración de dosificación será, por lo tanto, continua más que intermitente por todo el régimen de dosificación.

45

Para el tratamiento de disfunción sexual se dan compuestos de la presente invención en un intervalo de dosificación de 0,001 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, preferiblemente como una dosificación única oralmente o como un pulverizador nasal.

50

Ejemplificando la invención está una composición farmacéutica que comprende cualesquiera de los compuestos descritos anteriormente y un transportador farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende combinar cualesquiera de los compuestos descritos anteriormente y un transportador farmacéuticamente aceptable.

55

Formulaciones del modulador de receptor de andrógenos selectivo de tejido empleado en el presente procedimiento para uso médico comprende el compuesto de fórmula estructural I conjuntamente con un transportador aceptable del mismo y opcionalmente otros ingredientes terapéuticamente activos. El transportador deber ser farmacéuticamente aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañina para el sujeto receptor de la formulación.

60

La presente invención, por lo tanto, proporciona adicionalmente una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula estructural I conjuntamente con un transportador farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, intravaginal, tópica o parenteral (que incluye administración subcutánea, intramuscular e intravenosa). Se prefieren aquellas adecuadas para administración oral.

ES 2 291 507 T3

Las formulaciones se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de llevar el compuesto activo en asociación con un transportador el cual constituye uno o más ingredientes. En general, las formulaciones se preparan llevando uniformemente e íntimamente el compuesto activo en asociación con un transportador líquido, un transportador sólido céreo o un transportador sólido finamente dividido, y después, si se necesita, dando forma al producto en la forma de dosificación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, comprimidos o pastillas, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del compuesto activo; como un polvo o gránulos; o una suspensión o solución en un líquido acuoso o líquido no acuoso, por ejemplo, un jarabe, un elixir, o una emulsión.

Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el compuesto activo en una forma que fluye libre, por ejemplo un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con ingredientes accesorios, por ejemplo aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, agentes disgregantes o agentes colorantes. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto activo, preferiblemente en forma pulverizada, con un transportador adecuado. Los transportadores adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma de tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen, sin limitación, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantama y similares.

Formas líquidas orales, tales como jarabes o suspensiones en agentes de suspensión o de dispersión adecuadamente aromatizados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo goma de tragacanto, goma arábiga, metilcelulosa y similares pueden fabricarse añadiendo el compuesto activo a la solución o suspensión. Agentes dispersantes adicionales los cuales se pueden emplear incluyen glicerina y similares.

Formulaciones para administración vaginal o rectal pueden estar presentes como un supositorio con un transportador convencional, es decir, una base que es no tóxica y no irritante para las membranas mucosas, compatible con el compuesto de fórmula estructural I, y es estable en almacenamiento y no se une o interfiere y no se une o interfiere con la liberación del compuesto de fórmula estructural I. Las bases adecuadas incluyen: manteca de cacao (aceite de theobroma), polietilenglicoles (tales como carbowax y poliglicoles), combinaciones de glicoles-tensioactivos, estearato de polioxilo 40, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán (tales como Tween, Myrj, y Arlacel), gelatina glicerinada, y aceites vegetales hidrogenados. Cuando se usan los supositorios de gelatina glicerinada, se puede emplear un conservante tal como metilparabeno o propilparabeno.

Las preparaciones tópicas que contienen el componente de fármaco activo se pueden mezclar con una diversidad de materiales transportadores bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, alcoholes, gel de aloe vera, alantofina, glicerina, aceites de vitaminas A y E, aceite mineral, propionato mirístico de PPG2, y similares, para formar, por ejemplo, soluciones alcohólicas, limpiadores tópicos, cremas limpiadoras, geles para la piel, lociones para la piel, y champúes en formulaciones de cremas o geles.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también mediante el uso de anticuerpos monoclonales como transportadores individuales a los cuales se acoplan las moléculas de los compuestos. Los compuestos de la presente invención se pueden acoplar con polímeros solubles como transportadores de fármacos marcables como objetivo. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol, o polietileno-óxido de polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles en lograr liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliactales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros reticulados o copolímeros en bloque entrecruzados de hidrogeles.

Formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen formulaciones que comprenden una preparación acuosa estéril del compuesto activo el cual es preferiblemente isotónico con la sangre del receptor. Tales formulaciones adecuadamente comprenden una solución o suspensión de un compuesto que es isotónico con la sangre del sujeto receptor. Tales formulaciones pueden contener agua destilada, dextrosa al 5% en agua destilada o solución salina y el compuesto activo. A menudo es útil emplear una sal de adición de ácido farmacéuticamente y farmacológicamente aceptable del compuesto activo que tiene solubilidad apropiada para los disolventes empleados. Las sales útiles incluyen sales de clorhidrato, isotionato, y metanosulfonato. Las formulaciones útiles también comprenden soluciones concentradas o sólidos que comprenden el compuesto activo el cual en dilución con un disolvente apropiado da una solución adecuada para administración parenteral.

ES 2 291 507 T3

Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles en lograr liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

5 La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos aplicados usualmente en el tratamiento de afecciones mencionadas anteriormente, incluyendo: osteoporosis, enfermedad periodontal, fractura ósea, daño óseo seguido de cirugía reconstructiva ósea, sarcopenia, fragilidad, piel envejecida, hipogonadismo masculino, disfunción sexual femenina, síntomas posmenopáusicos en mu-
10 jeres, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, anemia aplásica y otros trastornos hematopoyéticos, cáncer pancreático, cáncer renal, cáncer de próstata, artritis y reparación de articulaciones.

Para el tratamiento y prevención de osteoporosis, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con un agente fortalecedor óseo seleccionado de: inhibidores de resorción, agentes osteoanabólicos,
15 y otros agentes beneficiosos para el esqueleto a través de los mecanismos los cuales no están definidos con precisión, tales como suplementos de calcio, flavonoides y análogos de vitamina D. Por ejemplo, los compuestos de la invención actual se pueden administrar de forma efectiva en combinación con cantidades efectivas de otros agentes tales como estrógenos, bisfosfonatos, SERM, inhibidores de catepsina K, inhibidores de integrinas de osteoclastos, particularmente antagonistas de $\alpha_v\beta_3$, inhibidores de bomba de protones vacuolar, VEGF, tiazolidinadionas, calcitonina,
20 inhibidores de proteína quinasa, hormona paratiroide y derivados, antagonistas de receptores de calcio, secretagogos de hormonas del crecimiento, hormona del liberación de hormona del crecimiento, factor de crecimiento similar a insulina, proteína morfogénica de hueso (BMP), inhibidores de antagonismo de BMP, derivados de prostaglandina, factores de crecimiento de fibroblastos, vitamina D y derivados de la misma, vitamina K y derivados de la misma, isoflavonas de soja, calcio y sales de fluoruro. Las afecciones de enfermedad periodontal, fractura ósea, daño óseo tras
25 cirugía reconstructiva ósea pueden beneficiarse también de estos tratamientos combinados.

En el tratamiento de osteoporosis, la actividad de los compuestos de la presente invención es distinta de aquella de los inhibidores de resorción: estrógenos, bisfosfonatos, SERM, antagonistas de calcitonina $\alpha_v\beta_3$ e inhibidores de catep-
30 sina K, inhibidores de bomba de protones vacuolar, agentes que interfieren con la ruta RANK/RANK/Osteoprotegerina, inhibidores de p38 o cualesquiera otros inhibidores de generación de osteoclastos o activación de osteoclastos. Más que inhibir la resorción ósea, los compuestos de fórmula estructural I estimulan formación de huesos, actuando preferiblemente en el hueso cortical, el cual es responsable de una parte significativa de la fuerza ósea. El engrosamiento del hueso cortical contribuye sustancialmente a reducción en riesgos de fractura, especialmente fracturas de la cade-
35 ra. La combinación de los moduladores del receptor de andrógenos selectivo de tejido de fórmula estructural I con inhibidores de resorción tales como estrógeno, bisfosfonatos, SERM, calcitonina, inhibidores de integrinas de osteoclastos, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de bomba de protones, e inhibidores de catepsina K es particularmente útil debido a la complementariedad de las acciones anabólicas y antirresortivas.

Los agentes antirresortivos de hueso son aquellos agentes los cuales se conocen en la técnica para inhibir la re-
40 sorción de hueso, e incluyen, por ejemplo, estrógeno y derivados de estrógeno los cuales incluyen compuestos esteroídicos que tienen actividad estrogénica, tales como, por ejemplo, 17β -estradiol, estrona, estrógeno conjugado (PREMARÍN®), estrógeno equino, 17β -etinil-estradiol, y similares. El estrógeno o derivado de estrógeno se puede emplear sólo o en combinación con una progestina o derivado de progestina. Los ejemplos no limitantes de derivados de progestina se pueden emplear solos o en combinación con una progestina o derivado de progestina. Ejemplos no
45 limitantes de derivados de progestina son noretindrona y acetato de medroxiprogesterona.

Los bisfosfonatos son también agentes antirresortivos de hueso. Los compuestos de bisfosfonato se pueden emplear también en combinación con el compuesto de fórmula estructural I de la presente invención incluyen:

50 ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico,
ácido N-metil-4-amino-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico,
ácido 4-(N,N-dimetilamino)-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico,
55 ácido 3-amino-1-hidroxipropilideno-1,1-bisfosfónico,
ácido 3-(N,N-dimetilamino)-1-hidroxipropilideno-1,1-bisfosfónico,
60 ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentilamino)propilideno-1,1-bisfosfónico,
ácido 1-hidroxi-2-(3-piridil)etilideno-1,1-bisfosfónico,
4-(ácido hidroximetileno-1,1-bisfosfónico)piperidina,
65 (1-hidroxietilideno)-bisfosfonato,
(diclorometilideno)-bisfosfonato,

[1-hidroxi-2-imidazopiridin-(1,2-a)-3-iletilideno]bisfosfonato,

(6-amino-1-hidroxihexilideno)bisfosfonato,

5 [1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)etilideno]bisfosfonato;

y sus sales farmacéuticamente aceptables. Especialmente preferidos son alendronato, sal monosódica de ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfónico, trihidrato. Procedimientos de preparación de ácidos bisfoafónicos se pueden encontrar, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos N^o.: 3.251.907; Patente de los Estados Unidos N^o.: 3.422.137; Patente de los Estados Unidos N^o.: 3.584.125; Patente de los Estados Unidos N^o.: 3.940.436; Patente de los Estados Unidos 3.944.599; Patente de los Estados Unidos 3.962.432; Patente de los Estados Unidos 4.054.598; Patente de los Estados Unidos 4.267.108; Patente de los Estados Unidos 4.327.039; Patente de los Estados Unidos 4.407.761; Patente de los Estados Unidos 4.578.376; Patente de los Estados Unidos 4.621.077; Patente de los Estados Unidos 4.624.947; Patente de los Estados Unidos 4.746.654; Patente de los Estados Unidos 4.761.406; Patente de los Estados Unidos 4.922.077. En particular, procedimientos para la preparación de sal trihidrato monosódica de ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfónico se pueden encontrar en la Patente de los Estados Unidos N^o.: 4.407.761 y Patente de los Estados Unidos N^o.: 4.621.077.

Aún adicionalmente, compuestos antiestrogénicos tales como raloxifeno (véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos N^o.: 5.393.763) clomifeno, zuclomifeno, enclomifeno, nafoxideno, CI-680, CI-628, CN-55.945-27, Mer-25, U-11, 555a, U-100a, y sales de los mismos, y similares (véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos N^o.: 4.729.999 y 4.894.373) se pueden emplear en combinación con el compuesto de fórmula estructural I en los procedimientos y composiciones de la presente invención. Estos agentes se conocen también como SERM, o moduladores de receptores de estrógenos selectivos, agentes conocidos en la técnica para prevenir pérdida ósea inhibiendo resorción de huesos por medio de rutas que se cree que son similares a aquellas de estrógenos. Estos agentes pueden usarse beneficiosamente en combinación con los compuestos de la presente invención para tratar beneficiosamente trastornos óseos incluyendo osteoporosis. Tales agentes incluyen, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, toremifeno, azorxifeno, EM-800, EM-652, TSE 424, clomifeno, droloxifeno, idoxifeno y levormeloxifeno (Goldstein, y col., A pharmacological review of selective oestrogen receptor modulators. Human Reproduction Update, 6: 212-224, 2000, y Lufkin, y col., The role of selective estrogen receptor modulators in the prevention and treatment of Osteoporosis. Rheumatic Disease Clinics of North America. 27 (1): 163-185, 2001).

Antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ suprimen resorción de huesos y pueden emplearse en combinación con los moduladores de receptores de andrógenos selectivos de tejido de fórmula estructural I para el tratamiento de trastornos óseos incluyendo osteoporosis. Peptidilo así como antagonistas peptidomiméticos del receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$ se han descrito tanto en la bibliografía científica como en la bibliografía de patentes. Por ejemplo, se hace referencia a W.J. Hoekstra y B.L. Poulter, Curr. Med. Chem. 5: 195-204, 1998 y referencias citadas en éstos; documentos WO 95/32710; WO 95/37655; WO 97/01540; WO 97/37655; WO 98/0840; WO 98/18460; WO 98/18461; WO 98/25892; WO 98/31359; WO 98/30542; WO 99/15506; WO 99/15507; WO 00/03973; EP 853084; EP 854140; EP 854145; Patentes de los Estados Unidos N^o.: 5.204.350; 5.217.994; 5.639.754; 5.741.796; 5.780.426; 5.929.120; 5.952.341; 6.017.925; y 6.048.861. Se ha presentado evidencia de la capacidad de antagonistas de receptores de integrina $\alpha_v\beta_3$ para prevenir resorción ósea *in vivo* e *in vitro* (V.W. Engleman, y col., "A Peptidomimetic Antagonist of the $\alpha_v\beta_3$ Integrin Inhibits Bone Resorption *In Vitro* and Prevents Osteoporosis *In Vivo*", J. Clin. Invest. 99: 2284-2292, 1997; S.B. Rodan, y col., "A High Affinity Non-Peptide $\alpha_v\beta_3$ Ligand Inhibits Osteoclast Activity *In Vitro* and *In Vivo*", J. Bone Miner. Res. 11: S289, 1996; J.F. Gourvest, y col., "Prevention of OVX-Induced Bone Loss With a Non-Peptidic Ligand of the $\alpha_v\beta_3$ Vitronectin Receptor", Bone 23: S612, 1998; M.W. Lark, y col., "An Orally Active Vitronectin Receptor $\alpha_v\beta_3$ Antagonist Prevents Bone Resorption *In Vitro* and *In Vivo* in the Ovariectomized Rat", Bone 23: S219, 1998). Otros antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ se describen en R.M. Keenan, y col., "Discovery of Potent Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha_v\beta_3$) Antagonist", J. Med. Chem. 40: 2289-2292, 1997; R.M. Keenan, y col., "Benzimidazole Derivatives As Arginine Mimetics in 1,4-Benzodiazepine Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha_v\beta_3$) Antagonist", Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3165-3170, 1998; y R.M. Keenan, y col., "Discovery of an Imidazopyridine-Containing 1,4-Benzodiazepine Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha_v\beta_3$) Antagonist With Efficacy in a Reestenosis Model", Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3171-3176, 1998. Aún otros antagonistas de receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$ de benzacepina, benzodiazepina y benzoclohepteno se describen en las siguientes publicaciones de patentes: documentos WO 96/00574, WO 96/00730, WO 96/06087, WO 96/26190, WO 97/24119, WO 97/21122, WO 97/24124, WO 98/14192, WO 98/15278, WO 99/05107, WO 99/06049, WO 99/15170, WO 99/15178, WO 99/15506, y Patente de los Estados Unidos N^o.: 6.159.964, y documento WO 97/34865. Los antagonistas de receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$ que tienen armazones de dibenzociclohepteno, dibenzocicloheptano y dibenzoxazepina se han descrito en documentos WO 97/01540, WO 98/30542, WO 99/11626, WO 99/15508, WO 00/333838, Patentes de los Estados Unidos N^o.: 6.008.213, y 6.069.158. Se han descrito otros antagonistas de receptores de integrinas de osteoclastos que incorporan restricciones de anillo conformacionales de estructura en la bibliografía de patentes. Las solicitudes de patente publicadas o patentes concedidas que describen antagonistas que tienen una restricción de fenilo incluyen documentos WO 98/00395, WO 99/32457, WO 99/37621, WO 99/44994, WO 99/45927, WO 99/52872, WO 99/52879, WO 99/52896, WO 00/06169, EP 0 820.988, EP 0 820.991, Patentes de los Estados Unidos N^o.: 5.741.796; 5.773.644; 5.773.646; 5.843.906; 5.852.210; 5.929.120; 5.952.381; 6.028.223; y 6.040.311. Solicitudes de patentes publicadas o patentes concedidas que describen antagonistas que tienen una restricción de anillo monocíclico incluyen documentos WO 99/26945, WO 99/30709, WO 99/30713, WO 99/31099, WO 99/59992, WO 00/00486, WO 00/09503, EP 0 796.855, EP 0 928.790, EP 0 928.793, Patentes de los Estados Unidos N^o.: 5.710.159; 5.723.480; 5.981.546; 6.017.926; y 6.066.648. Las solicitudes de patentes publicadas

o patentes concedidas que describen antagonistas que tienen una restricción de anillo bicíclico incluyen documentos WO 98/23608, WO 98/35949, WO 99/33798, EP 0 853.084, Patentes de los Estados Unidos N^{os}.: 5.760.028; 5.919.792; y 5.925.655. Se hace referencia también a las siguientes revisiones para bibliografía científica y de patentes adicional que se refiera a antagonistas de integrinas alfa v: M.E. Duggan, y col., “Ligands to the integrin receptor $\alpha_v\beta_3$ ”, Exp. Opin. Ther. Patents, 10: 1367-1383, 2000; M. Gowen, y col., “Emerging therapies for osteoporosis”, Emerging Drugs, 5: 1-43, 2000; J.S. Kerr, y col., “Small molecule α_v integrin antagonist. Novel anticancer agents”, Exp. Opin. Invest. Drugs, 9: 1271-1291, 2000; y W.H. Miller, y col., “Identification and *in vivo* efficacy of small-molecule antagonist of integrin $\alpha_v\beta_3$ (the vitronectin receptor)”, Drug Discovery Today, 5: 397-408, 2000.

10 Catepsina K, anteriormente conocida como catepsina O2, es una proteasa de cisteína y se describe en Publicación de Solicitud de PCT Internacional N^o.: WO 96/13523, publicada el 9 de mayo, 1996; Patente de los Estados Unidos N^o.: 5.501.969, concedida el 3 de marzo, 1996; y Patente de los Estados Unidos N^o.: 5.736.357, concedida el 7 de abril, 1998, todas las cuales están incorporadas por referencia en el presente documento en su totalidad. Las proteasas de cisteína, específicamente catepsinas, están unidas a un número de afecciones morbosas, tales como metástasis
15 tumorales, artritis, y remodelación ósea. A valores de pH ácidos, las catepsinas pueden degradar colágeno tipo I. Los inhibidores de proteasas de catepsina pueden inhibir resorción ósea osteoclástica inhibiendo la degradación de fibras de colágeno y son así útiles en el tratamiento de enfermedades de resorción ósea inhibiendo la degradación de fibras de colágeno y son así útiles en el tratamiento de enfermedades de resorción ósea, tales como osteoporosis.

20 Se ha encontrado que los miembros de la clase de inhibidores de HMG-CoA reductasa, conocidos como “estatinas”, activan el crecimiento de hueso nuevo, reemplazando la masa ósea perdida como resultado de osteoporosis (The Wall Street Journal, Viernes, 3 de diciembre, 1999, página B1). Por lo tanto, las estatinas mantienen la promesa para el tratamiento de resorción de huesos. Ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa incluyen estatinas en sus formas lactonizadas o ácidas abiertas dihidroxi y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, incluyendo pero no limitadas a lovastatina (véase Patente de los Estados Unidos N^o.: 4.342.767); simvastatina (véase Patente de los Estados Unidos N^o.: 4.444.784); dihidroxi ácido abierto de simvastatina, particularmente las
25 sales de amonio o calcio del mismo; pravastatina, particularmente la sal sódica de la misma (véase Patente de los Estados Unidos N^o.: 4.346.227); fluvastatina particularmente la sal sódica de la misma (véase Patente de los Estados Unidos N^o.: 5.354.772); atorvastatina, particularmente la sal cálcica de la misma (véase Patente de los Estados Unidos N^o.: 5.273.995); cerivastatina, particularmente la sal sódica de la misma (véase Patente de los Estados Unidos N^o.: 5.177.080), rosuvastatina, también conocida como ZD4522 (véase Patente de los Estados Unidos N^o.: 5.260.440) y pitavastatina también referida como NK-104 o nisvastatina (véase publicación internacional PCT número WO 97/23200).

35 Los inhibidores de ATPasa vacuolar de osteoclastos, también llamados inhibidores de bomba de protones, se pueden emplear también conjuntamente con el modulador de receptores de andrógenos selectivo de tejido de fórmula estructural I. Se ha comunicado que la ATPasa de protones la cual se encuentra en la membrana apical del osteoclasto juega un papel significativo en el procedimiento de resorción ósea. Por lo tanto, esta bomba de protones representa una diana atractiva para el diseño de inhibidores de resorción ósea los cuales son potencialmente útiles para el tratamiento
40 y prevención de osteoporosis y enfermedades metabólicas relacionadas (C. Farina y col., “Selective inhibitors of the osteoclast vacuolar proton ATPase as novel bone resorption inhibitors”, DDT, 4: 163-172, 1999).

Se ha mostrado que el factor angiogénico VEGF estimula la actividad de resorción ósea de osteoclastos de conejo maduros aislados por medio de unión a sus receptores en osteoclastos (M. Nakagawa, y col., “Vascular endothelial growth factor (VEGF) directly enhances osteoclastic bone resorption and survival of mature osteoclast”, FEBS Letters, 473: 161-164, 2000). Por lo tanto, el desarrollo de antagonistas de unión de VEGF a receptores de osteoclastos, tales como KDR/Flk-1 y Fit-1, puede proporcionar todavía una aproximación adicional al tratamiento o prevención de resorción ósea.

50 Los activadores del receptor- γ proliferador-activado de peroxisomas (PPAR γ), tales como las tiazolidinadionas (TZD), inhiben formación de células similares a osteoclastos y resorción ósea *in vitro*. Los resultados comunicados por R. Okazaki, y col., en Endocrinology, 140, páginas 5060-5065, 1999 señalan a un mecanismo local en células de la médula ósea así como una sistémica en metabolismo de glucosa. Ejemplos no limitantes de activadores de PPAR γ incluyen troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, y BRL 49653.

55 La calcitonina se puede emplear conjuntamente con el modulador de receptor de andrógeno selectivo de tejido de fórmula estructural I. La calcitonina se administra preferentemente como un pulverizador nasal. Azra, y col., Calcitonin, 1996, En: J.P. Bilezikian, y col., Ed. Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press; y Silverman. Calcitonin: Rheumatic Disease Clinic of North America: 27: 187-196, 2001).

60 Los inhibidores de proteinquinasa se pueden emplear conjuntamente con el modulador de receptores de andrógenos de fórmula estructural I. Los inhibidores de quinasa incluyen aquellos descritos en documento WO 0117562 y están en una realización seleccionada de inhibidores de P-38. Realizaciones específicas de inhibidores de P-38 útiles en la presente invención incluyen SB 203580 (Badger, y col., Pharmacological profile of SB 203580, a selective inhibitor of
65 cytokine suppressive binding protein/p38 kinase, in animal models of arthritis, bone resorption, endotoxin shock and immune function, J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1453-1461, 1996).

ES 2 291 507 T3

Los agentes osteoanabólicos son aquellos agentes que se conocen en la técnica para construir hueso incrementando la producción de la matriz ósea. Tales agentes osteoanabólicos incluyen, por ejemplo, la diversas formas de hormona paratiroidea (PHT) tal como se dan naturalmente en la naturaleza PHT (1-84), PHT (1-34), análogos de los mismos, nativos o con sustituciones y particularmente inyección subcutánea de hormona paratiroidea (PTH). Se ha encontrado PTH para incrementar la actividad de osteoblastos, las células que forman huesos, promoviendo por lo tanto la síntesis de hueso nuevo (Modern Drug Discovery, vol. 3, N°.: 8, 2000). En estudios comunicados en el Primer Congreso Mundial de Osteoporosis mantenido en Chicago en junio de 2000, las mujeres en terapia de PTH-estrógenos combinada presentaron un incremento del 12,8% en masa ósea espinal y un incremento del 4,4% en la masa de cadera total. Otro estudio presentado en el mismo encuentro mostró que PHT podría incrementar el tamaño óseo así como la densidad ósea. Un ensayo clínico del efecto de la hormona paratiroide humana, fragmento 1-34 [hPTH(1-34)] en mujeres osteoporóticas menopáusicas dio como resultado reducción $\geq 65\%$ en fracturas espinales y una reducción del 54% en fracturas no vertebrales, después de una mediana de 22 meses de tratamiento (J.M. Hock, Bone, 27: 467-469, 2000 y S. Mohan, y col., Bone, 27: 471-478, 2000, y referencias citadas en éstos). Así, PHT y fragmentos de la misma, tales como hPTH(1-34), pueden demostrar ser eficaces en el tratamiento de osteoporosis solos o en combinación con otros agentes, tales como los moduladores de receptor de andrógenos selectivos de tejidos de la presente invención.

También útiles en combinación con los SARM de la presente invención son antagonistas de receptor de calcio los cuales inducen la secreción de PHT como se describe por Gowen, y col., en Antagonizing the parathyroid calcium receptor stimulates parathyroid hormone secretion and bone formation in osteogenic rats, J. Clin. Invest. 105: 1595-604, 2000.

Secretagogos de hormona del crecimiento, hormona del crecimiento, hormona de liberación de hormona del crecimiento y factor de crecimiento similar a insulina y similares son también agentes osteoanabólicos los cuales se pueden emplear con los compuestos de acuerdo con fórmula estructural I para el tratamiento de osteoporosis. Los secretagogos de hormona del crecimiento representativos se describen en la Patente de los Estados Unidos N°.: 3.239.345; Patente de los Estados Unidos N°.: 4.036.979; Patente de los Estados Unidos N°.: 4.411.890; Patente de los Estados Unidos N°.: 5.206.235; Patente de los Estados Unidos N°.: 5.283.241; Patente de los Estados Unidos N°.: 5.284.841; Patente de los Estados Unidos N°.: 5.310.737; Patente de los Estados Unidos N°.: 5.317.017; Patente de los Estados Unidos N°.: 5.374.721; Patente de los Estados Unidos N°.: 5.430.144; Patente de los Estados Unidos N°.: 5.434.261; Patente de los Estados Unidos N°.: 5.438.136; Patente de los Estados Unidos N°.: 5.494.919; Patente de los Estados Unidos N°.: 5.494.920; Patente de los Estados Unidos N°.: 5.492.916; Patente de los Estados Unidos N°.: 5.536.716; Publicación de Patente EPO N°.: WO 0.144.230; Publicación de Patente EPO N°.: 0.513.974; Publicación de Patente EPO N°.: WO 94/07486; Publicación de Patente EPO N°.: WO 94/08583; Publicación de Patente EPO N°.: WO 94/11012; Publicación de Patente EPO N°.: WO 94/13696; Publicación de Patente EPO N°.: WO 94/19367; Publicación de Patente EPO N°.: WO 95/03289; Publicación de Patente EPO N°.: WO 95/03290; Publicación de Patente EPO N°.: WO 95/09633; Publicación de Patente EPO N°.: WO 95/11029; Publicación de Patente EPO N°.: WO 95/12598; Publicación de Patente EPO N°.: WO 95/13069; Publicación de Patente EPO N°.: WO 95/14666; Publicación de Patente EPO N°.: WO 95/16675; Publicación de Patente EPO N°.: WO 95/16692; Publicación de Patente EPO N°.: WO 95/17422; Publicación de Patente EPO N°.: WO 95/17423; Publicación de Patente EPO N°.: WO 95/34311; Publicación de Patente EPO N°.: WO 96/02530; documentos Science, 260, 1640-1643, junio 11, 1993; Ann. Rep. Med. Chem., 28, 177-186 (1993); Bioorg. Med. Chem. Ltrs., 4 (22), 2709-2714, 1994; y Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 92, 7001-7005, julio 1995.

Se puede emplear también factor de crecimiento similar a insulina (IGF) conjuntamente con el modulador de receptor de andrógenos selectivo de tejidos de fórmula estructural I. Los factores de crecimiento similares a insulina se pueden seleccionar de Factor de Crecimiento Similar a Insulina I, solos o en combinación con proteína de unión a IGF 3 e IGF II. (Johannson y Rosen, The IGFs as potential therapy for metabolic bone diseases, 1996, en: Bilezikian, y col., Bone morfogenetic proteins. 1996, en: J.P. Bilezikian, y col. Ed Principles of Bone Biology. San Diego: Academic Press; y Ghiron, y col., Effects of recombinant insulin-like growth factor-I and growth hormone on bone turnover in elderly women, J. Bone Miner. Res. 10: 1844-52, 1995).

Se puede emplear también proteína morfogénica ósea (BMP) conjuntamente con el modulador de receptor de andrógenos selectivo de tejidos de fórmula estructural I. La proteína morfogénica de hueso incluye BMP 2, 3, 5, 6, 7, así como moléculas relacionadas TGF-beta y GDF 5. (Rosen y col., Bone morfogenetic proteins. 1996. En: J.P. Bilezikian, y col. Ed. Principles of Bone Biology. San Diego: Academic Press; y Wang, E.A., Bone morfogenetic proteins (BMPs): therapeutic potential in healing bony defects. Trends Biotechnol. 11: 379-83, 1993).

Inhibidores de antagonismo BMP se pueden emplear también conjuntamente con el modulador de receptor de andrógenos selectivo de tejidos de fórmula estructural I. Se seleccionan en una realización inhibidores de antagonistas de BMP de inhibidores de antagonistas de BMP SOST, noggin, chordin, gremlin, y dan (Massague y Chen Controlling TGF-beta signaling, Genes Dev. 14: 627-44, 2000; Aspenberg, y col., The bone morfogenetic proteins antagonist Noggin inhibits membranous ossification, J. Bone Miner. Res. 16: 497-500, 2001; Brunkow, y col., Bone dysplasia sclerosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein, Am. J. Hum. Genet. 68: 577-89, 2001).

Se pueden emplear también derivados de prostaglandinas con el modulador de receptor de andrógenos selectivo de tejidos de fórmula estructural I. Los derivados de prostaglandina se seleccionan en una realización de agonistas de receptor de prostaglandinas EP1, EP2, EP4, EP o un derivado de los mismos. Pilbeam, y col., Prostaglandins and

bone metabolism, 1996, en: Bilezikian, y col. Ed. Principles of Bone Biology. San Diego: Academic Press; Weinreb, y col., Expression of the prostaglandin E(2) (PGE(2)) receptor subtype EP(4) and its regulation by PGE(2) in osteoblastic cell lines and adult rat bone tissue(1), Bone. 28(3): 275-81, 2001.

5 Se pueden emplear también factores de crecimiento de fibroblastos conjuntamente con el modulador de receptor de andrógenos selectivo de tejidos de fórmula estructural I. Los factores de crecimiento de fibroblastos incluyen aFGF, bFGF y péptidos relacionados con actividad FGF. Hurley Floriewicz; Fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor families. 1996. En: J.P. Bilezikian, y col. Ed Principles of Bone Biology. San Diego: Academic Press.

10 Además de inhibidores de receptor de hueso y agentes osteoanabólicos, hay también otros agentes conocidos por ser benéficos para el esqueleto a través de los mecanismos los cuales no están definidos con precisión. Estos agentes se pueden combinar favorablemente con el modulador de receptor de andrógenos selectivo de tejidos de fórmula estructural I.

15 La vitamina D y los derivados de vitamina D se pueden emplear conjuntamente con el modulador de receptor de andrógenos selectivo de tejidos de fórmula estructural I. La vitamina D y los derivados de vitamina D incluyen: vitamina D natural, 25-OH-vitamina D3, 1 α ,25(OH)₂vitamina D3, 1 α -OH-vitamina D3, 1 α -OH-vitamina D2, dihidrotaquisterol, 26,27-F6-1 α ,25(OH)₂vitamina D3, 19-nor-1 α ,25(OH)₂vitamina D3, 22-oxacalcitriol, calcipotriol, 1 α ,25(OH)₂-16-eno-23-ina-vitamina D3 (Ro 23-7553), EB1089, 20-epi-1 α ,25(OH)₂vitamina D3, KH1060, ED71, 1 α ,24(S)-(OH)₂vitamina D3, 1 α ,24(R)-(OH)₂vitamina D3 (Jones G. Pharmacological mechanisms of therapeutics: vitamin D and analogs, 1996. En: J.P. Bilezikian, y col., Principles of Bone Biology. San Diego: Academic Press).

20 La vitamina K y los derivados de vitamina K se pueden emplear conjuntamente con el modulador de receptor de andrógenos selectivo de tejidos de fórmula estructural I. La vitamina K y los derivados de vitamina K incluyen: menatretreona (vitamina K2), Shiraki, y col., Vitamin K2 (menatretreona) effectively prevents fractures and sustains lumbar one mineral density in osteoporosis, J. Bone Miner. Res. 15: 515-21.

30 Se pueden emplear isoflavonas de soja que incluyen ipriflavona conjuntamente con el modulador de receptor de andrógenos selectivo de tejidos de fórmula estructural I.

35 Las sales de fluoruro, incluyendo fluoruro de sodio (NaF) o fluorofosfato monosódico (MFP) se pueden emplear conjuntamente con el modulador de receptores de andrógenos selectivo de tejidos de fórmula estructural I. Se pueden emplear también suplementos de calcio dietéticos conjuntamente con el modulador de receptores de andrógenos selectivo de tejidos de fórmula estructural I. Los suplementos de calcio dietéticos incluyen carbonato de calcio, citrato de calcio y sales de calcio naturales (Heaney, Calcium, 1996, en: J.P. Bilezikian, y col., Ed. Principles of Bone Biology. San Diego: Academic Press).

40 Los intervalos de dosificación diaria para inhibidores de resorción de huesos, agentes osteoanabólicos y otros agentes los cuales se pueden usar para beneficiar el esqueleto cuando se usan en combinación con los compuestos de fórmula estructural I son aquellos los cuales se conocen en la técnica. En tales combinaciones, generalmente el intervalo de dosificación diaria para el modulador de receptores de andrógenos selectivo de tejidos de fórmula estructural I es 0,01-1000 mg por humano adulto por día, más preferiblemente de 0,1 a 200 mg/día. Sin embargo, se pueden hacer los ajustes para disminuir la dosis de cada agente debido a la eficacia incrementada del agente combinado.

45 En particular, cuando se emplea un bisfosfonato, las dosificaciones de 2,5 a 100 mg/día (medidas como el ácido bisfosfónico libre) son apropiadas para el tratamiento, más preferiblemente de 5 a 20 mg/día, especialmente a partir de 10 mg/día. Preventivamente, se emplearían las dosis de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 mg/día y especialmente aproximadamente 5 mg/día. Para reducción en efectos secundarios, puede ser deseable administrar la combinación del compuesto de fórmula estructural I y el bisfosfonato una vez a la semana. Para administración semanal de una vez, se pueden emplear dosis de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 700 mg por semana de bisfosfonato y se pueden emplear 0,07-7000 mg del compuesto de fórmula estructural I, bien por separado, o bien en una forma de dosificación combinada. El compuesto de fórmula estructural I puede administrarse favorablemente en un dispositivo de administración controlada, particularmente para administración de una vez semanalmente.

55 Para el tratamiento de aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, los compuestos de fórmula estructural I se pueden administrar de forma efectiva en combinación con uno o más agentes activos adicionales. El agente o agentes activos adicionales pueden ser compuestos que alteran lípidos tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa, o agentes que tienen otras actividades farmacéuticas, o agentes que tienen tanto efectos que alteran los lípidos como otras actividades farmacéuticas. Ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa incluyen estatinas en sus formas lactonizada o de hidroxil ácido abierto y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, incluyendo pero no limitadas a lovastatina (véase Patente de los Estados Unidos N°.: 4.342.767); simvastatina (véase Patente de los Estados Unidos N°.: 4.444.784); dihidroxil ácido abierto simvastatina, particularmente las sales de amonio o calcio del mismo; pravastatina, particularmente la sal sódica de la misma (véase Patente de los Estados Unidos N°.: 4.346.227); fluvastatina, particularmente la sal sódica de la misma (véase Patente de los Estados Unidos N°.: 5.354.772); atorvastatina, particularmente la sal de calcio de la misma (véase Patente de los Estados Unidos N°.: 5.273.995); cerivastatina, particularmente la sal sódica de la misma (véase Patente de los Estados Unidos N°.: 5.177.080), y nivastatina también referida como NK-104 (véase Publicación Internacional PCT Número: WO 97/23200). Agentes activos adicionales los cuales pueden emplearse en combinación con un compuesto de fórmula estructural I incluyen, pero no se limitan

a, inhibidores de HMG-CoA sintasa, inhibidores de escualeno epoxidasa; inhibidores de escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de escualeno sintasa), acil-coenzima A: inhibidores de colesterol aciltransferasa (ACAT) que incluyen inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2 así como inhibidores duales de ACAT1 y -2; inhibidores de proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP); probucol, niacina, inhibidores de absorción de colesterol tales como SCH-58235 también conocida como ezetimiba y 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3(S)-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidinona, la cual se describe en las Patentes de los Estados Unidos N^{os.}: 5.767.115 y 5.846.966; secuestrantes de ácidos biliares, inductores de receptores de LDL (lipoproteína de baja densidad); inhibidores de agregación plaquetaria, por ejemplo antagonistas de receptor de fibrinógeno de glicoproteína IIb/IIIa y aspirina; agonistas de receptor gamma activado del proliferador de peroxisomas humano (PPAR γ) incluyendo los compuestos comúnmente referidos como glitazonas por ejemplo troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona e, incluyendo aquellos compuestos incluidos dentro de la clase estructural conocida como tiazolidinadionas así como aquellos agonistas de PPAR γ fuera de la clase estructural de las tiazolidinadionas; agonistas de PPAR α tales como clofibrato, fenofibrato incluyendo fenofibrato micronizado, y gemfibrozilo; agonistas duales de PPAR α/γ ; vitamina B₆ (también conocida como piridoxina) y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma tales como la sal de HCl, vitamina B₁₂ (también conocida como cianocobalamina); ácido fólico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo tal como la sal sódica y la sal de metilglucamina; vitaminas antioxidantes tales como vitamina C y E y beta caroteno; beta-bloqueantes; antagonistas de angiotensina II tales como losartán; inhibidores de enzima de conversión de angiotensina tales como enalapril y captopril; bloqueantes de canales de calcio tales como nifedipina y diltiazam; antagonistas endoteliales; agentes tales como ligandos de LXR que potencian la expresión del gen ABC1; compuestos de bisfosfonatos tales como alendronato de sodio; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 tales como rofecoxib y celecoxib así como otros agentes conocidos por ser útiles en el tratamiento de estas afecciones.

Las dosificaciones diarias para inhibidores de HMG-CoA reductasa cuando se usan en combinación con los compuestos de fórmula estructural I corresponden a aquellas las cuales se conocen en la técnica. De forma similar, los intervalos de dosificaciones diarias para inhibidores de HMG-CoA sintasa; inhibidores de epoxidasa de escualeno; inhibidores de escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de escualeno sintasa); inhibidores de acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa (ACAT) incluyendo inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2 así como inhibidores duales de ACAT1 y -2; inhibidores de proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP); probucol, niacina, inhibidores de absorción de colesterol incluyendo ezetimiba; secuestrantes de ácidos biliares, inductores de receptores de LDL (lipoproteína de baja densidad); inhibidores de agregación plaquetaria, incluyendo antagonistas de receptor de fibrinógeno de glicoproteína IIb/IIIa y aspirina; agonistas de receptor gamma activado del proliferador de peroxisomas humano (PPAR γ); agonistas de PPAR α ; agonistas duales de PPAR α/γ ; vitamina B₆; vitamina B₁₂; ácido fólico; vitaminas antioxidantes; beta-bloqueantes; antagonistas de angiotensina II; inhibidores de enzima de conversión de angiotensina; bloqueantes de canales de calcio; antagonistas endoteliales; agentes tales como ligandos de LXR que potencian la expresión del gen ABC1; compuestos de bisfosfonatos; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 corresponden también a aquellos los cuales se conocen en la técnica; aunque debido a la acción combinada con los compuestos de fórmula estructural I, la dosificación puede ser algo más baja cuando se administran en combinación.

Para el tratamiento de disfunción sexual masculina y/o femenina, los compuestos de SARM de la presente invención se pueden administrar conjuntamente con agentes útiles en el tratamiento de disfunción sexual masculina y/o femenina, tal como inhibidores de fosfodiesterasa específica de GMP cíclico de tipo V (PDE-V); incluyendo sildenafil e IC-351; antagonistas de receptor alfa-adrenérgico, incluyendo fentolamina y yohimbina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas; y agonistas de receptor de dopamina, tales como apomorfina.

En una realización de una combinación para el tratamiento de disfunción sexual masculina y femenina, el segundo ingrediente para combinarse con un compuesto de SARM puede ser un inhibidor de fosfodiesterasa específica de GMP cíclico de tipo V (PDE-V), tal como sildenafil e IC-351 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; un antagonista de receptor alfa-adrenérgico, tal como fentoplamina y yohimbina o una sal farmacéuticamente aceptables de las mismas; o un agonista de receptor de dopamina, tal como apomorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los componentes individuales de la combinación se pueden administrar por separado a tiempos diferentes durante el curso de terapia o concurrentemente en formas divididas o individuales. La invención actual se entenderá por lo tanto como que abarca todos los regímenes tales de tratamiento simultáneo o alternante y el término "administrar" es para interpretarse de acuerdo con ello. Se entenderá que el alcance de combinaciones de los compuestos de esta invención con otros agentes útiles para tratar enfermedades causadas por deficiencia en andrógenos o que pueden mejorarse por adición de andrógeno.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos destacados en el Esquema A y como se detalla en los ejemplos.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente detalles para la preparación y uso de los compuestos de la presente invención. Los ejemplos no se desean para ser limitaciones en el alcance de la invención actual en cualquier modo, y no deberían interpretarse así. Aquellos expertos en la técnica entenderían fácilmente que variaciones conocidas de las afecciones y procedimientos de los siguientes procedimientos de preparación se pueden usar para preparar estos compuestos. Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que se destaque otra cosa.

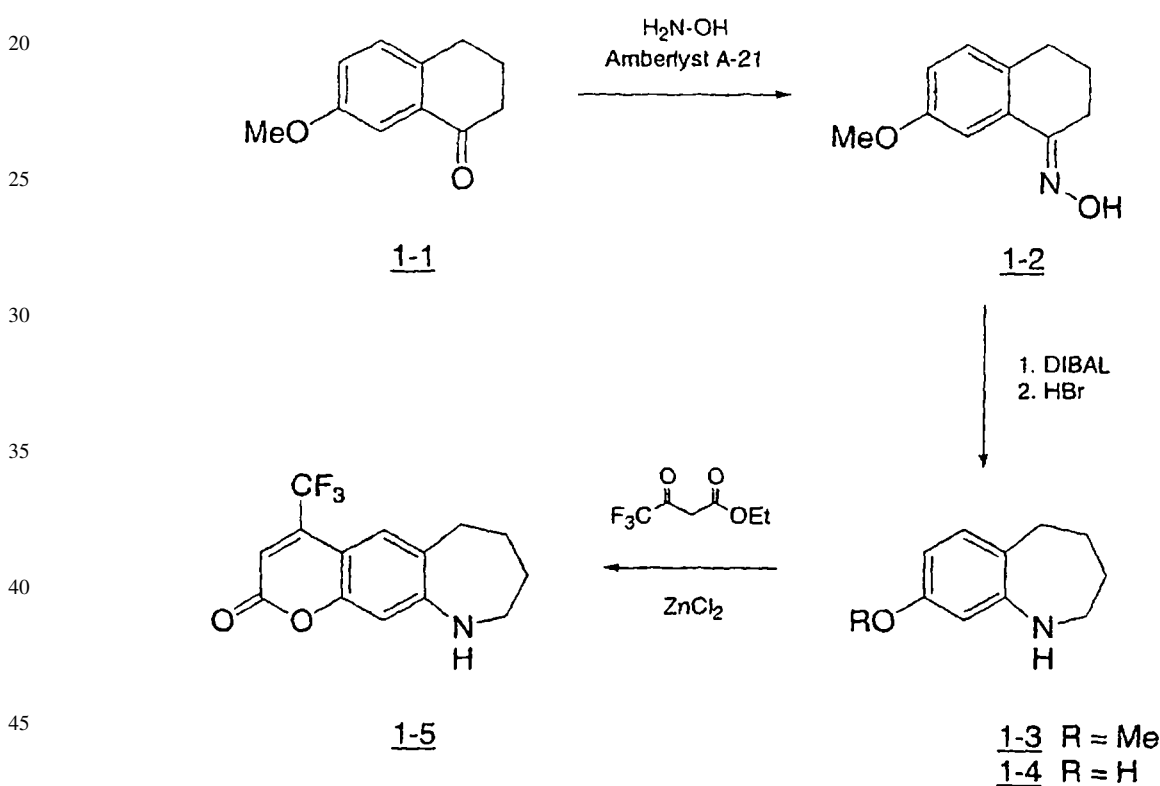
ES 2 291 507 T3

Abreviaturas: Ac representa acetilo; AR es el receptor de andrógenos; aq es acuoso, cPr es isopropilo; ddAgua es agua destilada, desionizada; DEA es N,N-dietilaminina; DIBAL es hidruro de diisobutilaluminio; DMEM es Medios Eagle Modificados de Dulbecco; DMF es dimetilformamida; EDTA es ácido etilendiaminatetracético; EGTA es ácido bis(oxietilenonitrolo)tetracético; Et representa etilo; FCS es suero de ternero fetal; HAP es hidroxilapatita; hAR es el receptor de andrógenos humano; Me es metilo; MEM es Medios Esenciales Mínimos; min. es minuto; NMM es N-metilmorfolina; RMN es resonancia magnética nuclear; PBS es solución salina tamponada con fosfato (disolver en H₂O 8 g de NaCl, 0,2 g de KCl, 1,44 g de Na₂PO₄, 0,24 KH₂PO₄ para hacer 1 l y ajustar pH a 7,4 con HCl); Ph es fenilo; pQCT es tomografía computacional cuantitativa periférica; R1881 es metiltrienolona, un agonista de receptor de andrógenos; RhAR es el receptor de andrógenos del macaco rhesus; ta es temperatura ambiente; SARM es un modulador de receptor de andrógenos selectivo de tejido; SEAP es fosfatasa alcalina segregada; TAC es acetonuro de triamciclolona; tBu es butilo terciario; THF es tetrahidrofurano.

Ejemplo 1

15 7-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona (1-5)

Esquema 1



Etapa 1

50

Oxima de 7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1-2)

A una solución de 7-metoxi-1-tetralona 1-1 (7,0 g, 40 mmol) en EtOH (150 ml) se añadió clorhidrato de oxilamina (5,52 g, 80 mmol), y resina de intercambio iónico AMBERLYST A-21 (8,5 g). La mezcla se agitó durante 24 horas. La resina se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con éter dietílico y se lavó con salmuera. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró dando el producto deseado. Datos para 1-2: RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 1,83 (m, 2H) ppm.

60

Etapa 2

8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepina (1-3)

Una solución enfriada (0°C) de oxima 1-2 (0,78 g, 4,0 mmol) en THF (100 ml) se trató con DIBAL (20,0 mmol, 1 M en THF) por medio de adición gota a gota. La reacción se calentó a ta. Después de agitar durante 4 días, la reacción se desactivó con EtOAc y se fraccionó entre NaOH acuoso 1 N y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró. El residuo se absorbió sobre el gel de sílice después se purificó en un

65

ES 2 291 507 T3

sistema de ISCO automatizado fijado con un cartucho de BIOTAGE ultrarrápido 40(s) eluyendo con EtOAc al 5-20% en hexano. Datos para 1-3: RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,03 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,65 (m, 2H) ppm.

5 Etapa 3

8-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina (1-4)

10 Se trató éter metílico 1-3 (0,22 g, 1,2 mmol) con HBr puro (5 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se neutralizó a pH 9 con NH₄OH acuoso y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró. El aceite marrón residual se absorbió sobre gel de sílice después se purificó sobre un sistema automatizado ISCO fijado con un cartucho de BIOTAGE ultrarrápido 40(s) eluyendo con EtOAc al 5-15% en hexano durante 45 minutos a 20 ml/min. Datos para 1-4: RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,50 (m, 2H) ppm.

Etapa 4

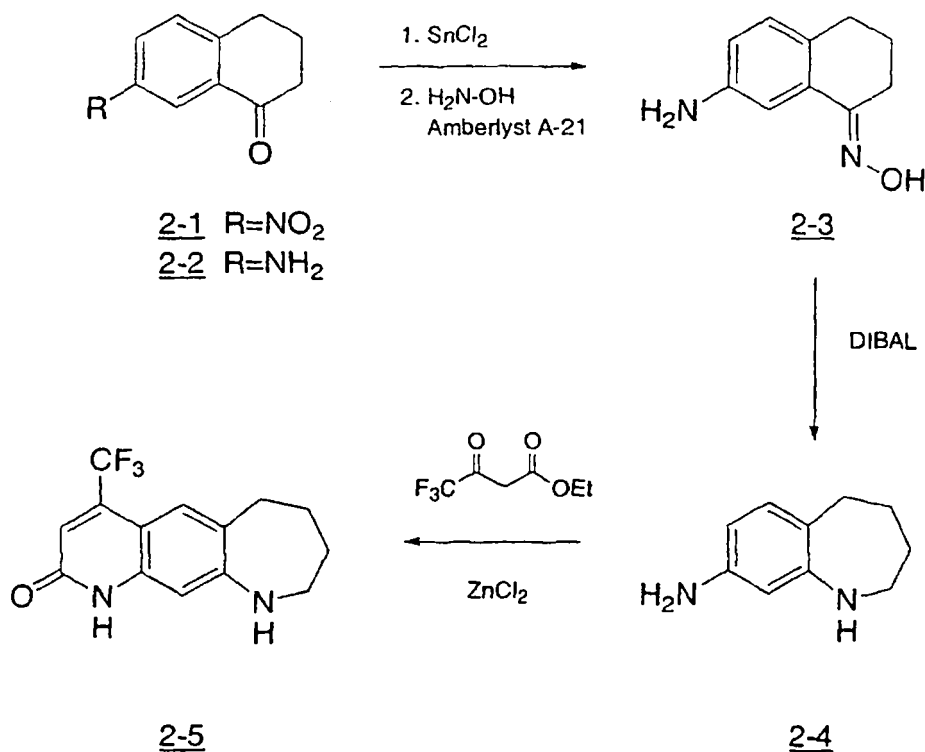
20 4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona (1-5)

25 Se combinaron cantidades equimoleculares de 8-metoxi-2,3,4,5-1H-1-benzazepina 1-4 (0,18 g, 1,2 mmol), 4,4,4-trifluoroacetato de etilo (0,205 g, 1,12 mmol), y cloruro de cinc (1,12 ml, solución 1 M en Et₂O) en una botella a presión con 10 ml de EtOH absoluto. La botella se selló y se dejó agitar a 100°C durante toda una noche. La reacción se oscureció a partir de una solución clara e incolora a una solución verde oscuro. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción de solución se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó en un sistema automatizado ISCO fijado con un cartucho de BIOTAGE ultrarrápido 40(s) eluyendo con EtOAc al 5-25% en hexano proporcionando el producto deseado 1-5. Datos para 1-5: HREM calc. (M + 1) 284,0893; hallado 284,0901.

30 Ejemplo 2

4-(trifluorometil)-1,6,7,8,9,10-hexahidro-2H-azepino[3,2-g]quinolin-2-ona (2-5)

Esquema 2



Etapa 1

2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-8-amina (2-4)

5 A una solución de 7-nitro-1-tetralona 2-1 (5,0 g, 26 mmol) en 100 ml de etanol se añadió cloruro de estaño (II) (14,9 g, 78,5 mmol). La mezcla cambió de incolora a un rojo profundo. La reacción se calentó a reflujo y se dejó agitar durante 2 horas bajo N₂. La reacción se enfrió, y se concentró a vacío. El residuo restante se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 1 N lo cual generó un precipitado blanco espeso. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml), y salmuera. La solución orgánica se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró proporcionando 1,2 g de la aminotetralona 10 2-2. Se trató una solución de tetralona 2-2 (1,2 g, 7,44 mmol) en EtOH (150 ml) con clorhidrato de hidroxilamina (14,9 mmol), y resina de intercambio iónico AMBERLYST A-21 (5 g). La mezcla se dejó agitar hasta que el material de partida se consumió completamente (24 h). La resina se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío. El aceite residual se fraccionó entre agua y éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró dando el producto 2-3 (1 g, 5,7 mmol) 15 en benceno (100 ml) se trató con DIBAL (40 ml, 1 M en diclorometano). La reacción se calentó gradualmente a ta después se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con EtOAc y se fraccionó entre NaOH acuoso 1 N y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró. El aceite restante se absorbió sobre gel de sílice después se purificó en un sistema automatizado ISCO fijado con un cartucho de BIOTAGE ultrarrápido 40(s) eluyendo con EtOAc al 5-50% en hexano durante 1,5 horas. Datos para 2-4: 20 RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H) ppm.

Etapa 2

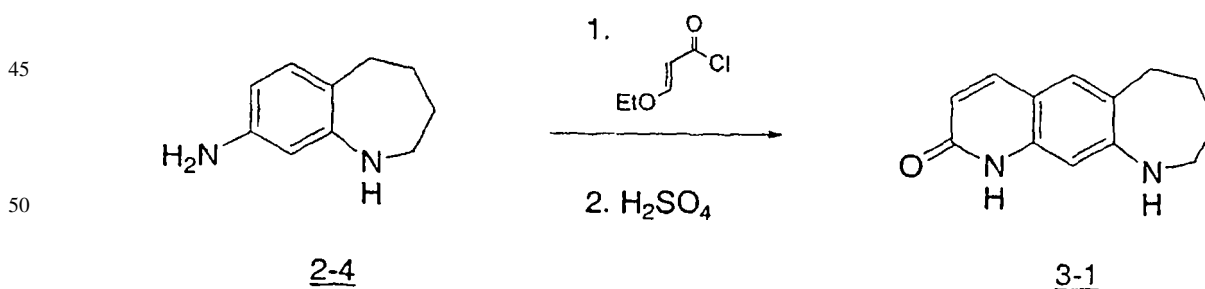
25 *4-(trifluorometil)-1,6,7,8,9,10-hexahidro-2H-azepino[3,2-g]quinolin-2-ona (2-5)*

Se combinaron cantidades equimoleculares de benzazepina 2-4 (0,2 g, 1,3 mmol), 4,4,4-trifluoroacetoacetato (0,19 ml), y cloruro de cinc (1,3 ml de solución 1 M en Et₂O) se combinaron en una botella a presión con 1 ml de EtOH absoluto. La botella se selló y se calentó a 100°C durante toda una noche. La reacción se calentó y después se absorbió 30 en gel de sílice y se purificó en un sistema automatizado ISCO fijado con un cartucho de BIOTAGE ultrarrápido 40(s) eluyendo con EtOAc al 5-45% en hexano durante 55 min. RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,50 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,78 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 3

1,6,7,8,9,10-hexahidro-2H-azepino[3,2-g]quinolin-2-ona (3-1)

40 Esquema 3



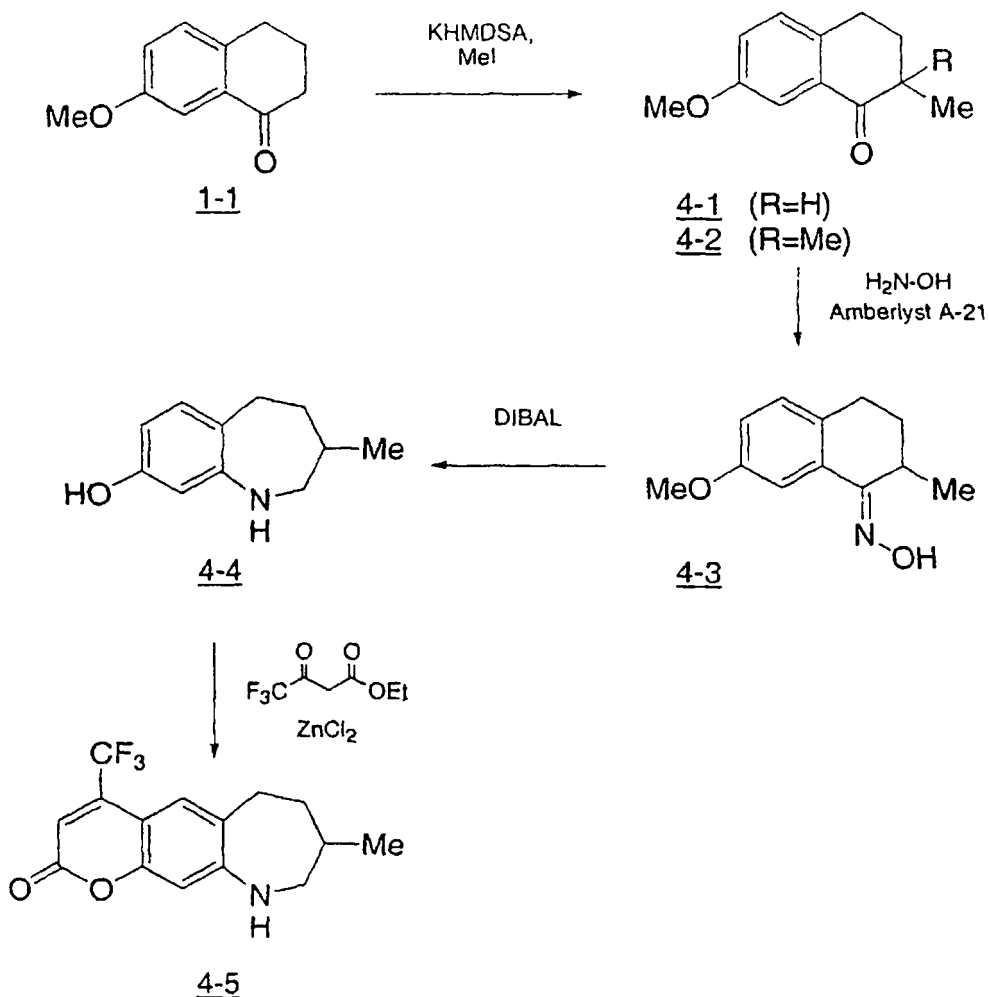
55 Se agitó una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-8-amina (0,6 g, 3,4 mmol) y cloruro de 3-etoxiacrilolilo (0,45 g, 3,4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y NaOH 3N (10 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se fraccionó entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se concentró y el aceite marrón restante se disolvió en H₂SO₄ acuoso al 70% (20 ml) y se calentó suavemente (50°C) durante 2 horas. La reacción se enfrió y neutralizó con NH₄OH acuoso y se fraccionó entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (1 ml) y se purificó en un sistema automatizado GILSON fijado con una columna de fase reversa de 50 mm x 20 mm YMC COMBIFLASH eluída con CH₃CN al 5-95% en agua a 30 ml/min. durante 10,5 minutos proporcionando producto deseado puro. HREM m/z (M+1) calc. 215,1179; hallado 215,1186. 60

65

Ejemplo 4

8-(*R*)-metil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromenol[7,6-*b*]azepin-2(6*H*)-ona y 8-(*S*)-metil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromenol[7,6-*b*]azepin-2(6*H*)-ona (4-5)

Esquema 4



Etapa 1

7-metoxi-2-(*R,S*)-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (4-1) y 7-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*-1)-ona (4-2)

Se enfrió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (17 ml de una solución 1M) en THF (30 ml) en un baño de acetona pura. Se añadió gota a gota una solución de 7-metoxi-tetralona (3,0 g, 17,0 mmol) en THF (5 ml), y la solución se dejó calentar a 0°C utilizando un baño de hielo. Después de agitar durante 10 min., se añadió yodometano (2,41 g, 17,0 mmol, 1,1 ml) y se calentó la reacción a ta y se dejó agitar durante 16 horas. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con EtOH. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El análisis mediante HPLC-EM mostró material de partida y dos productos nuevos consistentes con mono y dialquilación. El residuo se absorbió sobre gel de sílice y se purificó en un sistema automatizado ISCO fijado con un cartucho de BIOTAGE ultrarrápido 40(s) eluyendo con EtOAc al 5-10% en hexano a 40 ml/min. durante 1 hora proporcionando el aducto monoalquilado 4-1 (EM m/z (M+1) 190) y aducto de 2,2-dimetilo 4-2 (EM m/z (M+1) 204).

ES 2 291 507 T3

Etapa 2

Oxima de 7-metoxi-2-(R,S)-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (4-3)

5 Se trató una solución de 7-metoxi-2-(R,S)-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona 4-1 (0,85 g, 45 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,6 g, 8,9 mmol) en EtOH (15 ml) con resina de intercambio iónico AMBERLYST A-21 (5 g). La mezcla se calentó a reflujo y se dejó agitar hasta que el material de partida se consumió totalmente (24 horas). La reacción se enfrió y la resina se eliminó mediante filtración. Después de la concentración, el aceite restante se fraccionó entre agua y éter etílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró dando el producto deseado 4-3. HPLC-EM (EM m/z (M+1) 205).

Etapa 3

3-(R,S)-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-8-ol (4-4)

15 A una solución de oxima de 7-metoxi-2-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona 4-3 (1,1 g, 5,4 mmol) en benceno (20 ml) bajo N₂ se añadió DIBAL (27 ml de 1 M en heptano, 27 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se desactivó con tartrato de potasio sodio (sal de Rochelle) saturado y se fraccionó entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El aceite restante se absorbió sobre gel de sílice y se purificó después sobre un sistema automatizado ISCO fijado con un cartucho de BIOTAGE ultrarrápido 40(s) eluyendo con EtOAc al 5-50% en hexano durante 1,5 horas a 20 ml/min. proporcionando el producto deseado 4.4. HPLC/EM (EM m/z (M+1) 177).

25

Etapa 4

8-(R)-metil-4-trifluorometil-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona y 8-(S)-metil-4-trifluorometil-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona (4-5)

30

Se combinaron en una botella a presión cantidades equimoleculares de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzacepina-8-ol (0,1 g, 1,57 mmol), 2,2,2-trifluoroacetoacetato de etilo (0,08 ml), y cloruro de cinc (0,6 ml de solución 1M en Et₂O) en EtOH absoluto (1 ml). La botella se selló y calentó a 100°C durante 16 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se absorbió sobre gel de sílice y después se purificó en un sistema automatizado ISCO con un cartucho de BIOTAGE ultrarrápido 40(s) eluyendo con EtOAc al 5-20% en hexano a 20 ml/min. durante 45 min. proporcionando el producto racemato deseado: HREM m/z (M+1) calc. 298, 1049, hallado 298,1052. El producto racémico se resolvió proporcionando enantiómeros puros en una columna de CHIRALPAK AD (250 mm x 4,6 mm eluyendo con hexano al 95% más DEA al 1% EtOH al 5% a 1 ml/min.). El primer enantiómero eluyó 4-5a a 12,2 min. ([α] = negativo) y el segundo enantiómero 4-5b eluyó a 13,4 min. ([α] = positivo).

40

(Esquema pasa a página siguiente)

45

50

55

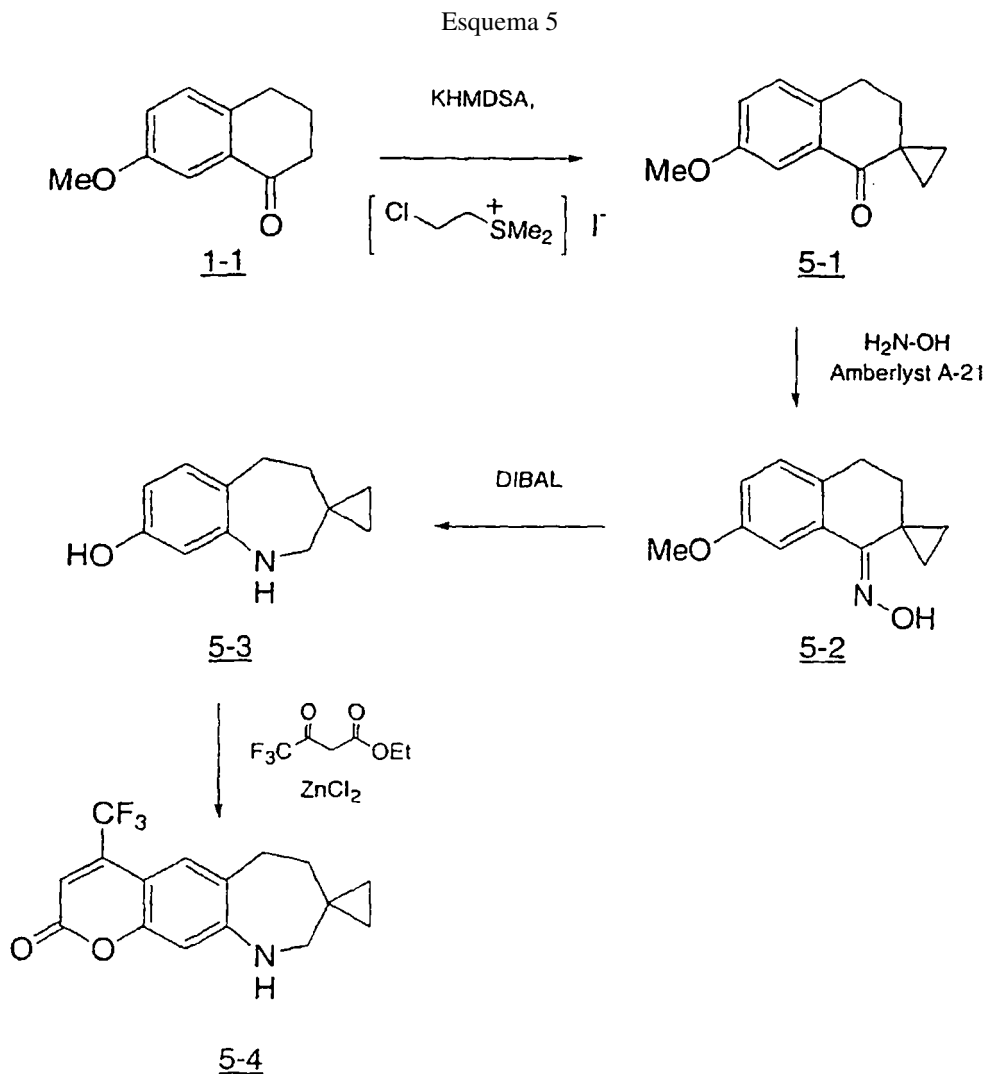
60

65

Ejemplo 5

8-espirociclopropil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona (5-4)

Esquema 5



Etapa 1

Yoduro de (2-cloroetil)(dimetil)sulfonio

Un tubo a presión de 150 ml se cargó con 2-cloroetilmetilsulfuro (5,0 g, 45 mmol), acetonitrilo (30 ml) y yodometano (2,8 ml). El tubo se selló y se dejó agitar a temperatura ambiente durante tres días tiempo durante el cual se formó una gran cantidad de precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo, y se secó bajo alto vacío. Datos de RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4,17-4,12 (t, 1H); 3,85-3,75 (m, 2H); 3,59-3,54 (t, 1H), 2,98 (s, 3H); 2,93 (s, 3H) ppm.

Etapa 2

7-metoxi-2-espirociclopropil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (5-1)

A una solución de 7-metoxi-1-tetralona (2,75 g, 15 mmol) en t-BuOH (25 ml) bajo N₂ se añadió yoduro de sodio (0,5 g) y NaOH (0,7 g, dispersión al 60% en aceite mineral lavado 3x con hexano después se suspendió en t-BuOH). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yoduro de (2-cloroetil)dimetilsulfonio (4,0 g, 15 mmol) y la reacción de agitó a ta durante toda una noche. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, después se concentró. El ácido transparente restante se absorbió sobre gel de sílice y se purificó sobre una sistema automatizado ISCO fijado con un cartucho de BIOTAGE ultrarrápido 40(L) eluído con EtOAc al 5-15% en hexano durante 1,5 hora a 40 ml/min. dando el producto deseado 5-1. EM m/z (M+1) 202.

ES 2 291 507 T3

Etapa 3

Oxima de 7-metoxi-2-espirociclopropil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (5-2)

5 Este compuesto se produjo mediante el mismo procedimiento como en el esquema 5 con la sustitución de 7-metoxi-2-espirociclopropil-3,4-dihidronaftalen-1(2IT)-ona 5-1 por 7-metoxi-2-(R,S)-metil-3,4-dihidronaftalen-1-(2H)-ona 4-1. EM m/z (M + 1) 217.

10 Etapa 4

3-espirociclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazoin-8-ol (5-3)

15 Este compuesto se preparó mediante el mismo procedimiento que en el esquema 4 con la sustitución de oxima de 7-metoxi-espirociclopropil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona 5-2 por oxima de 7-metoxi-2-(R,S)-metil-3,4-dihidronaftalen-1-(2H)-ona 4-3. EM m/z (M+1) 189.

20 Etapa 5

8-espirociclopropil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona (5-4)

25 Este compuesto se preparó mediante el mismo procedimiento que en el esquema 4 con la sustitución de 3-espirociclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-8-ol 5-3 para 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ol 4-4. HREM m/z (M+1) calc. 310,1050; hallado 310,1059.

30 (Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

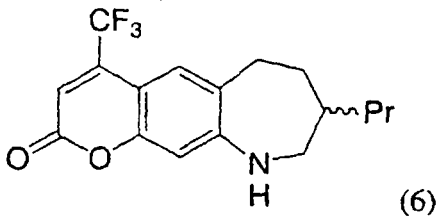
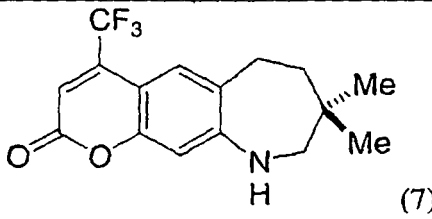
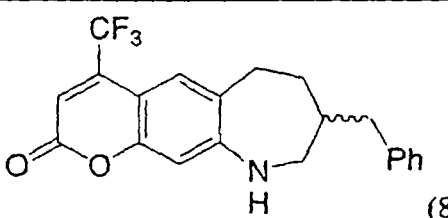
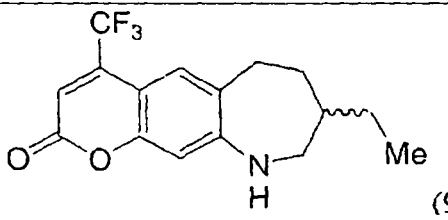
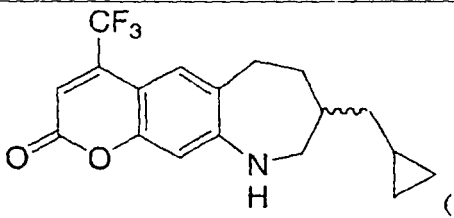
55

60

65

TABLA I

Los siguientes compuestos se prepararon mediante los procedimientos ilustrados en el esquema 4.

Compuesto (Ejemplo)	-Nombre	HREM m/z (M+1)
 <p>(6)</p>	8-(<i>R,S</i>)-propil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahydrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona	Calc. 326,1363. Hallado 326,1369.
 <p>(7)</p>	8-dimetil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahydrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona	Calc. 312,1206. Hallado 312,1213.
 <p>(8)</p>	8-(<i>R,S</i>)-bencil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahydrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona	Calc. 374,1363. Hallado 374,1353.
 <p>(9)</p>	8-(<i>R,S</i>)-etil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahydrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona	Calc. 312,1206. Hallado 312,1216.
 <p>(10)</p>	8-(<i>R,S</i>)-ciclopropilmetil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahydrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona	Calc. 338,1363. Hallado 338,1383.

ES 2 291 507 T3

Ejemplo 11

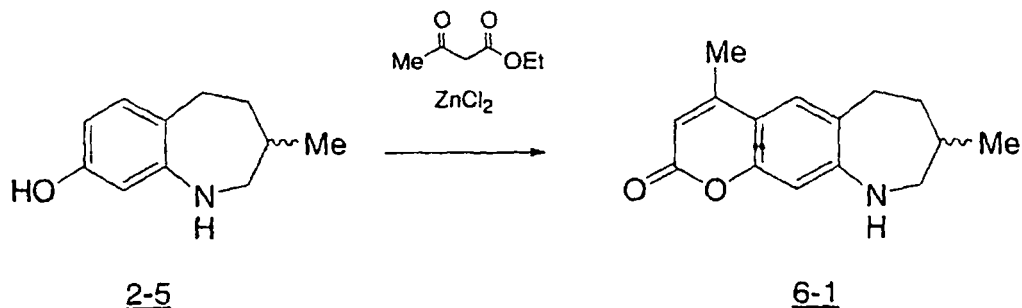
4,8-(*R,S*)-dimetil-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-*b*]azepin-2(6*H*)-ona (6-1)

5

Esquema 6

10

15



20

Este compuesto se preparó mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 4 con la sustitución de acetoacetato de etilo por 2,2,2-trifluorometilacetoacetato de etilo. HREM m/z (M+1) calc. 244,1332, hallado 244,1329.

Ejemplo 12

25

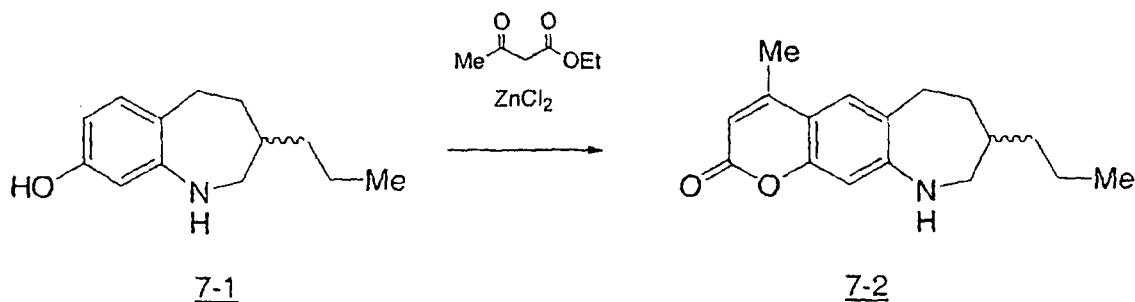
4-metil-8-(*R,S*)-propil-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-*b*]azepin-2(6*H*)-ona (7-2)

30

Esquema 7

35

40



45

Este compuesto se preparó mediante el mismo procedimiento que en el esquema 4 con la sustitución de acetoacetato de etilo por 2,2,2-trifluorometilacetoacetato de etilo. HREM m/z (M+1) calc. 272,1645, hallado 272,1645.

Ejemplo 13

Composición Oral

50

Como una realización específica de una composición oral de un compuesto de esta invención, se da formato a 50 mg de un compuesto de la presente invención con lactosa dividida suficientemente finamente proporcionando una cantidad total de 580 a 590 mg para cargar una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

55

Ejemplo 14

Formulación de Parches Transdérmicos

60

65

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto de fórmula I	40 g
Fluido de silicona	45 g
Dióxido de silicona coloidal	2,5 g

ES 2 291 507 T3

El fluido de silicona y el compuesto de fórmula estructural I se mezclan juntos y el dióxido de silicona coloidal se añade para incrementar viscosidad. El material se dosifica después dentro de un laminado polimérico subsiguientemente sellado al calor que consta de lo siguiente: camisa interior de liberación de poliéster, adhesivo de contacto con la piel compuesto de silicona o polímeros acrílicos, una membrana de control la cual es una poliolefina (por ejemplo polietileno, acetato de polivinilo o poliuretano), y una membrana de apoyo impermeable hecha de multilaminado de poliéster. La lámina laminada resultante se corta después en parches de 10 cm². Para 100 parches.

Ejemplo 15

Supositorio

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto de fórmula estructural I	25 g
Polietilenglicol 1000	1481 g
Polietilenglicol 4000	494 g

El polietilenglicol 1000 y el polietilenglicol 4000 se mezclan y funden. El compuesto de fórmula estructural I se mezcla dentro de la mezcla fundida, se vierte dentro de moldes y se deja enfriar. Para 1000 supositorios.

Ejemplo 16

Solución inyectable

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto de fórmula estructural I	5 g
Agentes tamponadores	cantidad suficiente
Propilenglicol	400 mg
Agua para inyección	600 ml

El compuesto de fórmula estructural I y agentes tamponadores se disuelve en el propilenglicol a aproximadamente 50°C. El agua para inyección se añade después con agitación y la solución resultante se filtra, se carga en ampollas, se sella y se esteriliza autoclavando. Para 1000 ampollas.

Ejemplo 17

Solución inyectable

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto de fórmula estructural I	5 g
Agentes tamponadores	cantidad suficiente
Sulfato de magnesio heptahidratado	100 mg
Agua para inyección	880 ml

El compuesto de fórmula estructural I, sulfato de magnesio heptahidratado y agentes tamponadores se disuelven en el agua para inyección con agitación, y la solución resultante se filtra, se carga en ampollas, se sellan y se esteriliza autoclavando. Para 1000 ampollas.

Después están ensayos para caracterizar la actividad de los moduladores de receptor de andrógenos selectivos de tejido de la presente invención.

ES 2 291 507 T3

Ensayos in vivo e in vitro para identificación de los compuestos con actividad SARM

Ensayo de Desplazamiento de Radioligandos basados en Hidroxilapatita de Afinidad de Compuesto para AR Expresados Endógenamente

5

Materiales

Tampón de unión: TEGM (Tris-HCl 10 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 10%, beta-mercaptoetanol 1 mM, molibdato de sodio 10 mM, pH 7,2).

10

Suspensión HAP al 50%: Hidroxilapatita Calbiochem, Flujo Rápido, en 10 mM, pH 8,0 y EDTA 1 mM.

Tampón de lavado: Tris 40 mM, pH 7,5, KCl 100 mM, EDTA 1mM y EGTA 1 mM. EtOH al 95%.

15

Metiltrienolona, [17 α -metil-³H], (R1881⁺); NEN NET590

Metiltrienolona (R1881), NEN NLP005 (disolver en EtOH 95%)

Dihidrotestosterona (DHT) [1,2,4,5,6,7-³H(N)] NEN NET 453

20

Flujo Rápido de Hidroxilapatita; Calbiochem Cat#391947

Molibdato = Ácido Molíbdico (Sigma, M1651)

25

Medios de cultivo MDA-MB-453

RPMI 1640 (Gibco 11835-055) p/NaHCO₃ 23,8 mM, L-glutamina 2 mM

30

En 500 ml de medios completos	Concentración final
-------------------------------	---------------------

10 ml (HEPES 1M)	20 mM
------------------	-------

5 ml (L-glu 200 mM)	4 mM
---------------------	------

35

0,5 ml (insulina humana a 10 mg/ml)	10 μ g/ml
-------------------------------------	---------------

en HCl a 0,01 N (Calbiochem#407694)

40

50 ml de FBS (Sigma F2442)	10%
----------------------------	-----

1 ml (Gentamicina a 10 mg/ml)	20 μ g/ml
-------------------------------	---------------

Gibco#15710-072)

45

Atravesar células

Las células (Hall R.E., y col., European Journal of cancer, vol. 30A (4), 484-490 (1994)) se desactivaron dos veces en PBS, se diluye Tripsina-EDTA libre de rojo fenol en el mismo PBS 1:10. Las capas celulares se aclararon con Tripsina 1X, se vertió fuera la Tripsina extra, y las capas celulares se incuban a 37°C durante ~ 2 minutos. El matraz se removió con los dedos y se examinó en busca de signos de desprendimiento celular. Una vez las células se empiezan a deslizar fuera del matraz, los medios completos se añadieron para matar la tripsina. Las células se contaron en este punto, después se diluyeron a la concentración apropiada y se dividieron en matraces o placas para cultivo adicional (usualmente dilución de 1:3 a 1:6).

55

Preparación de Lisado de Células MDA-MB-453

Cuando las células MDA son confluyentes al 70-85%, se desprenden como se describe anteriormente, y se recogen centrifugando a 1000 g durante 10 minutos a 4°C. El sedimento de la célula se lavó 2x con TEGM (Tris-HCl 10 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 10%, beta-mercaptoetanol 1 mM, molibdato de sodio 10 mM, pH 7,2). Después del lavado final, las células se resuspendieron en TEGM a una concentración de 10⁷ células/ml. La suspensión celular se congeló de forma instantánea en N₂ líquido o baño de hielo seco de etanol y se transfirió a congelador a -80°C en hielo seco. Antes de establecer en el ensayo de unión, las muestras congeladas se dejan en agua helada justo hasta que se descongelan (~ 1 hora). Después las muestras se centrifugaron a 12.500 g 20.000 g durante 30 minutos a 4°C. El sobrenadante se usa para establecer ensayo enseguida. Si se usa 50 μ l de sobrenadante, el compuesto de prueba se puede preparar en 50 μ l del tampón de TEGM.

65

ES 2 291 507 T3

Procedimiento para Rastreo de Compuestos Múltiples

Se prepara tampón de TEGM 1x, y se prepara la mezcla de ensayo que contiene isótopos en el siguiente orden: EtOH (concentración final del 2% en reacción), ³H-R1881 o ³H-DHT (concentración final de 0,5 nM en reacción) y TEGM 1x. [Por ejemplo, para 100 muestras, 200 μ l (100 x 2) de EtOH + 4,25 μ l de reserva de ³H-R1881 1:10 + 2300 μ l (100 x 23) de TEGM 1x]. El compuesto se diluye de forma seriada, por ejemplo, si la concentración final de partida es 1 μ M, y el compuesto está en 25 μ l, de solución, para muestras duplicadas, se hacen 75 μ l de solución 4X1 μ M y se añaden 3 μ l de 100 μ M a 72 μ l de tampón, y dilución de forma seriada 1:5.

Se mezclan primero conjuntamente traza de ³H-R1881 de 25 μ l y solución de compuesto de 25 μ l, seguidos por la adición de solución de receptor de 50 μ l. La reacción se mezcla suavemente, se centrifuga brevemente a aproximadamente 200 rpm y se incuba a 4°C durante toda una noche. Se preparan 100 μ l de suspensión de HAP al 50% y se añadieron 100 μ l de suspensión de HAP al 50% a la reacción incubada la cual después se remueve e incuba en hielo durante 5 ó 10 minutos. La mezcla de reacción se remueve dos veces más resuspendiendo HAP incubando mientras la reacción. Las muestras en formato de 96 pocillos se lavaron después en tampón de lavado usando el lavador de placa FilterMate™ Universal Harvester (Packard). El procedimiento de lavado transfiere pella de HAP que contiene receptor expresado unido a ligando a placa de filtro Unifilter-96 GF/B (Packard). El sedimento de HAP en la placa de filtro se incuba con 50 μ l de MICROSCINT (Packard) centellea durante ½ hora antes de contarse en el contador de microcentelleo TopCount (Packard). Se calcularon CI₅₀ usando R1881 como referencia. Los moduladores de receptor de andrógeno selectivo de tejido de la presente invención tienen típicamente valores de CI₅₀ de 1 micromolar o menos.

Ensayo de Transfección Transitoria de Supresión de Promotor MMP1 (TRAMPS)

Las células HepG2 se cultivan en MEM libre de rojo fenol que contiene FCS tratado con carbón activo al 10% a 37°C con CO₂ al 5%. Para transfección, las células se plaquearon a 10.000 célula por pocillo en placas de fondo transparente, blancas de 96 pocillos. Veinticuatro horas más tarde, las células se cotransfectaron con una construcción comunicadora de promotor-luciferasa y una construcción de expresión de mono rhesus (razón 50:1) que usa reactivo de transfección FuGENE6, tras el protocolo recomendado por la fabricación. La construcción comunicadora de promotor-luciferasa se genera mediante inserción de un fragmento promotor de MMP1 humano (-179/+63) dentro de construcción comunicadora de promotor-luciferasa de pGL2 (Promega) y se genera una construcción de expresión de AR de mono rhesus en un vector de expresión de CMV-Tag2B (Stratagene). Las células se cultivan adicionalmente durante 24 horas y después se tratan con ligandos en presencia de forbol-12-miristato-13-acetato (PMA) 100 nM, usados para incrementar la actividad basal de promotor MMP1. Se añaden los ligandos en este punto, a una velocidad de 1000 nM a 0,03 nM, 10 diluciones, a una concentración en 10X, volumen de 1/10. (Ejemplo: 10 microlitros de ligando a 10X añadidos a 100 microlitros de medios ya en el pocillo). Las células se cultivan adicionalmente durante 48 horas adicionales. Las células se lavan después dos veces con PBS y se lisan añadiendo 70 μ l de Tampón de Lisis (1x, Promega) a los pocillos. La actividad luciferasa se mide en un formato de 96 pocillos usando un luminómetro 1450 Microbeta Jet (Perkin Elmer). Se presenta agonismo de AR de moduladores de receptores de andrógenos selectivos de tejido como supresión de señal de luciferasa a partir de valores de CE₅₀ y de Emáx. de niveles de control estimulados por PMA. Los moduladores de andrógenos selectivos de tejidos de la presente invención típicamente agonizan represión típicamente con valores de CE₅₀ submicromolares y valores de Emáx. submicromolares mayores de aproximadamente 50%.

Referencias

1. **Newberry EP, Willis D, Latifi T, Boudreaux JM, Towler DA.** Fibroblast growth factor receptor signaling activates the human interstitial collagenase promoter via the bipartite Ets-AP1 element. *Mol. Endocrinol.* 1997 Jul; 11 (8): 1129-44.

2. **Schneikert J, Peterziel H, Defossez PA, Klocker H, Launoit Y, Cato, AC.** Androgen receptor-Ets protein interaction is a novel mechanism for steroid hormone-mediated down-modulation of matrix metalloproteinase expression. *J Biol Chem.* 1996 Sep. 27; 271 (39): 23907-13.

Un Ensayo de Dos Híbridos en Mamíferos Para la Interacción Inducida por Ligando de Dominios N-Terminales y C-terminales del Receptor de Andrógenos (Modo Agonista)

Este ensayo valora la capacidad de los agonistas de AR para inducir la interacción entre el dominio N-terminal (NTD) u el dominio C-terminal (CTD) de rhAR que refleja el potencial virilizador *in vivo* mediado mediante receptores de andrógenos activados. (Ref. 1). La interacción de NTD y CTD de rhAR se cuantifica como asociación inducida por ligando entre una proteína de fusión Ga14DBD-rhARCTD y una proteína de fusión VP16-rhARNTD como un ensayo de dos híbridos en mamíferos en células de riñón de mono CV-1.

El día antes de la transfección, las células CV-1 se tripsinizan y se cuentan, y después se plaquean a 20.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos o placas más grandes (aumentadas a escala de acuerdo con ello) en DMEM + FCS al 10%. La mañana siguiente, las células CV-1 se cotransfectan con pCBB1 (construcción de fusión Ga14DBD-

ES 2 291 507 T3

rh-ARLBD expresada bajo el promotor temprano de SV40), pCBB2 (construcción de fusión VP16 -rhARNTD expresada bajo el promotor temprano de SV40) y pFR (comunicador de luciferasa que responde a Gal4, Promega) usando reactivo LIPOFECTAMINA PLUS (GIBCO-BRL) siguiendo el procedimiento recomendado por el vendedor. Brevemente, la mezcla de DNA de 0,05 μg de pCCB1, 0,05 μg de pCCB2, y 0,1 μg de pFR se mezcla en 3,4 μl de OPTI-MEM (GIBCO-BRL) se mezcló con "Reactivo PLUS" (1,6 μl , GIBCO-BRL) y se incubó a temperatura ambiente (TA) durante 15 minutos formando el DNA precomplejado.

Por cada pocillo, se diluyeron 0,4 μl de Reactivo LIPOFECTAMINA (GIBCO-BRL) dentro de 4,6 μl de OPTI-MEM en un segundo tubo y se mezclaron formando el Reactivo LIPOFECTAMINA. El DNA precomplejado (anterior) y el Reactivo LIPOFECTAMINA (anterior) se combinaron, mezclaron e incubaron durante 15 minutos a TA. El medio sobre las células se reemplazó con OPTI-MEM a 40 μl /pocillo, y se añadieron 10 μl de complejos de DNA-lípidos a cada pocillo. Los complejos se mezclaron dentro del medio suavemente y se incubó a 37°C a CO₂ al 5% durante 5 horas. Tras la incubación, se añadieron 200 μl /pocillo de D-MEM y FCS desprovisto de carbón activo al 13%, seguido por incubación a 37°C a CO₂ al 5%.

Después de 24 horas, se añadieron los compuestos de prueba a la(s) concentración/concentraciones deseada(s) (1 nM-10 μM). Cuarenta y ocho horas después, la actividad luciferasa se mide usando sistema LUC-Screen (TROPIX) siguiendo el protocolo del fabricante. El ensayo se llevó a cabo directamente en los pocillos mediante adición secuencial de 50 μl cada uno de solución de ensayo 1 seguido por solución de ensayo 2. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la luminiscencia se mide directamente con integración de 2-5 segundos.

La actividad de los compuestos de prueba se calculó como la Emáx. relativa a la actividad obtenida mediante R1881 3 nM. Los moduladores de receptor de andrógenos selectivos de tejido de la presente invención presentan actividad agonista débil o ninguna actividad agonista en este ensayo con menos del 50% de actividad agonista a 10 micromolar.

Referencia

1. He B., Kempainen JA, Voegel JJ, Gronemeyer H, Wilson EM Activation function In the human androgen receptor ligand binding domain mediates inter-domain communication with the NH(2)-terminal domain. *J Biol Chem.* V274: páginas 37219-25, 1999.

Un Ensayo de Dos Híbridos en Mamíferos Para la Inhibición de la Interacción entre Dominios N-Terminales y C-Terminales del Receptor de Andrógenos (Modo Antagonista)

El ensayo valora la capacidad de los compuestos de prueba para antagonizar los efectos estimuladores de R1881 en la interacción entre NTD y CTD de rhAR en un ensayo de dos híbridos en mamíferos en células CV-1 como se describe anteriormente.

Cuarenta y ocho horas después de la transfección, las células CV-1 se trataron con compuestos de prueba, típicamente a concentraciones finales de 10 μM , 3,3 μM , 1 μM , 0,33 μM , 100 nM, 33 nM, 10 nM, 3,3 nM y 1 nM. Después de incubación a 37°C a CO₂ al 5% durante 10-30 minutos, se añade una metalotrienolona agonista de AR (R1881) a una concentración final de 0,3 nM y se incubó a 37°C. Cuarenta y ocho horas después, se midió la actividad luciferasa usando sistema LUC-Screen (TROPIX) siguiendo el protocolo recomendado por la fabricación. La capacidad de los compuestos de prueba para antagonizar la acción de R1881 se calcula como la luminiscencia relativa comparada con el valor con R1881 0,3 nM solo.

Los compuestos SARM de la presente invención presentan típicamente actividad antagonista en el presente ensayo y tienen valores de CI₅₀ menores de 1 micromolar.

Ensayo de Próstata *In Vivo*

Se usan ratas Sprage-Dawley machos de edad 9-10 semanas, la edad más temprana de maduración sexual, en modo de prevención. La meta es medir el grado al cual los compuestos similares a andrógenos demoran el deterioro rápido (~85%) de la glándula prostática ventral y las vesículas seminales que tiene lugar durante un periodo de siete días después de la eliminación de los testículos (orquidectomía [=RX]).

Las ratas se orquidectomizan (ORX). Cada rata se pesa, después se anestesia mediante gas isoflurano que se mantiene funcionando. Se hace una incisión de 1,5 cm anteroposterior en el escroto. El testículo derecho se exterioriza. La arteria espermática y el conducto deferente se ligan con 0,5 cm de seda 4.0 de forma proximal al testículo. El testículo se libera mediante un corte de unas tijeras quirúrgicas pequeñas de forma distal al sitio de ligazón. El muñón del tejido se devuelve al escroto, el escroto y la piel que lo reviste se cierran cosiéndose con seda 4.0. Para ORX fingida, se completan todos los procedimientos excepto ligazón y corte con tijeras. Las ratas recuperan totalmente la consciencia y la movilidad total dentro de 10-15 minutos.

ES 2 291 507 T3

Se administra subcutáneamente u oralmente una dosis de compuesto de prueba a la rata inmediatamente después de que la incisión quirúrgica se cura. El tratamiento continúa durante unos seis días consecutivos adicionales.

5 *Necropsia y Puntos Finales*

La rata se pesa primero, después se anestesia en una cámara de CO₂ hasta cerca de la muerte. Se obtienen aproximadamente 5 ml de sangre completa por punción cardíaca. La rata se examina después en busca de ciertos signos de muerte y estado completo de ORX. Después, se localiza la parte ventral de la glándula prostática y se disecciona de forma tajante libre en una manera altamente estilizada. La próstata ventral se seca hasta sequedad durante 3-5 segundos y después se pesa (VPW). Finalmente, la vesícula seminal se localiza y se disecciona libre. La vesícula seminal ventral se seca hasta sequedad durante 3-5 segundos y después se pesa (SVWT).

Datos primarios para este ensayo son los pesos de la próstata ventral y la vesícula seminal. Los datos secundarios incluyen LH (hormona luteinizante) sérica y FSH (hormona estimuladora del folículo) sérica, y marcadores de suero posibles de formación de hueso y virilización. Los datos se analizan mediante ANOVA más prueba después de ello de Fisher PLSD para identificar diferencias intergrupales. Se valora la extensión a la cual los compuestos de prueba inhiben pérdida de VPW y SVWT inducida por ORX.

20 *Ensayo de Formación de Hueso In Vivo*

Se usan ratas Sprague-Dawley hembras de 7-10 meses de edad en modo de tratamiento para simular hembras humanas adultas. Las ratas se han ovariectomizado (OVX) 75-180 días previamente, para causar pérdida de hueso y simular hembras humanas adultas osteopénicas, deficientes en estrógenos. El pretratamiento con una dosis baja de un antirresortivo poderoso, alendronato (0,0028 mpk SC, 2X/semana), se comienza en el Día 0. En el Día 15, se comienza el tratamiento con compuesto de prueba. El tratamiento con compuesto de prueba tiene lugar en los Días 15-31 con necropsia en el Día 32. La meta es medir la extensión a la cual los compuestos similares a andrógeno incrementan la cantidad de formación de hueso, mostrada por etiquetado de fluorocromo incrementado, en la superficie periosteal.

En un ensayo típico, se estudian nueve grupos de siete ratas cada uno.

En los días 19 y 29 (días quinto y decimoquinto de tratamiento), se da a cada rata una inyección subcutánea individual de calceína (8 mg/kg).

35 *Necropsia y Puntos Finales*

La rata se pesa primero, después se anestesia en una cámara de CO₂ hasta cerca de la muerte. Se obtienen aproximadamente 5 ml de sangre completa por punción cardíaca. La rata se examina después en busca de ciertos signos de muerte y estado completo de OVX. Primero, se localiza el útero, se disecciona de forma tajante libre en una manera altamente estilizada, se seca hasta sequedad durante 3-5 segundos y después se pesa (UW). El útero se sitúa en formalina tamponada de forma neutra al 10%. Después, la pata derecha se desarticula en la cadera. El fémur y la tibia se separan en la rodilla, se descarnan sustancialmente, y después se sitúan en etanol al 70%.

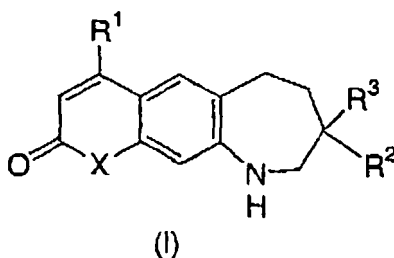
Un segmento de 1 cm en el fémur central derecho, con el punto medio proximal-distal en el centro, se sitúa en un vial de centelleo y se deshidrata y se desgrasa en alcoholes graduados y acetona, después se introduce a soluciones con concentraciones crecientes de metacrilato de metilo. Se incrusta en una mezcla de metacrilato de metilo al 90%:ftalato de dibutilo al 10%, que se deja polimerizar durante un periodo de 48-72 horas. La botella se rompe y el bloque de plástico se orienta en una forma que se ajusta convenientemente al portador de especímenes similar a torno de banco de un Microtomo Leica 1600 Saw, con el eje largo del hueso preparado para seccionamiento cruzado. Se prepararon tres secciones cruzadas de 85 μ m cada una y se montaron en portaobjetos de vidrio. Se selecciona una sección de cada rata que aproxima el punto medio del hueso y se codifica de forma ciega. La superficie periosteal de cada sección se valora para la superficie periosteal total, marca de fluorocromo individual, marca de fluorocromo doble, y distancia entre marcas.

Los datos primarios para el ensayo son el porcentaje de superficie periosteal que lleva etiqueta doble y la velocidad de aposición mineral (distancia intermarca (μ m)/10d), marcadores semiindependientes de formación de hueso. Los datos secundarios incluyen peso del útero, y características histológicas. Los puntos finales terciarios pueden incluir marcadores de suero de formación de huesos y virilización. Los datos se analizan mediante ANOVA más prueba después de ello de Fisher PLSD para identificar diferencias intergrupales. Se valorará la extensión a la cual los compuestos de prueba incrementan el punto final de formación de huesos.

Mientras la memoria descriptiva precedente enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados para el propósito de la ilustración, se entenderá que la práctica de la invención comprende todas las variaciones, adopciones, o modificaciones usuales, comprendidas dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural (I):



en la que:

X se selecciona de -O-, y -N(R⁴)-;

R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, ciclopropilo y trifluorometilo;

R² se selecciona de:

- 25
- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₈,
- (3) cicloalquilo C₃₋₈,
- 30
- (4) cicloheteroalquilo C₃₋₈,
- (5) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
- 35
- (6) cicloheteroalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
- (7) arilo,
- (8) aril-alquilo C₁₋₆,
- 40
- (9) amino,
- (10) amino-alquilo C₁₋₆,
- 45
- (11) acilamino C₁₋₃,
- (12) acilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₆,
- (13) (alquil C₁₋₆)_namino,
- 50
- (14) cicloalquil C₃₋₆-alquilamino C₀₋₂,
- (15) (alquil C₁₋₆)_namino-alquilo C₁₋₆,
- 55
- (16) alcoxi C₁₋₆,
- (17) alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆,
- (18) hidroxicarbonilo,
- 60
- (19) hidroxicarbonil-alquilo C₁₋₆,
- (20) alcoxicarbonil C₁₋₃,
- 65
- (21) alcoxicarbonil C₁₋₃-alquilo C₁₋₆,
- (22) hidroxil,

ES 2 291 507 T3

(23) hidroxialquilo C_{1-6} ,

(24) nitro,

5 (25) ciano,

(26) trifluorometilo,

(27) trifluorometoxi,

10 (28) trifluoroetoxi,

(29) alquilo $C_{1-8}-S(O)_p-$,

15 (30) (alquil C_{1-8})_paminocarbonilo,

(31) alquiloxicarbonilamino C_{1-8} ,

20 (32) (alquil C_{1-8})_naminocarboniloxi,

(33) (aril-alquil C_{1-3})_namino,

(34) (aril)_namino,

25 (35) aril-alquilsulfonilamino C_{1-3} , y

(36) alquilsulfonilamino C_{1-8} ;

30 R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , y trifluorometilo;

o R^2 y R^3 conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo carbonilo, o se unen para formar un anillo espirocarbocíclico de 3 a 6 miembros; y

35 en la que los grupos alquilo en R^2 y R^3 están bien insustituídos o bien sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^5 y en el que cualquiera de los grupos arilo, cicloalquilo, o cicloheteroarilo en R^2 están bien insustituídos o bien sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^6 ;

R^4 se selecciona de:

40 (1) hidrógeno,

(2) arilo,

45 (3) aminocarbonilo,

(4) cicloalquilo C_{3-8} ,

(5) amino-alquilo C_{1-6} ,

50 (6) (aril)_paminocarbonilo,

(7) (aril-alquil C_{1-5})_paminocarbonilo,

55 (8) hidroxicarbonil-alquilo C_{1-6} ,

(9) alquilo C_{1-8} ,

(10) perfluoro-alquilo C_{1-8} ,

60 (11) aril-alquilo C_{1-6} ,

(12) (alquil C_{1-6})_pamino-alquilo C_{2-6} ,

65 (13) (aril-alquil C_{1-6})_pamino-alquilo C_{2-6} ,

(14) alquilsulfonilo C_{1-8} ,

ES 2 291 507 T3

- (15) alcoxycarbonilo C_{1-8} ,
(16) ariloxycarbonilo,
5 (17) aril-alcoxycarbonilo C_{1-8} ,
(18) alquilocarbonilo C_{1-8} ,
(19) arilocarbonilo,
10 (20) aril-alquilocarbonilo C_{1-6} ,
(21) (alquil C_{1-8})_paminocarbonilo,
15 (22) aminosulfonilo,
(23) alquilaminosulfonilo C_{1-8} ,
(24) (aril)_paminosulfonilo,
20 (25) (aril-alquil C_{1-8})_paminosulfonilo,
(26) arilsulfonilo,
25 (27) aril-alquilsulfonilo C_{1-6} ,
(28) alquiltiocarbonilo C_{1-6} ,
(29) ariltiocarbonilo, y
30 (30) aril-alquiltiocarbonilo C_1-C_6 ,

35 en la que cualesquiera de los grupos alquilo de R^4 están bien sustituidos o bien insustituidos con de uno a tres sustituyentes R^5 y en la que cualesquiera de los grupos arilo, cicloalquilo, o cicloheteroarilo en R^4 están bien sustituidos o bien insustituidos con de uno a tres sustituyentes R^6 ; cada R^5 se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
40 (2) alquilo C_{1-8} ,
(3) cicloalquilo C_{3-8} ,
(4) cicloheteroalquilo C_{3-8} ,
45 (5) cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} ,
(6) cicloheteroalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} ,
50 (7) arilo,
(8) aril-alquilo C_{1-6} ,
(9) amino,
55 (10) amino-alquilo C_{1-6} ,
(11) acilamino C_{1-3} ,
60 (12) acilamino C_{1-3} -alquilo C_{1-6} ,
(13) (alquil C_{1-6})_namino,
(14) cicloalquil C_{3-6} -alquilamino C_{0-2} ,
65 (15) (alquil C_{1-6})_namino-alquilo C_{1-6} ,
(16) alcoxi C_{1-6} ,

ES 2 291 507 T3

- (17) alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆,
- (18) hidroxicarbonilo,
- 5 (19) hidroxicarbonil-alquilo C₁₋₆,
- (20) alcoxicarbonilo C₁₋₃,
- (21) alcoxicarbonil C₁₋₃-alquilo C₁₋₆,
- 10 (22) hidroxilo,
- (23) hidroxilo-alquilo C₁₋₆,
- 15 (24) nitro,
- (25) ciano,
- (26) trifluorometilo,
- 20 (27) trifluorometoxi,
- (28) trifluoroetoxi,
- 25 (29) alquil C₁₋₈-S(O)_p-,
- (30) (alquil C₁₋₈)_paminocarbonilo,
- (31) alcoxicarbonilamino C₁₋₈,
- 30 (32) (alquil C₁₋₈)_naminocarboniloxi,
- (33) (arilalquil C₁₋₃)_namino,
- 35 (34) (aril)_namino,
- (35) aril-alquilsulfonilamino C₁₋₃, y
- (36) alquilsulfonilamino C₁₋₈;
- 40

cada R⁶ se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
- 45 (2) arilo,
- (3) alquilo C₁₋₈,
- 50 (4) cicloalquilo C₃₋₈,
- (5) cicloheteroalquilo C₃₋₈,
- 55 (6) aril-alquilo C₁₋₆,
- (7) amino-alquilo C₀₋₆,
- (8) alquilamino C₁₋₆-alquilo C₀₋₆,
- 60 (9) (alquil C₁₋₆)₂aminoalquilo C₀₋₆,
- (10) aril-alquilamino C₀₋₆-alquilo C₀₋₆,
- (11) (arilalquil C₀₋₆)₂aminoalquilo C₀₋₆,
- 65 (12) alquiltio C₁₋₆,
- (13) arilalquiltio C₀₋₆,

ES 2 291 507 T3

- (14) alquilsulfinilo C₁₋₆,
- (15) arilalquilsulfinilo C₀₋₆,
- 5 (16) alquilsulfonilo C₁₋₆,
- (17) arilalquilsulfonilo C₀₋₆,
- (18) alcoxi C₁₋₆-alquilo C₀₋₆,
- 10 (19) arilalcoxi C₀₋₆-alquilo C₀₋₆,
- (20) hidroxicarbonilalquilo C₀₋₆,
- 15 (21) alcoxicarbonil C₁₋₆-alquilo C₀₋₆,
- (22) arilalcoxicarbonil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆,
- (23) hidroxicarbonil-alquiloxi C₁₋₆,
- 20 (24) hidroxialquilo C₀₋₆,
- (25) ciano,
- 25 (26) nitro,
- (27) perfluoroalquilo C₁₋₄,
- (28) perfluoroalcoxi C₁₋₄,
- 30 (29) oxo,
- (30) alquilcarboniloxi C₁₋₆,
- 35 (31) arilalquilcarboniloxi C₀₋₆,
- (32) alquilcarbonilamino C₁₋₆,
- (33) arilalquilcarbonilamino C₀₋₆,
- 40 (34) alquilsulfonilamino C₁₋₆,
- (35) arilalquilsulfonilamino C₀₋₆,
- 45 (36) alcoxicarbonilamino C₁₋₆,
- (37) arilalcoxicarbonilamino C₀₋₆,
- (38) alquilaminocarbonilamino C₁₋₆,
- 50 (39) arilalquilaminocarbonilamino C₀₋₆,
- (40) (alquil C₁₋₆)₂-aminocarbonilamino,
- 55 (41) (arilalquilo C₀₋₆)₂-aminocarbonilamino,
- (42) (alquil C₁₋₆)₂-aminocarboniloxi,
- (43) (arilalquilo C₀₋₆)₂-aminocarboniloxi,
- 60 (44) alquilcarbonilo C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, y
- (45) arilalquilcarbonil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆;

65

n se selecciona de 1 y 2;

ES 2 291 507 T3

p se selecciona de 0, 1, y 2; en la que el término “arilo” se refiere a un sistema monocíclico o bicíclico que comprende al menos un anillo aromático, en el que el sistema monocíclico o bicíclico contiene de 0 a 4 heteroátomos elegidos de N, O, S

5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

10 X se selecciona de -O- y -N(R⁴)-;

R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, ciclopropilo y trifluorometilo;

R² se selecciona de:

15

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C₁₋₆,

20

(3) cicloalquilo C₃₋₈,

(4) cicloheteroalquilo C₄₋₆,

25

(5) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₃,

(6) cicloheteroalquil C₄₋₆-alquilo C₁₋₃,

(7) fenilo,

30

(8) fenil-alquilo C₁₋₃,

(9) amino,

35

(10) amino-alquilo C₁₋₃,

(11) acilamino C₁₋₃,

(12) acilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃,

40

(13) (alquil C₁₋₃)_namino,

(14) cicloalquil C₃₋₆-alquilamino C₀₋₂,

45

(15) (alquil C₁₋₃)_namino-alquilo (C₁₋₆),

(16) alcoxi C₁₋₆,

(17) alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₆,

50

(18) hidroxicarbonilo,

(19) hidroxicarbonil-alquilo C₁₋₆,

55

(20) alcoxicarbonilo C₁₋₃,

(21) alcoxicarbonilo C₁₋₃-alquilo C₁₋₆,

(22) hidroxilo,

60

(23) hidroxilo-alquilo C₁₋₆,

(24) nitro,

(25) ciano,

65

(26) trifluorometilo,

(27) trifluorometoxi,

(28) trifluoroetoxi,

(29) alquilo $C_{1-6}-S(O)_p-$,

5 (30) (alquil C_{1-6})_paminocarbonilo,

(31) alquiloxicarbonilamino C_{1-3} ,

10 (32) (alquil C_{1-3})_naminocarboniloxi,

(33) (arilalquil C_{1-3})_namino,

(34) (aril)₁₋₂amino,

15 (35) aril-alquilsulfonilamino C_{1-3} , y

(36) alquilsulfonilamino C_{1-6} ;

20 R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , y trifluorometilo;

o R^2 y R^3 conjuntamente con el átomo de carbono al cual están anclados para formar un grupo carbonilo, o se unen para formar un anillo de 3 a 6 miembros espirocarbocíclico;

25 R^4 se selecciona de:

(1) hidrógeno,

(2) arilo,

30 (3) alquilo C_{1-8} ,

(4) perfluoro-alquilo C_{1-8} , y

35 (5) aril-alquilo C_{1-6} ;

estando cualquiera de los grupos alquilo de R^2 , R^3 y R^4 bien insustituídos o bien sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^5 ;

40 en los que cualquiera de los grupos arilo, cicloalquilo, o cicloheteroarilo de R^2 y R^4 están bien insustituídos o bien sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^6 ;

n se selecciona de 1 y 2;

45 p se selecciona de 0, 1, y 2;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

50 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R^1 se selecciona de hidrógeno, metilo, ciclopropilo y trifluorometilo;

55 R^2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , ciclopropilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, morfolinilo, piperazinilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropil-propilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, piperidinilmetilo, pirrolidinilmetilo, azetidilmetilo, morfolinilmetilo, piperazinilmetilo, piperidiniletilo, pirrolidiniletilo, morfoliniletilo, piperaziniletilo, piperidinilpropilo, morfolinilpropilo, piperazinilpropilo, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, hidroxilo, metoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, y trifluoroetoxilo;

60 R^3 se selecciona de hidrógeno, metilo y trifluorometilo,

o R^2 y R^3 , conjuntamente con el carbono al cual están unidos, forman un grupo carbonilo, o se unen para formar un anillo espirocarbocíclico de 3 a 6 miembros;

65 en el que cualquiera de los grupos alquilo de R^2 están bien insustituídos o bien sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^5 ;

ES 2 291 507 T3

R⁴ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, y perfluoroetilo;

cada R⁵ se selecciona independientemente de:

- 5 (1) halógeno,
- (2) alquilo C₁₋₈,
- (3) cicloalquilo C₃₋₈,
- 10 (4) cicloheteroalquilo C₃₋₈,
- (5) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
- 15 (6) arilo,
- (7) amino,
- (8) acilamino C₁₋₃,
- 20 (9) (alquil C₁₋₆)_namino,
- (10) cicloalquilo C₃₋₆-alquilamino C₀₋₂,
- 25 (11) alcoxi C₁₋₆,
- (12) hidroxicarbonilo,
- (13) hidroxilo,
- 30 (14) ciano,
- (15) trifluorometilo,
- 35 (16) trifluorometoxi,
- (17) trifluoroetoxi,
- (18) (alquil C₁₋₈)_paminocarbonilo,
- 40 (19) alcoxycarbonilamino C₁₋₈,
- (20) (alquil C₁₋₈)_naminocarboniloxi,
- 45 (21) (arilalquil C₁₋₃)_namino, y
- (22) (aril)_namino;

50 y en el que cualesquiera de los grupos arilo, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo en R² están insustituídos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes R⁶,

cada R⁶ se selecciona independientemente de:

- 55 (1) halógeno,
- (2) fenilo,
- (3) alquilo C₁₋₃,
- 60 (4) cicloheteroalquilo C₄₋₆,
- (5) fenil-alquilo C₁₋₃,
- 65 (6) amino-alquilo C₀₋₃,
- (7) alquilamino C₁₋₃-alquilo C₀₋₃,

ES 2 291 507 T3

(8) (alquil C₁₋₃)₂aminoalquilo C₀₋₃,

(9) fenilalquilamino C₀₋₃-alquilo C₀₋₃,

5 (10) (fenilalquilo C₀₋₃)₂aminoalquilo C₀₋₃,

(11) alcoxi C₁₋₃-alquilo C₀₋₃,

10 (12) arilalcoxi C₀₋₃-alquilo C₀₋₃,

(13) hidroxicarbonilalquilo C₀₋₃,

(14) alcoxicarbonilo C₁₋₃-alquilo C₀₋₃,

15 (15) fenilalcoxicarbonilo C₀₋₃-alquilo C₀₋₃,

(16) hidroxialquilo C₀₋₃,

(17) ciano,

20 (18) trifluorometilo, y

(19) trifluorometoxi;

25 n se selecciona de 1 y 2;

p se selecciona de 0, 1, y 2;

30 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

35 X se selecciona de -O- y -NH-;

R¹ se selecciona de hidrógeno, metilo y trifluorometilo;

40 R² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, bencilo, y ciclopropilmetilo;

R³ se selecciona de hidrógeno y metilo;

o R² y R³, conjuntamente con el carbono al cual se han anclado, se unen para formar un anillo espirociclopropilo;

45 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

50 4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

4-(trifluorometil)-1,6,7,8,9,10-hexahidro-2H-azepino[3,2-g]quinolin-2-ona,

55 1,6,7,8,9,10-hexahidro-2H-azepino[3,2-g]quinolin-2-ona,

8-(*R*)-metil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

8-(*S*)-metil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

60 8-espirociclopropil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

8-(*R,S*)-propil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

8-(*R,S*)-dimetil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

65 8-(*R,S*)-bencil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

8-(*R,S*)-etil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,

ES 2 291 507 T3

8-(*R,S*)-ciclopropilmetil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,
4,8-(*R,S*)-dimetil-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona, y
5 4-metil-8-(*R,S*)-propil-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

4-(trifluorometil)-7,8,9-10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,
4-(trifluorometil)-1,6,7,8,9,10-hexahidro-2H-azepino[3,2-g]quinolin-2-ona,
15 8-(*R*)-metil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,
8-(*S*)-metil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,
20 8-espirociclopropil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,
8-(*R,S*)-etil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,
8-(*R,S*)-ciclopropilmetil-4-(trifluorometil)-7,8,9,10-tetrahidrocromeno[7,6-b]azepin-2(6H)-ona,
25 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Una composición comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente
30 aceptable del mismo, y un agente fortalecedor de los huesos seleccionado de:

- (a) estrógeno o un derivado de estrógeno, sólo o en combinación con una progestina o un derivado de proges-
tina,
- 35 (b) un bisfosfonato,
- (c) un antiestrógeno o un modulador de receptor de estrógeno selectivo,
- (d) un antagonista de $\alpha_v\beta_3$,
- 40 (e) un inhibidor de catepsina K,
- (f) un inhibidor de HMG-CoA reductasa,
- 45 (g) un inhibidor de ATPasa vacuolar de osteoclasto,
- (h) un antagonista de unión de VEGF a receptores de osteoclasto,
- (i) un receptor activado por proliferador de peroxisomas γ ,
- 50 (j) calcitonina,
- (k) un antagonista de receptor de calcio,
- 55 (l) hormona paratiroidea,
- (m) un secretagogo de hormona del crecimiento,
- (n) hormona del crecimiento humana;
- 60 (o) factor de crecimiento similar a insulina,
- (p) un inhibidor de proteinquinasa P-38,
- 65 (q) proteína morfogenética de hueso,
- (r) un inhibidor de antagonismo de BMP,

- (s) un derivado de prostaglandina,
(t) vitamina D o derivado de vitamina D,
5 (u) vitamina K o derivado de vitamina K,
(v) ipriflavona,
10 (w) sales de fluoruro, y
(x) suplemento de calcio dietético.

8. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéutica-
mente aceptable.

9. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 y un vehículo farmacéutica-
mente aceptable.

10. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento útil para tratar una
afección la cual está causada por deficiencia de andrógenos o la cual puede mejorarse mediante administración de
andrógenos seleccionada de:

osteoporosis, enfermedad periodontal, fractura ósea, daño óseo seguido de cirugía reconstructiva ósea,
sarcopenia, fragilidad, piel envejecida, hipogonadismo masculino, disfunción sexual femenina, síntomas
posmenopáusicos en mujeres, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, anemia aplásica y otros
trastornos hematopoyéticos, cáncer pancreático, cáncer renal, cáncer de próstata, artritis y reparación de
articulaciones,

en un paciente en necesidad de tal tratamiento.