

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 562**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/277** (2006.01)  
**A61P 13/08** (2006.01)  
**A61P 5/26** (2006.01)  
**A61K 31/32** (2006.01)  
**A61K 31/165** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03737647 .2**  
96 Fecha de presentación: **06.02.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1480634**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2004**

54 Título: **MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTOR DE ANDRÓGENOS (SARM) PARA EL TRATAMIENTO DE HIPERPLASIA DE PRÓSTATA BENIGNA.**

30 Prioridad:  
**07.02.2002 US 354300 P**  
**11.03.2002 US 362997 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2011**

73 Titular/es:  
**UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH  
FOUNDATION  
211 CONFERENCE CENTER BUILDING 600  
HENLEY STREET  
KNOXVILLE, TN 37996, US**

72 Inventor/es:  
**STEINER, Mitchell, S.;**  
**VEVERKA, Karen, A.;**  
**MILLER, Duane, D.;**  
**DALTON, James, T.;**  
**CHUNG, Kiwon y**  
**GAO, Wenqing**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 562 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 selectivos de receptor de andrógenos (SARM) para el tratamiento de hiperplasia de próstata benigna

**Campo de la invención**

5 Se desvela la prevención y/o tratamiento de hiperplasia de próstata benigna (BPH). Más particularmente un procedimiento para tratar, prevenir, eliminar, inhibir o reducir hiperplasia de próstata benigna en un sujeto masculino que padece hiperplasia de próstata benigna, comprendiendo la administración a dicho sujeto de un modulador selectivo de receptor de andrógenos y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, o mezclas de los mismos. La presente invención está definida en las reivindicaciones anexas. Los temas que no están abarcados en el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

**Antecedentes de la invención**

15 La hiperplasia de próstata benigna (BPH) es un aumento no maligno de la glándula de la próstata. BPH es la anomalía proliferativa no maligna más común en cualquier órgano interno y la causa principal de morbilidad en un varón adulto. El desarrollo inicial de BPH comienza desde los 30 a los 40 años de edad y la prevalencia es de aproximadamente el 10% para ese grupo de edad. En edades avanzadas, la prevalencia de BPH aumenta progresivamente. BPH se produce en más del 75% de los hombres de más de 50 años de edad, alcanzando la prevalencia del 88% en la novena década. Se prevé que el envejecimiento general de la población de Estados Unidos así como el aumento de la esperanza de vida, contribuya al crecimiento continuado del número de pacientes de BPH.

20 La BPH da como resultado con frecuencia una compresión gradual de la parte de la uretra que atraviesa la próstata (uretra prostática). Esto hace que los pacientes experimenten una necesidad frecuente de orinar, debido a que la vejiga no se vacía completamente y una sensación de quemazón o molestia similar durante la micción. La obstrucción del flujo urinario también puede llevar a una ausencia general del control sobre la micción, incluyendo la dificultad de iniciar la micción cuando se desee, así como la dificultad de retención de la micción debido a la obstrucción de la salida de la vejiga y una continencia urinaria incontrolable debido a la orina residual, una afección conocida como incontinencia urinaria por rebosamiento.

25 Existen dos componentes de BPH. El primer componente se debe al aumento de la glándula de la próstata, que puede producir una compresión de la uretra y obstrucción al flujo de orina de la vejiga. El segundo componente se debe a un tono del músculo liso aumentado del cuello de la vejiga y la propia próstata, que interfiere en el vaciado de la vejiga y está regulado por medio de receptores adrenérgicos  $\alpha 1$  ( $\alpha 1$ -Ars).

30 Los andrógenos testosterona y dihidrotestosterona (DHT) son factores que contribuyen en la producción de la BPH en la próstata. La testosterona se convierte en DHT por medio de 5-alfa-reductasa (5 $\alpha$ -reductasa), que es aproximadamente cinco veces más potente que la testosterona, debido a su mayor afinidad de unión al receptor de andrógenos. DHT se une a los receptores citoplásmicos en la próstata, donde se inicia la síntesis de ARN y ADN. Esta acción, a su vez, induce la síntesis de proteínas y el crecimiento anormal de la próstata. Existen dos isoformas de 5- $\alpha$  reductasa en mamíferos, particularmente humanos. El tipo 1 isoenzima se expresa mucho en el hígado y en la piel, y tiene una afinidad más baja con la testosterona, y se comporta más como un reactivo catabólico. Por el contrario, el tipo 2 isoenzima se expresa principalmente en tejidos andrógenos diana, tiene una mayor afinidad con la testosterona, y amplía los efectos androgénicos de la testosterona convirtiéndola en DHT.

40 La privación androgénica puede disminuir los síntomas obstructores de BPH. Además, los ensayos clínicos actuales indican que la inhibición de 5 $\alpha$ -reductasa invierte los síntomas de BPH en varones humanos (Strauch, G. y col., Eur. Urol., Vol. 26, pág. 247 – 252 (1994); Rhodes, L. y col., Prostate, Vol. 22, pág. 43 – 51 (1993)). Adicionalmente, la actividad de 5 $\alpha$ -reductasa parece ser superior en células obtenidas a partir de tejido de BPH que de tejido de próstata normal. (Bone, K., The European Journal of Herbal Medicine, Vol. 4 (1), pág. 15 – 24 (1998)).

45 El conocimiento de cómo 5 $\alpha$ -reductasa regula el crecimiento de la próstata ha dado como resultado el desarrollo de fármacos, tales como Finasterida, el inhibidor selectivo de 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2, para usar en el control de los síntomas de BPH y en la prevención de la retención urinaria. Finasterida (PROSCAR) bloquea la conversión de testosterona en DHT y se ha descubierto que reduce el tamaño de la próstata, produciendo un aumento en la velocidad del flujo urinario pico y una reducción en los síntomas (Strauch y col. 1994; Rhodes y col. 1993; Russel y col. (1994), Annu. Rev. Biochem. 63: 25 – 61).

50 Los pacientes diagnosticados con BPH generalmente tienen varias opciones de tratamiento, incluyendo la espera en observación, intervención quirúrgica, prostatectomía asistida por láser, terapias termales, y terapia con fármacos. La espera en observación la eligen con frecuencia los hombres que no están muy o mínimamente preocupados por los síntomas de BPH, e incluye chequeos regulares y control para ver si la afección permanece tolerable. La intervención quirúrgica es el tratamiento actualmente aceptado para BPH y está generalmente reservado para pacientes con síntomas intolerables o aquellos con síntomas potenciales significativos si se retiene el tratamiento. Actualmente, de los pacientes que padecen BPH, solamente una pequeña fracción (2% – 3%) se trata con cirugía. La terapia quirúrgica incluye la inclusión de la resección transuretral de la próstata (TURP), incisión transuretral de la próstata (TUIP), y cirugía abierta. Los procedimientos quirúrgicos, aunque eficaces en el alivio de los síntomas de BPH, resultan en un daño sustancial que se inflige sobre la uretra prostática. La prostatectomía asistida por láser y terapias de ablación por calor, aunque menos invasivas, también producen un daño sustancial a la uretra prostática. También, se calcula que el tratamiento quirúrgico de BPH cuesta alrededor de mil millones de dólares al año, con la previsión de que estos costes se incrementen a medida que aumenta la población masculina.

65 Los fármacos útiles para el tratamiento de BPH están diseñados para tratar el aumento de la próstata, que caracteriza la BPH, por medio del encogimiento de la próstata o por inhibición o ralentización del crecimiento de las

células de la próstata. Finasterida (Proscar. RTM., Merck) es una de dichas terapias que está indicada para el tratamiento de BPH sintomática. Finasterida es un inhibidor competitivo de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2, que es responsable de la conversión de testosterona en dihidrotestosterona en la glándula de la próstata. Otros fármacos están diseñados para relajar los músculos en la próstata y cuello de la vejiga para aliviar la obstrucción de la uretra. Terazosin (Hytrin, Abbott) es un agente de bloqueo del receptor adrenérgico (bloqueadores  $\alpha$  1-AR) que actúa disminuyendo el tono del músculo liso en la glándula de la próstata, uretra y vejiga.

BPH, si se deja sin disminuir, puede tener consecuencias nefastas para la salud. BPH puede llevar a una retención urinaria aguda (incapacidad completa de orinar), infecciones graves del tracto urinario con peligro para la vida y urosepsis y daño permanente en la vejiga y riñón. Se necesitan urgentemente enfoques innovadores tanto niveles clínicos como científicos básicos para tratar BPH. El desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos no invasivos podría dar como resultado un aumento sustancial en el número de pacientes con BPH que eligen recibir terapia. La presente invención está dirigida a satisfacer esta necesidad. El documento WO 02/16310 desvela moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) que se usan en la modulación de fertilidad, eritropoyesis, osteoporosis, libido sexual y hombres con o en alto riesgo de cáncer de próstata.

### 15 Sumario de la invención

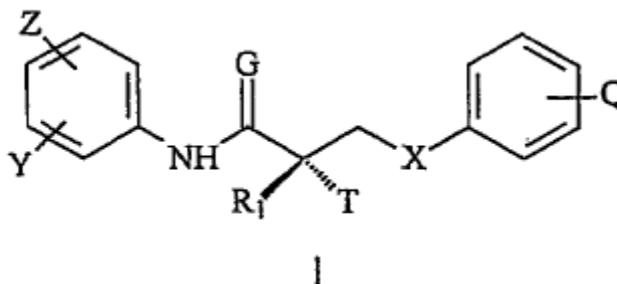
La presente invención está definida en las reivindicaciones anexas. Los temas que no están abarcados en el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención. Se describe un procedimiento para tratar un sujeto masculino que padece hiperplasia de próstata benigna, que comprende la etapa de administrar al sujeto un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de los mismos.

Adicionalmente se describe un procedimiento para prevenir, suprimir, inhibir o reducir la incidencia de hiperplasia de próstata benigna en un sujeto masculino, que comprende la etapa de administrar al sujeto un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de los mismos.

Adicionalmente se describe un procedimiento para tratar un sujeto que padece pérdida de cabello, que comprende la etapa de administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la enzima 5- $\alpha$  reductasa, en la que dicho inhibidor es un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de los mismos.

Adicionalmente se describe un procedimiento para inhibir enzima 5- $\alpha$  reductasa, que comprende poner el contacto la enzima con una cantidad inhibidora de 5- $\alpha$  reductasa eficaz de un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de los mismos.

Se describe un SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o b) trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5 $\alpha$ -reductasa; y/o d) antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula I.



En la que G es O o S;

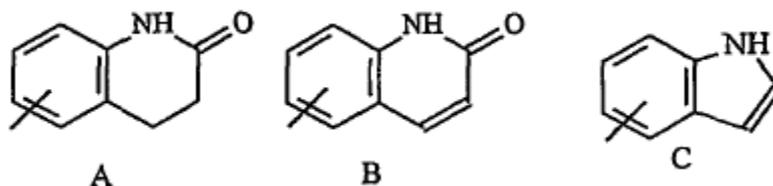
X es un enlace, O, CH<sub>2</sub>, NH, Se, PR, NO o NR;

T es OH, OR, -NHCOCH<sub>3</sub>, o NHCOR

Z es NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COR, NHCOR o CONHR;

Y es CF<sub>3</sub>, F, I, Br, Cl, CN, CR<sub>3</sub> o SnR<sub>3</sub>;

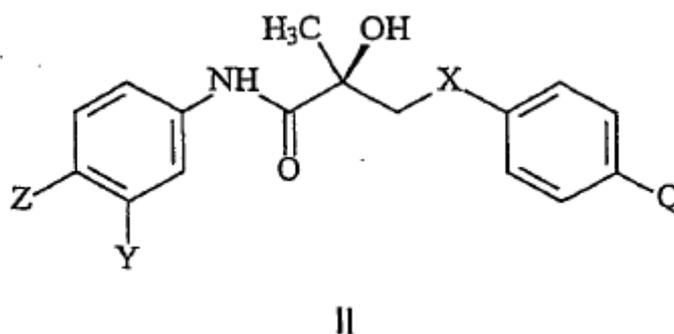
Q es alquilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, CR<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH<sub>3</sub>, NHCSCH<sub>3</sub>, NHCSR, NHCSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCSO<sub>2</sub>R, OR, COR, OCOR, OSO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema de anillo condensado representado con la estructura A, B o C:



R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH; y

R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

- 5 Se describe un SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o b) trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5 $\alpha$ -reductasa; y/o d) antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula II.



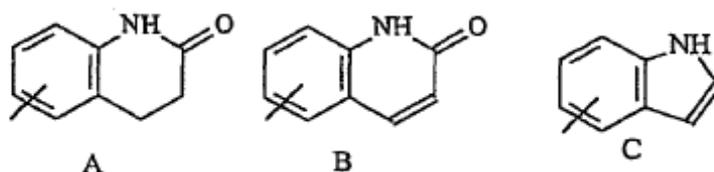
En el que X es un enlace, O, CH<sub>2</sub>, NH, Se, PR, NO o NR;

- 10 Z es NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COR, NHCOR o CONHR;

Y es CF<sub>3</sub>, F, I, Br, Cl, CN, CR<sub>3</sub> o SnR<sub>3</sub>;

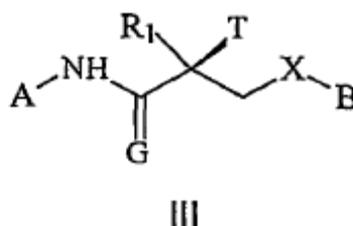
Q es alquilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, CR<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH<sub>3</sub>, NHCSCF<sub>3</sub>, NHCSR, NHCSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCSO<sub>2</sub>R, OR, COR, OCOR, OSO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema de anillo condensado representado con la estructura A, B o C:

- 15



R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH.

- 20 Se describe un SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o b) trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5 $\alpha$ -reductasa; y/o d) antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula III.



en el que X es un enlace, O, CH<sub>2</sub>, NH, Se, PR, NO o NR;

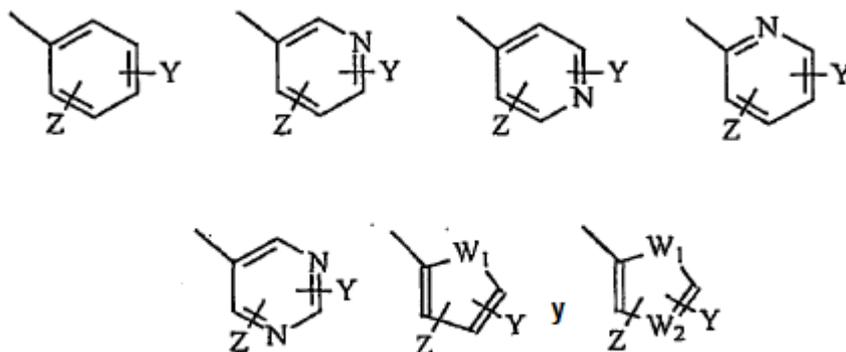
G es O o S;

R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

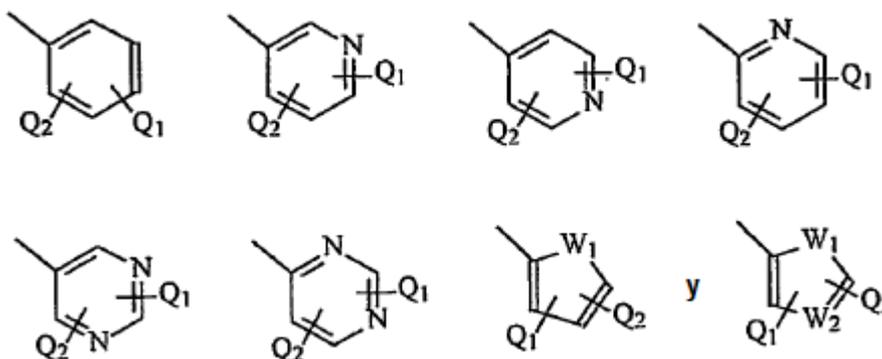
T es OH, OR, -NHCOCH<sub>3</sub>, o NHCOR;

5 R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, arilo, fenilo, halógeno, alquenilo u OH;

A es un anillo seleccionado de:



B es un anillo seleccionado de:



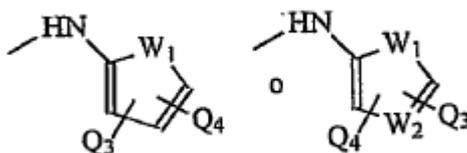
10

en el que A y B no pueden ser simultáneamente un anillo de benceno;

Z es NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COR, NHCOR o CONHR;

Y is CF<sub>3</sub>, F, I, Br, Cl, CN CR<sub>3</sub> o SnR<sub>3</sub>;

15 Q<sub>1</sub> y Q<sub>2</sub> son independientemente uno de otro un hidrógeno, alquilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, CN CR<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH<sub>3</sub>, NHCSCF<sub>3</sub>, NHCSR NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R, OR, COR, OCOR, OSO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SR,

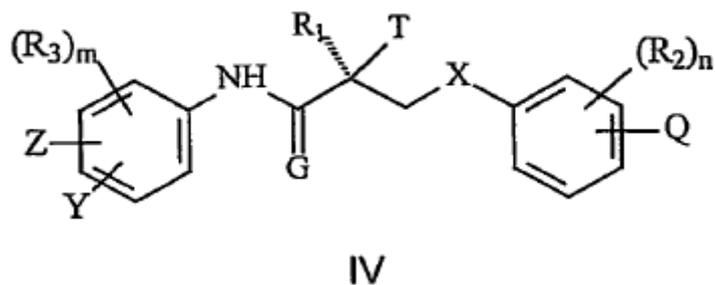


20 Q<sub>3</sub> y Q<sub>4</sub> son independientemente uno de otro un hidrógeno, alquilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, CN CR<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH<sub>3</sub>, NHCSCF<sub>3</sub>, NHCSR NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R, OR, COR, OCOR, OSO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R o SR;

W<sub>1</sub> es O, NH, NR, NO o S; y

W<sub>2</sub> es N o NO.

Se describe un SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o b) trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5 $\alpha$ -reductasa; y/o d) antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula IV.



5 en el que X es un enlace, O, CH<sub>2</sub>, NH, Se, PR, NO o NR;

G es O o S;

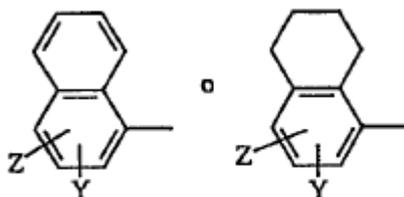
T es OH, OR, -NHCOCH<sub>3</sub>, o NHCOR;

R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, arilo, fenilo, halógeno, alquenilo o OH;

10 R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> es F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, alquilo, ariloalquilo, OR, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, SR;

R<sub>3</sub> es F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOH, CONHR, CF<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, o R<sub>3</sub> junto con el anillo de benceno al que está unido forma un sistema de anillo condensado representado por la estructura:



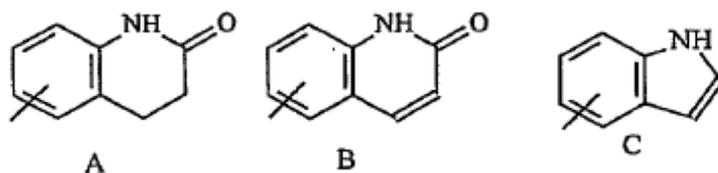
15

Z es NO<sub>2</sub>, CN, COR, COOH, o CONHR;

Y es CF<sub>3</sub>, F, Br, Cl, I, CN, o SnR<sub>3</sub>;

Q es H, alquilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, CR<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH<sub>3</sub>, NHCSCF<sub>3</sub>, NHCSR, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R, OH, OR, COR, OCOR, OSO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema de anillo condensado representado con la estructura A, B o C:

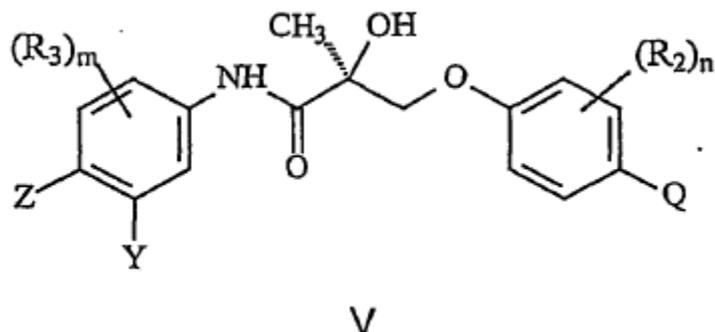
20



n es un número entero de 1 – 4; y

m es un número entero de 1 – 3.

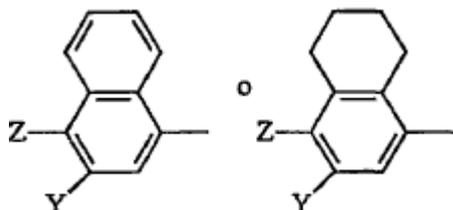
25 Se describe un SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o b) trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5 $\alpha$ -reductasa; y/o d) antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula V.



en el que

R<sub>2</sub> es F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, alquilo, arilalquilo, OR, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, SR;

- 5 R<sub>3</sub> es F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOH, CONHR, CF<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, o R<sub>3</sub> junto con el anillo de benceno al que está unido forma un sistema de anillo condensado representado por la estructura:



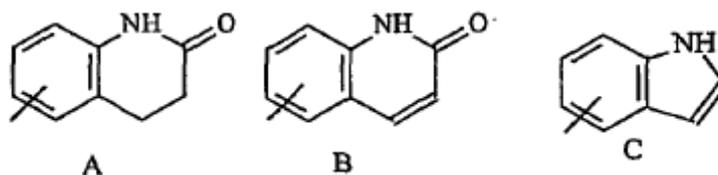
R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH;

- 10 Z es NO<sub>2</sub>, CN, COR, COOH, o CONHR;

Y es CF<sub>3</sub>, F, Br, Cl, I, CN, o SnR<sub>3</sub>;

Q is H, alquilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, CR<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH<sub>3</sub>, NHCSCF<sub>3</sub>, NHCSR, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R, OH, OR, COR, OCOR, OSO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema de anillo condensado representado con la estructura A, B o C:

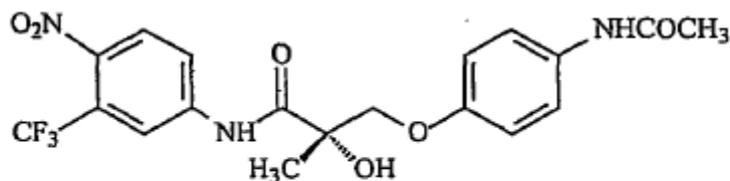
- 15



n es un número entero de 1 – 4; y

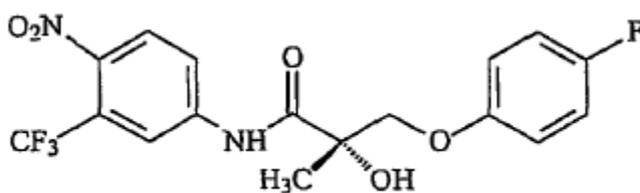
m es un número entero de 1 – 3.

- 20 Se describe un SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o b) trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5α-reductasa; y/o d) antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula VI.



VI

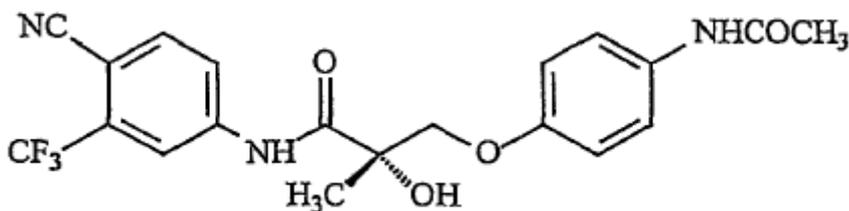
Se describe un SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o b) trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5 $\alpha$ -reductasa; y/o d) antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula VII.



VII

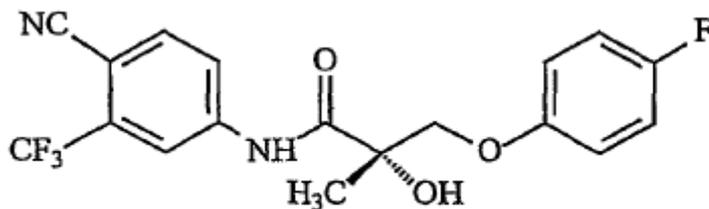
5

Se describe un SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o b) trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5 $\alpha$ -reductasa; y/o d) antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula VIII.



VIII

10 En una realización, el SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o b) trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5 $\alpha$ -reductasa; y/o d) antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula IX.



IX

15 Se describe un SARM que es un agonista del receptor de andrógeno, o un antagonista del receptor de andrógeno, o un inhibidor de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa o un inhibidor competitivo de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa.

La enzima 5 $\alpha$ -reductasa es una enzima 5 $\alpha$ -reductasa de tipo 1 o una enzima 5 $\alpha$ -reductasa de tipo 2. La enzima 5 $\alpha$ -reductasa puede ser una enzima 5 $\alpha$ -reductasa de testosterona, es decir, la enzima que convierte testosterona (T) en dihidrotestosterona (DHT).

20 Se describe un procedimiento para bloquear la capacidad de DHT para inducir hiperplasia que comprende poner en contacto el Receptor de andrógenos con uno cualquiera o más del Compuesto I – VI o una composición que comprende uno cualquiera o más del Compuesto I – VI, bloqueando de esta forma la capacidad de DHT para inducir

hiperplasia. En una realización de referencia, el compuesto es Compuesto II. En otra realización de referencia, el compuesto es Compuesto VI.

5 Se describe un procedimiento para bloquear la capacidad de DHT para inducir hiperplasia que comprende poner en contacto el Receptor de andrógenos con uno cualquiera o más del Compuesto I – VI o una composición que comprende uno cualquiera o más del Compuesto I – VI, bloqueando de esta forma la capacidad de DHT para inducir hiperplasia. En una realización de referencia, el compuesto es Compuesto II. En otra realización de referencia, el compuesto es Compuesto VI.

10 Se describe el Compuesto I – VI como un agonista parcial y agonista selectivo que tras el contacto con el Receptor de andrógeno por administración en un sujeto previene la acción mitogénica de Testosterona y DHT por medio del bloqueo de la capacidad de los ligandos endógenos de unirse al receptor. En una realización de referencia, el compuesto es Compuesto II. En otra realización de referencia, el compuesto es Compuesto VI.

15 El Compuesto I – VI previene el reclutamiento de co-activadores o co-reguladores de ADN responsable de andrógeno y previene el crecimiento de células dependientes de AR (tales como epitelio glandular en próstata). En una realización de referencia, el compuesto es Compuesto II. En otra realización de referencia, el compuesto es Compuesto VI.

El Compuesto I – VI previene el reclutamiento de co-represores de ADN responsable de andrógeno y previene el crecimiento de células dependientes de AR (tales como epitelio glandular en próstata). En una realización de referencia, el compuesto es Compuesto II. En otra realización de referencia, el compuesto es Compuesto VI.

20 El Compuesto I – VI previene la acción mitogénica de Testosterona y DHT por medio del bloqueo de la capacidad de los ligandos endógenos para unirse al receptor e induce la transcripción de otras hormonas y factores de crecimiento que señalizan en forma paracrina para inducir la proliferación del epitelio de la próstata. En una realización de referencia, el compuesto es Compuesto II. En otra realización de referencia, el compuesto es Compuesto VI.

25 El Compuesto I – VI previene la acción mitogénica de Testosterona y DHT por medio del bloqueo de la capacidad de los ligandos endógenos para unirse al receptor e induce la señalización molecular cadena abajo que induce la muerte celular programada del epitelio glandular. En una realización de referencia, el compuesto es Compuesto II. En otra realización de referencia, el compuesto es Compuesto VI.

Se describe un procedimiento seguro y eficaz para tratar, prevenir, eliminar, inhibir o reducir la incidencia de BPH que es particularmente útil en el tratamiento de sujetos masculinos que padecen los síntomas y señales de BPH.

### **Breve descripción de los dibujos**

30 Figura 1. Efectos del Compuesto VI, un SARM, en el metabolismo de testosterona por medio de 5 $\alpha$ -reductasa de tipo 1 y tipo 2 (n=3). Los datos se normalizaron a las lecturas de absorbancia de UV obtenidos a partir de un ensayo de  $\beta$ -galactosidasa.

Figura 2. Efectos del Compuesto VI en el tamaño de la próstata de vesículas seminales y músculo elevador del ano en ratas de estado hormonal variante.

35 Figura 3. Efectos farmacológicos de hidroxiflutamida, Compuesto II y Finasterida en el peso de la próstata ventral en ratas macho después de diferentes periodos de tratamiento (n=5).

Figura 4. Efectos farmacológicos de hidroxiflutamida, Compuesto II y Finasterida en el peso de la vesícula seminal en ratas macho intactas después de diferentes periodos de tratamiento (n=5).

40 Figura 5. Efectos farmacológicos de hidroxiflutamida, Compuesto II y Finasterida en el peso del músculo elevador del ano en ratas macho intactas después de diferentes periodos de tratamiento (n=5).

Figura 6. El Compuesto II reduce la próstata en ratas Sprague-Dawley intactas.

### **Descripción detallada de la invención**

45 La presente invención está definida en las reivindicaciones anexas. Los temas que no están abarcados en el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención. En una realización, se proporciona un procedimiento para tratar, prevenir, eliminar, inhibir o reducir la incidencia de hiperplasia de próstata benigna en un sujeto masculino, por medio de la administración de un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) al sujeto. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un análogo del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un derivado del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un isómero del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un metabolito del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de una sal farmacéuticamente aceptable del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un hidrato del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un N-óxido del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un producto farmacéutico del SARM.

55 Se proporciona un procedimiento para bloquear la capacidad de DHT para inducir hiperplasia que comprende poner en contacto el Receptor de andrógenos con uno cualquiera o más del Compuesto I – VI o una composición que comprende uno cualquiera o más del Compuesto I – VI, bloqueando de esta forma la capacidad de DHT para inducir hiperplasia. En una realización, el compuesto es el Compuesto II. En otra realización, el compuesto es el Compuesto VI.

Se proporciona un procedimiento para bloquear la capacidad de DHT para inducir hiperplasia que comprende poner

en contacto el Receptor de andrógenos con uno cualquiera o más del Compuesto I – VI o una composición que comprende uno cualquiera o más del Compuesto I – VI, bloqueando de esta forma la capacidad de DHT para inducir hiperplasia. En una realización, el compuesto es el Compuesto II. En otra realización, el compuesto es el Compuesto VI.

5 En una realización, el Compuesto I – VI es un agonista parcial y agonista selectivo que tras el contacto con el Receptor de andrógenos por administración en un sujeto previene la acción mitogénica de Testosterona y DHT por medio del bloqueo de la capacidad de los ligandos endógenos de unirse al receptor. En una realización, el compuesto es el Compuesto II. En otra realización, el compuesto es el Compuesto VI.

10 En una realización, el Compuesto I – VI previene el reclutamiento de co-activadores o co-reguladores de ADN responsable de andrógeno y previene el crecimiento de células dependientes de AR (tales como epitelio glandular en próstata). En una realización, el compuesto es el Compuesto II. En otra realización, el compuesto es el Compuesto VI.

15 En una realización, el Compuesto I – VI previene el reclutamiento de co-represores de ADN responsable de andrógeno y previene el crecimiento de células dependientes de AR (tales como epitelio glandular en próstata). En una realización, el compuesto es el Compuesto II. En otra realización, el compuesto es el Compuesto VI.

En una realización, el Compuesto I – VI previene la acción mitogénica de Testosterona y DHT por medio del bloqueo de la capacidad de los ligandos endógenos para unirse al receptor e induce la transcripción de otras hormonas y factores de crecimiento que señalizan en forma paracrina para inducir la proliferación del epitelio de la próstata. En una realización, el compuesto es el Compuesto II. En otra realización, el compuesto es el Compuesto VI.

20 En una realización, el Compuesto I – VI previene la acción mitogénica de Testosterona y DHT por medio del bloqueo de la capacidad de los ligandos endógenos para unirse al receptor e induce la señalización molecular cadena abajo que induce la muerte celular programada del epitelio glandular. En una realización, el compuesto es el Compuesto II. En otra realización, el compuesto es el Compuesto VI.

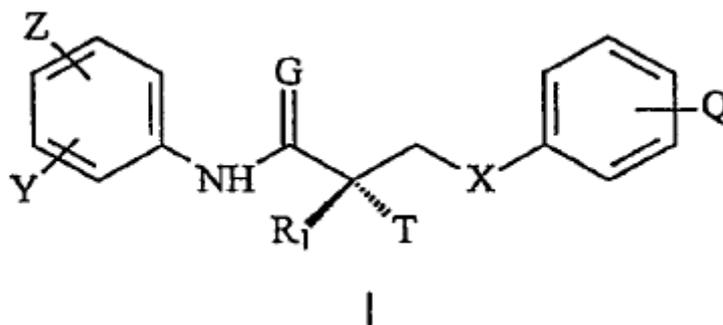
25 En una realización, el Compuesto I – VI es un agonista selectivo en el músculo y un agonista parcial en la próstata. La acción del andrógeno está mediada a través del Receptor del Andrógeno (AR). AR es un factor de transcripción dependiente del ligando que controla la expresión de los genes de respuesta al andrógeno por medio de la unión a elementos de respuesta al andrógeno en el ADN. Los genes de respuesta al andrógeno son responsables de la proliferación dependiente del andrógeno y también de la muerte celular dependiente del andrógeno. También otros genes en las cascadas de señalización celular contribuyen a la proliferación o represión celular por medio de la señalización a través de AR y en secuencia con AR (regulada cadena arriba por la interacción con el ADN dependiente de AR), sin embargo, son mitogénicos a través del receptor alternativo implicado en la proliferación celular (es decir, IGF-I). La próstata es un tejido sensible al andrógeno; de esta forma, la Testosterona y DHT mantienen la integridad funcional y estructural normal de la próstata (vía AR). Sin embargo, la Testosterona y DHT también son mitógenos potentes en la próstata y pueden llevar a un crecimiento anormal de células dependientes de AR (tales como células epiteliales glandulares prostáticas) siendo la última consecuencia enfermedades prostáticas como BPH y cáncer. La depleción del soporte androgénico por castración o inhibición de los ligandos endógenos para AR (tales como agonistas parciales tales como el Compuesto I – VI) previene los cambios metabólicos dependientes de la Testosterona y DHT.

40 En otra realización, se proporciona un procedimiento para tratar un sujeto que padece pérdida de cabello, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la enzima 5- $\alpha$  reductasa de tipo 1 y/o tipo 2, en el que el inhibidor es un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM). En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un análogo del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un derivado del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un isómero del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un metabolito del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de una sal farmacéuticamente aceptable del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un hidrato del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un N-óxido del SARM.

50 En otra realización, se proporciona un procedimiento para inhibir la enzima 5- $\alpha$  reductasa de tipo 1 y/o tipo 2 que comprende poner en contacto la enzima con una cantidad inhibitoria eficaz de 5- $\alpha$  reductasa de un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM). En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un análogo del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un derivado del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un isómero del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un metabolito del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de una sal farmacéuticamente aceptable del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un hidrato del SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un N-óxido del SARM.

60 Los moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) son una clase de agentes dirigidos al receptor de andrógenos (ARTA), que demuestra la actividad androgénica y anabólica de un ligando no esteroideo del receptor de andrógeno. Estos agentes nuevos son útiles en hombres y mujeres para el tratamiento de una variedad de afecciones relacionadas con hormonas, tales como hipogonadismo, sarcopenia, eritropoyesis, disfunción eréctil, falta de libido, osteoporosis e infertilidad. Además, los SARM son útiles para la terapia oral de reemplazo de testosterona, tratamiento de cáncer de próstata, diagnóstico por imagen de cáncer de próstata, y mantenimiento del deseo sexual en mujeres.

65 En una realización, el SARM a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o b) trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5 $\alpha$ -reductasa; y/o d) antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula I.



en el que G es O o S;

X es un enlace, O, CH<sub>2</sub>, NH, Se, PR, NO o NR;

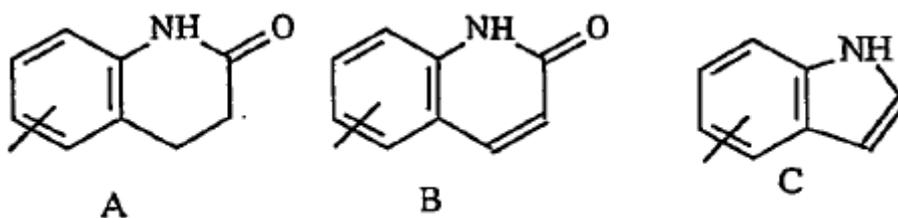
T es OH, OR, -NHCOCH<sub>3</sub>, o NHCOR

5 Z es NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COR, NHCOR o CONHR;

Y es CF<sub>3</sub>, F, I, Br, Cl, CN, CR<sub>3</sub> o SnR<sub>3</sub>;

Q es alquilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, CN CR<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH<sub>3</sub>, NHCSCH<sub>3</sub>, NHCSR NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R, OR, COR, OCOR, OSO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema de anillo condensado representado con la estructura A, B o C:

10



R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH; y R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

15

En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de la fórmula I. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de la fórmula I. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de la fórmula I. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de la fórmula I. En otra realización, el SARM es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula I. En otra realización, el SARM es un producto farmacéutico del compuesto de la fórmula I. En otra realización, el SARM es un hidrato del compuesto de la fórmula I. En otra realización, el SARM es un N-óxido del compuesto de la fórmula I. En otra realización, el SARM es una combinación de cualquiera de un análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido del compuesto de la fórmula I.

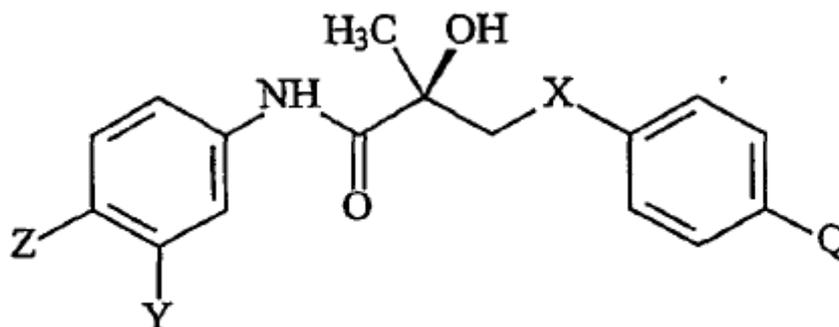
20

En una realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula I en el que X es O. En una realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula I en el que G es O. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula I en el que Z es NO<sub>2</sub>. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula I en el que Z es CN. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula I en el que Y es CF<sub>3</sub>. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula I en el que Q es NHCOCH<sub>3</sub>. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula I en el que Q es F. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula I en el que T es OH. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula I en el que R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>.

25

30

En otra realización, el SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5α-reductasa ; y/o antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula II.



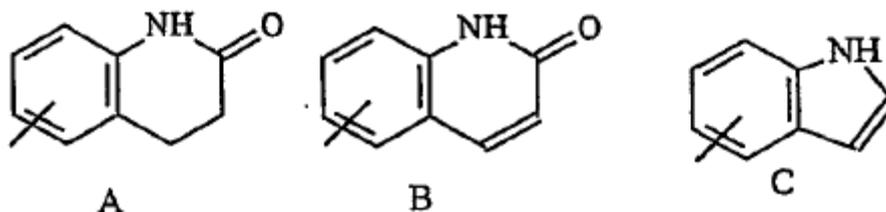
II

en el que X es un enlace, O, CH<sub>2</sub>, NH, Se, PR, NO o NR;

Z es NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COR, NHCOR o CONHR;

Y es CF<sub>3</sub>, F, I, Br, Cl, CN, CR<sub>3</sub> o SnR<sub>3</sub>;

- 5 Q es alquilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, CR<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH<sub>3</sub>, NHCSCF<sub>3</sub>, NHCSR, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R, OR, COR, OCOR, OSO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema de anillo condensado representado con la estructura A, B o C:



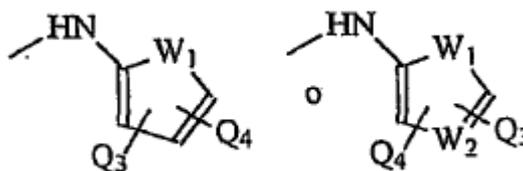
- 10 R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH.

- 15 En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de la fórmula II. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de la fórmula II. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de la fórmula II. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de la fórmula II. En otra realización, el SARM es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula II. En otra realización, el SARM es un producto farmacéutico del compuesto de la fórmula II. En otra realización, el SARM es un hidrato del compuesto de la fórmula II. En otra realización, el SARM es un N-óxido del compuesto de la fórmula II. En otra realización, el SARM es una combinación de cualquiera de un análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido del compuesto de la fórmula II.

- 20 En una realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula II en el que X es O. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula II en el que Z es NO<sub>2</sub>. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula II en el que Z es CN. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula II en el que Y es CF<sub>3</sub>. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula II en el que Q es NHCOCH<sub>3</sub>. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula II en el que Q es F.

25 En otra realización, el SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5α-reductasa; y/o antagoniza el receptor de andrógeno, es un Compuesto representado por la estructura de la fórmula III.





Q<sub>3</sub> y Q<sub>4</sub> son independientemente uno de otro un hidrógeno, alquilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, CN CR<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH<sub>3</sub>, NHSCF<sub>3</sub>, NHCSR NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R, OR, COR, OCOR, OSO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R o SR;

5 W<sub>1</sub> es O, NH, NR, NO o S; y

W<sub>2</sub> es N o NO.

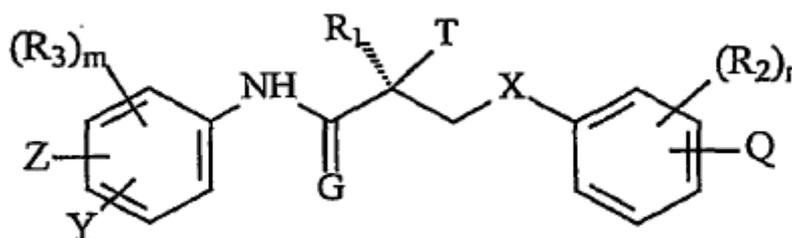
En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de la fórmula III. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de la fórmula III. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de la fórmula III. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de la fórmula III. En otra realización, el SARM es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula III. En otra realización, el SARM es un producto farmacéutico del compuesto de la fórmula III. En otra realización, el SARM es un hidrato del compuesto de la fórmula III. En otra realización, el SARM es un N-óxido del compuesto de la fórmula III. En otra realización, el SARM es una combinación de cualquiera de un análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido del compuesto de la fórmula III.

15 En una realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula III en el que X es O. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula III en el que G es O. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula I en el que T es OH. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula III en el que R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula III en el que Z es NO<sub>2</sub>. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula III en el que Z es CN. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula III en el que Y es CF<sub>3</sub>. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula III en el que Q<sub>1</sub> es NHCOCH<sub>3</sub>. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula III en el que Q<sub>1</sub> es F.

25 Los sustituyentes Z e Y pueden estar en cualquier posición del anillo que lleva estos sustituyentes (de aquí en adelante "anillo A"). En una realización, el sustituyente Z está en la posición para del anillo A. En otra realización, el sustituyente Y está en la posición meta del anillo A. En otra realización, el sustituyente Z está en la posición para del anillo A y el sustituyente Y está en la posición meta del anillo A.

30 Los sustituyentes Q<sub>1</sub> y Q<sub>2</sub> pueden estar en cualquier posición del anillo que lleva estos sustituyentes (de aquí en adelante "anillo B"). En una realización, el sustituyente Q<sub>1</sub> está en la posición para del anillo B. En otra realización, el sustituyente es Q<sub>2</sub> es H. En otra realización, el sustituyente Q<sub>1</sub> está en la posición para del anillo B y el sustituyente es Q<sub>2</sub> es H. En otra realización, el sustituyente Q<sub>1</sub> es NHCOCH<sub>3</sub> y está en la posición para del anillo B, y el sustituyente es Q<sub>2</sub> es H.

En otra realización, el SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5α-reductasa; y/o antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula IV.



IV

35 en el que X es un enlace, O, CH<sub>2</sub>, NH, Se, PR, NO o NR;

G es O o S;

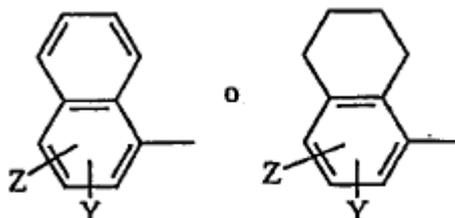
T es OH, OR, -NHCOCH<sub>3</sub>, o NHCOR;

40 R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, arilo, fenilo, halógeno, alquenilo u OH;

R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> es F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, alquilo, arilalquilo, OR, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, SR;

R<sub>3</sub> es F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOH, CONHR, CF<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, o R<sub>3</sub> junto con el anillo de benceno al que está unido forma un sistema de anillo condensado representado por la estructura:

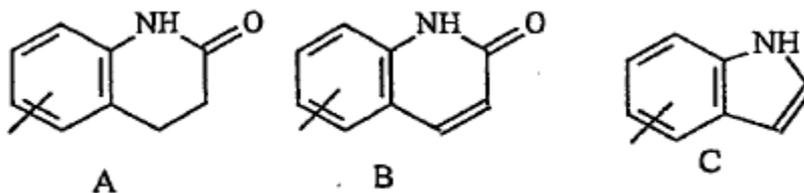


5

Z es NO<sub>2</sub>, CN, COR, COOH, o CONHR;

Y es CF<sub>3</sub>, F, Br, Cl, I, CN, o SnR<sub>3</sub>;

10 Q es H, alquilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, CN CR<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH<sub>3</sub>, NHCSCF<sub>3</sub>, NHCSR NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R, OH, OR, COR, OCOR, OSO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema de anillo condensado representado con la estructura A, B o C:



n es un número entero de 1 – 4; y

m es un número entero de 1 – 3.

15 En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de la fórmula IV. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de la fórmula IV. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de la fórmula IV. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de la fórmula IV. En otra realización, el SARM es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula IV. En otra realización, el SARM es un producto farmacéutico del compuesto de la fórmula IV. En otra realización, el SARM es un hidrato del compuesto de la fórmula IV. En otra realización, el SARM es un N-óxido del compuesto de la fórmula IV. En otra realización, el SARM es una combinación de cualquiera de un análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido del compuesto de la fórmula IV.

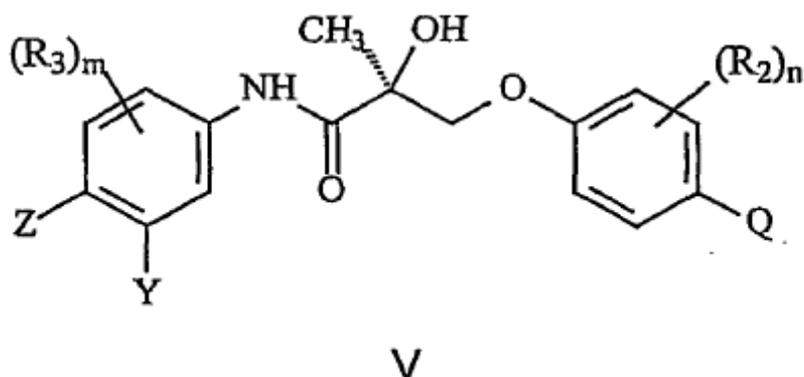
25 En una realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula IV en el que X es O. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula IV en el que G es O. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula IV en el que Z es NO<sub>2</sub>. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula IV en el que Y es CF<sub>3</sub>. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula IV en el que Q es NHCOCH<sub>3</sub>. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula IV en el que Q es F. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula IV en el que T es OH. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula IV en el que R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula IV en el que Q es F y R<sub>2</sub> es CH<sub>3</sub>. En otra realización, el compuesto de SARM es un compuesto de la fórmula IV en el que Q es F y R<sub>2</sub> es Cl.

35 Los sustituyentes Z, Y y R<sub>3</sub> pueden estar en cualquier posición del anillo que lleva estos sustituyentes (de aquí en adelante "anillo A"). En una realización, el sustituyente Z está en la posición para del anillo A. En otra realización, el sustituyente Y está en la posición meta del anillo A. En otra realización, el sustituyente Z está en la posición para del anillo A y el sustituyente Y está en la posición meta del anillo A.

40 Los sustituyentes Q y R<sub>2</sub> pueden estar en cualquier posición del anillo que lleva estos sustituyentes (de aquí en adelante "anillo B"). En una realización, el sustituyente Q está en la posición para del anillo B. En otra realización, el sustituyente Q está en la posición para del anillo B. En otra realización, el sustituyente Q es NHCOCH<sub>3</sub> y está en la posición para del anillo B.

Como se contempla en la presente memoria descriptiva, cuando los números enteros m y n son mayores que uno, los sustituyentes R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> no se limitan a un sustituyente particular, y pueden ser cualquier combinación de los sustituyentes enumerados anteriormente.

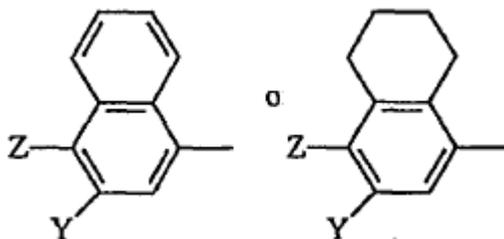
45 En otra realización, el SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5α-reductasa; y/o antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula V.



En el que

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

- 5  $R_3$  es F, Cl, Br, I, CN,  $NO_2$ , COR, COOH, CONHR,  $CF_3$ ,  $SnR_3$ , o  $R_3$  junto con el anillo de benceno al que está unido forma un sistema de anillo condensado representado por la estructura:



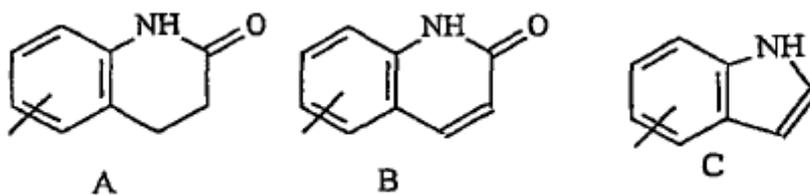
R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH;

- 10 Z es  $NO_2$ , CN, COR, COOH, o CONHR;

Y es  $CF_3$ , F, Br, Cl, I, CN, o  $SnR_3$ ;

Q es H, alquilo, halógeno,  $CF_3$ , CN,  $CR_3$ ,  $SnR_3$ ,  $NR_2$ ,  $NHCOCH_3$ ,  $NHCOCF_3$ ,  $NHCOR$ ,  $NHCONHR$ ,  $NHCOOR$ ,  $OCONHR$ , CONHR,  $NHCSCH_3$ ,  $NHCSCF_3$ ,  $NHCSR$ ,  $NHSO_2CH_3$ ,  $NHSO_2R$ , OH, OR, COR, OCOR,  $OSO_2R$ ,  $SO_2R$ , SR; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema de anillo condensado representado con la estructura A, B o C:

- 15



n es un número entero de 1 – 4; y

m es un número entero de 1 – 3.

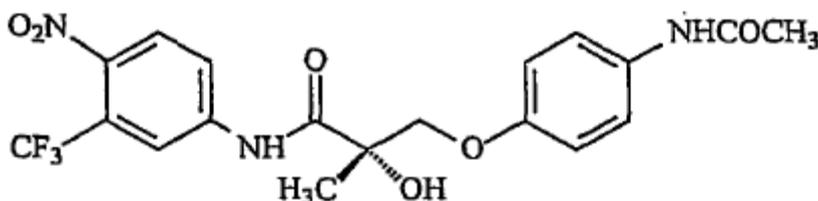
- 20 En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de la fórmula V. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de la fórmula V. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de la fórmula V. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de la fórmula V. En otra realización, el SARM es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula V. En otra realización, el SARM es un producto farmacéutico del compuesto de la fórmula V. En otra realización, el SARM es un hidrato del compuesto de la fórmula V. En otra realización, el SARM es un N-óxido del compuesto de la fórmula V. En otra realización, el SARM es una combinación de cualquiera de un análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido del compuesto de la fórmula V.

- 25 En otra realización, el SARM es un compuesto de la fórmula V en el que Z es  $NO_2$ . En otra realización, el SARM es un compuesto de la fórmula V en el que Z es CN. En otra realización, el SARM es un compuesto de la fórmula V en el que Y es  $CF_3$ . En otra realización, el SARM es un compuesto de la fórmula V en el que Q es  $NHCOCH_3$ . En otra realización, el SARM es un compuesto de la fórmula V en el que Q es F. En otra realización, el SARM es un
- 30

compuesto de la fórmula V en el que Q es F y R<sub>2</sub> es CH<sub>3</sub>. En otra realización, el SARM es un compuesto de la fórmula V en el que Q es F y R<sub>2</sub> es Cl.

5 Los sustituyentes Z, Y y R<sub>3</sub> pueden estar en cualquier posición del anillo A, y los sustituyentes Q y R<sub>2</sub> pueden estar en cualquier posición del anillo B, como se trató anteriormente para el compuesto IV. Además, como se trató anteriormente, cuando los números enteros m y n son mayores que uno, los sustituyentes R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> no se limitan a un sustituyente particular, y pueden ser cualquier combinación de los sustituyentes enumerados anteriormente.

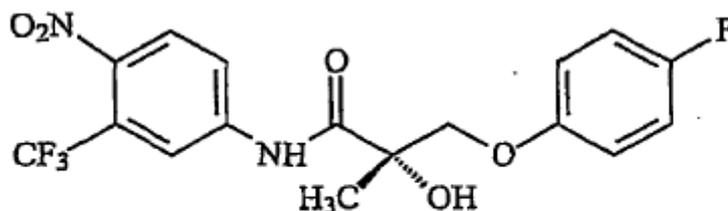
En otra realización, el SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5 $\alpha$ -reductasa; y/o antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula VI.



VI

10 En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de la fórmula VI. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de la fórmula VI. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de la fórmula VI. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de la fórmula VI. En otra realización, el SARM es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula VI. En otra realización, el SARM es un producto farmacéutico del compuesto de la fórmula VI. En otra realización, el SARM es un hidrato del compuesto de la fórmula VI. En otra realización, el SARM es un N-óxido del compuesto de la fórmula VI. En otra realización, el SARM es una combinación de cualquiera de un análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido del compuesto de la fórmula VI.

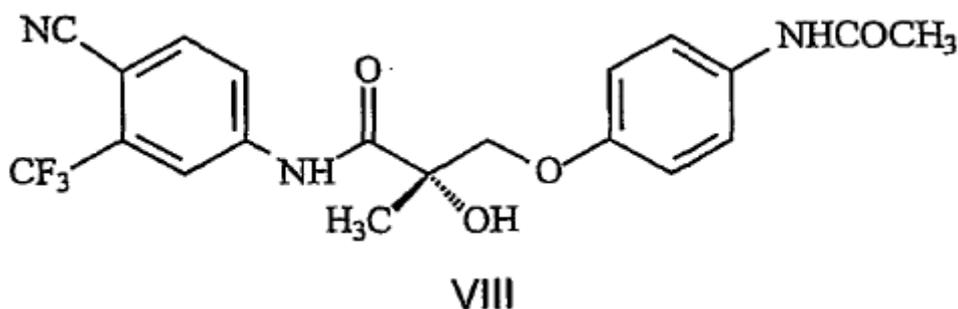
20 En otra realización, el SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5 $\alpha$ -reductasa; y/o antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula VII.



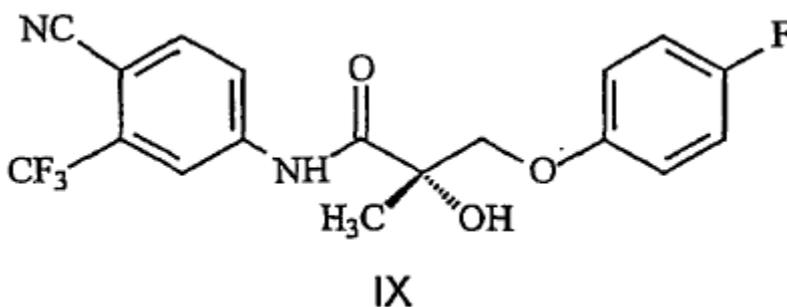
VII

25 En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de la fórmula VII. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de la fórmula VII. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de la fórmula VII. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de la fórmula VII. En otra realización, el SARM es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula VII. En otra realización, el SARM es un producto farmacéutico del compuesto de la fórmula VII. En otra realización, el SARM es un hidrato del compuesto de la fórmula VII. En otra realización, el SARM es un N-óxido del compuesto de la fórmula VII. En otra realización, el SARM es una combinación de cualquiera de un análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido del compuesto de la fórmula VII.

30 En una realización, el SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5 $\alpha$ -reductasa; y/o antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula VIII.



- En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de la fórmula VIII. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de la fórmula VIII. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de la fórmula VIII. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de la fórmula VIII. En otra realización, el SARM es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula VIII. En otra realización, el SARM es un producto farmacéutico del compuesto de la fórmula VIII. En otra realización, el SARM es un hidrato del compuesto de la fórmula VIII. En otra realización, el SARM es un N-óxido del compuesto de la fórmula VIII. En otra realización, el SARM es una combinación de cualquiera de un análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido del compuesto de la fórmula VIII.
- 10 En una realización, el SARM que: a) trata, previene, inhibe, o elimina BPH; y/o trata la pérdida de cabello; y/o c) inhibe la enzima 5 $\alpha$ -reductasa; y/o antagoniza el receptor de andrógeno, es un compuesto representado por la estructura de la fórmula IX.



- 15 En una realización de referencia, el SARM es un análogo del compuesto de la fórmula IX. En otra realización de referencia, el SARM es un derivado del compuesto de la fórmula IX. En otra realización de referencia, el SARM es un isómero del compuesto de la fórmula IX. En otra realización de referencia, el SARM es un metabolito del compuesto de la fórmula IX. En otra realización de la invención, el SARM es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula IX. En otra realización de la invención, el SARM es un producto farmacéutico del compuesto de la fórmula IX. En otra realización de la invención, el SARM es un hidrato del compuesto de la fórmula IX. En otra realización de la invención, el SARM es un N-óxido del compuesto de la fórmula IX. En otra realización de referencia, el SARM es una combinación de cualquiera de un análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido del compuesto de la fórmula IX.

El sustituyente R en los compuestos (I) y (II) se define en la presente memoria descriptiva como un alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, arilo, fenilo, halógeno, alquenilo u OH.

- 25 Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado, incluyendo grupos alquilo cíclicos de cadena lineal o de cadena ramificada. En una realización, el grupo alquilo tiene 1 – 12 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1 – 7 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1 – 6 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1 – 4 carbonos. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi carbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tioalquilo.

- 35 Un grupo "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo insaturado, incluyendo grupos cíclicos de cadena lineal y de cadena ramificada que tienen uno o más dobles enlaces. El grupo alquenilo puede tener un doble enlace, dos dobles enlaces, tres dobles enlaces, etc. Los Ejemplos de grupos alquenilo son etenilo, propenilo, butenilo, ciclohexenilo, etc. El grupo alquenilo puede estar sustituido o no sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi carbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tioalquilo.

Un grupo "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno, por ejemplo por F, Cl, Br o I.

- 40 Un grupo "arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene al menos un grupo aromático carbocíclico o grupo aromático heterocíclico, que puede estar sustituido o no sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi carbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino,

dialquilamino, carboxi o tio o tialquilo. Los ejemplos no limitantes de anillos arilo son fenilo, naftilo, piranilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, piridinilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, y similares.

Un grupo "hidroxilo" se refiere a un grupo OH. Un grupo "alqueno" se refiere a un grupo que tiene al menos un carbono a doble enlace de carbono: Un grupo halo se refiere a F, Cl, Br o I.

- 5 Un grupo "arilalquilo" se refiere a un alquilo unido a un arilo, en el que el alquilo y el arilo son como se definió anteriormente. Un ejemplo de un grupo arilalquilo es un grupo bencilo.

Como se contempla en la presente memoria descriptiva, se proporciona un procedimiento para tratar, prevenir, eliminar, inhibir o reducir la incidencia de hiperplasia de próstata benigna en un sujeto masculino, por medio de la administración al sujeto de un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM). En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un análogo de dicho SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un derivado de dicho SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un isómero de dicho SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un metabolito de dicho SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un hidrato de dicho SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un N-óxido de dicho SARM. En otra realización, el procedimiento incluye la administración de un producto farmacéutico de dicho SARM.

Como se define en la presente memoria descriptiva, el término "isómeros" incluye, pero no se limita a isómeros ópticos y análogos, isómeros estructurales y análogos, isómeros conformacionales y análogos, y similares.

En una realización, esta invención abarca el uso de diferentes isómeros ópticos del compuesto de SARM de la fórmula IX. Los expertos en la técnica apreciarán que los SARM descritos en la presente memoria descriptiva contienen al menos un centro quiral. Por consiguiente, los SARM usados en el procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva pueden existir en, y estar aislados en, formas racémicas u ópticamente activas. Algunos compuestos también pueden presentar polimorfismo. Se debe entender que se abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, o cualquier combinación de las mismas, dicha forma posee propiedades útiles en el tratamiento de BPH descrita en la presente memoria descriptiva. En una realización, los SARM son los (R)-isómeros puros. En otra realización, los SARM son los (S)-isómeros puros. En otra realización, los SARM son una mezcla de los isómeros (R) y (S). En otra realización, los SARM son una mezcla racémica que comprende una cantidad igual de los isómeros (R) y (S). En la técnica se sabe bien cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por medio de resolución de la forma racémica por medio de técnicas de recristalización, por medio de la síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por medio de síntesis quiral, o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral).

Se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos amino sustituidos con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, ácido cítrico y ácido clorhídrico. Se incluyen los N-óxidos de los sustituyentes amino de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Las sales farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar a partir de compuestos fenólicos por medio del tratamiento con bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxido de sodio. También se pueden realizar ésteres de los compuestos fenólicos con ácidos carboxílicos aromáticos y alifáticos, por ejemplo, ésteres del ácido acético y del ácido benzoico.

Se incluyen los derivados de compuestos de SARM. El término "derivado" incluye pero no se limita a derivados de éter, derivados de ácidos, derivados de amidas, derivados de ácidos, derivados de ésteres, y similares. Además, se incluyen hidratos de compuestos de SARM. El término "hidrato" incluye, pero no se limita a hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato y similares.

Se incluyen los metabolitos de los compuestos SARM. El término "metabolito" se refiere a cualquier sustancia producida a partir de otra sustancia por metabolismo o un proceso metabólico.

Se incluyen los productos farmacéuticos de los compuestos SARM. El término "producto farmacéutico" se refiere a una composición adecuada para uso farmacéutico (composición farmacéutica), como se define en la presente memoria descriptiva.

#### **Actividad biológica de compuestos de moduladores selectivos de andrógenos**

Como se contempla en la presente memoria descriptiva, los SARM que son útiles en la prevención y tratamiento de BPH se clasifican como agonistas del receptor de andrógenos (agonistas de AR) o antagonistas del receptor de andrógenos (antagonistas de AR).

El AR es una proteína reguladora transcripcional activada por ligandos que media la inducción de la función y desarrollo sexual masculino a través de su actividad con andrógenos endógenos (hormonas sexuales masculinas). Las hormonas androgénicas son esteroides que se producen en el cuerpo por medio de los testículos y la corteza de la glándula adrenal. Los esteroides androgénicos desempeñan una función importante en muchos procesos fisiológicos, incluyendo el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales masculinas tales como la masa muscular y ósea, crecimiento de la próstata, espermatogénesis, y padrón del cabello masculino (Matsumoto, *Endocrinol. Met. Clin. N. Am.* 23: 857 – 75 (1994)). Los andrógenos esteroides incluyen testosterona y dihidrotestosterona ("DHT"). Otros andrógenos esteroides incluyen ésteres de testosterona, tales como los ésteres de cipionato, propionato, fenilpropionato, ciclopentilpropionato, isocarporato, enantato, y decanoato, y otros andrógenos sintéticos tales como 7-Metil-Nortestosterona ("MENT") y su éster de acetato (Sundaram y col., "7 Alpha-Methyl-Nortestosterone (MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception," *Ann. Med.*, 25:199 – 205 (1993) ("Sundaram")).

Un receptor agonista es una sustancia que une receptores y los activa. Un receptor antagonista es una sustancia que une receptores y los inactiva. En una realización, los SARM que son útiles en el tratamiento y prevención de

BPH son agonistas de AR, y son, por lo tanto, útiles en la unión y activación de AR. En otra realización, los SARM que son útiles en el tratamiento y prevención de BPH son antagonistas de AR, y son, por lo tanto, útiles en la unión e inactivación de AR. Los ensayos para determinar si los compuestos son agonistas o antagonistas de AR son bien conocidos para el experto en la técnica. Por ejemplo, la actividad agonista de AR se puede determinar controlando la capacidad de los compuestos SARM para mantener y/o estimular el crecimiento de tejido que contiene AR tal como la próstata y vesículas seminales, midiéndose por peso. La actividad antagonista de AR se puede determinar controlando la capacidad de los compuestos SARM para inhibir el crecimiento de tejido que contiene AR.

Todavía en otra realización, los compuestos SARM descritos en la presente memoria descriptiva se pueden clasificar como agonistas/ antagonistas de AR parciales. Los SARM son agonistas de AR en algunos tejidos, para producir la transcripción aumentada de los genes de respuesta a AR (por ejemplo, efecto anabólico muscular). En otros tejidos, estos compuestos actúan como inhibidores competitivos de testosterona/DHT en el AR para prevenir los efectos agonistas de los andrógenos nativos.

Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva se unen de forma reversible o irreversible al receptor de andrógenos. En una realización, los compuestos SARM se unen de forma reversible al receptor de andrógenos. En otra realización, los compuestos SARM se unen de forma irreversible al receptor de andrógenos. Los compuestos proporcionados pueden contener un grupo funcional (etiqueta de afinidad) que permite la alquilación del receptor de andrógenos (es decir, formación de enlace covalente). Así pues, en este caso, los compuestos se unen de forma irreversible al receptor y, por consiguiente, no se pueden desplazar por medio de un esteroide, tal como los ligados endógenos DHT y testosterona.

Como se demuestra en la presente memoria descriptiva, los compuestos SARM descritos en la presente memoria descriptiva son inhibidores potentes de la enzima 5- $\alpha$  reductasa. De esta forma, en una realización, se proporciona un procedimiento para inhibir una enzima 5- $\alpha$  reductasa, que comprende poner en contacto la enzima con una cantidad inhibitoria eficaz de 5- $\alpha$  reductasa de un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de los mismos, como se describe en la presente memoria descriptiva. En una realización, el compuesto SARM que muestra ser un inhibidor potente de la enzima 5- $\alpha$  reductasa es un compuesto de la fórmula I. En otra realización, el compuesto SARM que muestra ser un inhibidor potente de la enzima 5- $\alpha$  reductasa es un compuesto de la fórmula II. En otra realización, el compuesto SARM que muestra ser un inhibidor potente de la enzima 5- $\alpha$  reductasa es un compuesto de la fórmula III. En otra realización, el compuesto SARM que muestra ser un inhibidor potente de la enzima 5- $\alpha$  reductasa es un compuesto de la fórmula IV. En otra realización, el compuesto SARM que muestra ser un inhibidor potente de la enzima 5- $\alpha$  reductasa es un compuesto de la fórmula V. En otra realización, el compuesto SARM que muestra ser un inhibidor potente de la enzima 5- $\alpha$  reductasa es un compuesto de la fórmula VI. En otra realización, el compuesto SARM que muestra ser un inhibidor potente de la enzima 5- $\alpha$  reductasa es un compuesto de la fórmula VII. En otra realización, el compuesto SARM que muestra ser un inhibidor potente de la enzima 5- $\alpha$  reductasa es un compuesto de la fórmula VIII. En otra realización, el compuesto SARM que muestra ser un inhibidor potente de la enzima 5- $\alpha$  reductasa es un compuesto de la fórmula IXI.

En una realización, la enzima 5 $\alpha$ -reductasa es una enzima 5 $\alpha$ -reductasa de testosterona. Una enzima 5 $\alpha$ -reductasa de testosterona es una enzima que convierte la testosterona (T) en dihidrotestosterona (DHT). Se piensa que DHT, que se une con afinidad cinco veces mayor al receptor de andrógenos humano, es la mediadora de los efectos de andrógenos en muchos tejidos. DHT produce la proliferación del tejido prostático, y los niveles excesivos de DHT vienen acompañados por una proliferación celular excesiva, que a su vez viene acompañada del agrandamiento de la próstata. Por medio de la inhibición de 5- $\alpha$  reductasa de testosterona con los compuestos SARM descritos en la presente memoria descriptiva, se podría reducir la formación de DHT, y se espera que se pueda bloquear el agrandamiento de la próstata.

Existen dos isoformas de la isoenzima 5- $\alpha$  reductasa de tipo 1 expresada de forma predominante en el hígado y en la piel, y la isoenzima de tipo 2 expresada de forma predominante en la próstata. Como se demuestra en la presente memoria descriptiva, los SARM descritos en la presente memoria descriptiva son eficaces para inhibir tanto la 5- $\alpha$  reductasa de tipo 1 como la de tipo 2. De esta forma, en una realización, el compuesto SARM que muestra ser un inhibidor potente de la enzima 5- $\alpha$  reductasa es un inhibidor potente de la enzima 5- $\alpha$  reductasa de tipo 1. En otra realización, el compuesto SARM que muestra ser un inhibidor potente de la enzima 5- $\alpha$  reductasa es un inhibidor potente de la enzima 5- $\alpha$  reductasa de tipo 2.

En otra realización, como se demuestra en la presente memoria descriptiva, el compuesto SARM que muestra ser un inhibidor potente de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa es un inhibidor competitivo de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa.

Como se define en la presente memoria descriptiva, "poner en contacto" se refiere a que el compuesto SARM descrito en la presente memoria descriptiva se introduce en una muestra que contiene la enzima en un tubo de ensayo, matraz, cultivo de tejido, procesador, matriz, placa, microplaca, capilar o similar, y se incubaba a una temperatura y tiempo suficientes para permitir la unión del SARM a la enzima. Los expertos en la técnica conocen los procedimientos de puesta en contacto de las muestras con el SARM u otros componentes de unión específica, y se pueden seleccionar en función del tipo de protocolo de ensayo que se deba emplear. Los procedimientos de incubación también son convencionales y son conocidos para expertos en la técnica.

En otra realización, el término "contactar" significa que el compuesto SARM se introduce en un sujeto que recibe tratamiento, y de deja que el compuesto SARM entre en contacto con el receptor de andrógenos in-vivo.

Como se describe anteriormente, las hormonas androgénicas tales como hormonas tales como testosterona y DHT desempeñan una función importante en muchos procesos fisiológicos, incluyendo el desarrollo y mantenimiento del patrón de cabello masculino. Como se demuestra en la presente memoria descriptiva, la inhibición del inhibidor de 5- $\alpha$  reductasa por los compuestos SARM descritos en la presente memoria descriptiva afecta a la pérdida de cabello masculina. Se proporciona un procedimiento para tratar un sujeto que padece pérdida de cabello, que comprende la

etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 5- $\alpha$  reductasa, en la que dicho inhibidor es un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de los mismos como se describe en la presente memoria descriptiva.

5 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tratar" incluye el tratamiento que remite el trastorno.

Se proporciona el uso de una composición y una composición farmacéutica para tratar, prevenir, eliminar, inhibir o reducir la incidencia de hiperplasia de próstata benigna en un sujeto masculino, comprendiendo la composición un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de los mismos como se describe en la presente memoria descriptiva, en una preparación farmacéutica que comprende adicionalmente un vehículo o diluyente adecuado.

Se proporciona el uso de una composición y una composición farmacéutica para tratar un sujeto que padece pérdida de cabello, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 5- $\alpha$  reductasa, en la que el inhibidor es un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de los mismos como se describe en la presente memoria descriptiva.

Se proporciona un procedimiento seguro y eficaz para tratar, prevenir, eliminar, inhibir o reducir BPH y es particularmente útil para aliviar los síntomas y señales relacionados con BPH en un sujeto que padece pérdida de cabello. En una realización, el sujeto es un sujeto mamífero. En otra realización, el sujeto es un sujeto humano. En otra realización, el sujeto es un sujeto masculino.

### Composiciones farmacéuticas

Como se usa en la presente memoria descriptiva, "composición farmacéutica" se refiere a una "cantidad terapéuticamente eficaz" del ingrediente activo, es decir, el compuesto SARM, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a esa cantidad que proporciona un efecto terapéutico para una afección y pauta de administración dadas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el agente SARM se pueden administrar a un sujeto por medio de cualquier procedimiento conocido para un experto en la técnica, tal como por vía parenteral, paracancerosa, transmucosal, transdérmica, intramuscular, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular, intracranial, intravaginal o intratumoral.

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

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

Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se administran por vía tópica a superficies del cuerpo, y se formulan así en una forma adecuada para administración tópica. Las formulaciones tópicas adecuadas incluyen geles, pomadas, cremas, lociones, gotas y similares. Para la administración tópica, los agentes SARM o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, ésteres, N-óxidos, y similares se preparan y se aplican en forma de soluciones, suspensiones, o emulsiones en un diluyente fisiológicamente aceptable con o sin un vehículo farmacéutico.

Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se administran en forma de supositorio, por ejemplo un supositorio rectal o un supositorio uretral. Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se administran por implantación subcutánea de una pastilla. En una realización adicional, la pastilla proporciona una liberación controlada del agente SARM durante un periodo de tiempo.

En otra realización, el compuesto activo se puede suministrar en una vesícula, en particular un liposoma, (véase Langer, Science 249: 1527 – 1533 (1990); Treat y col., en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez – Berestein y Fidler (eds.), Liss, New York, pág. 353 – 365 (1989); Lopez–Berestein, citado anteriormente, pág. 317 – 327; generalmente citado anteriormente).

Como se usa en la presente memoria descriptiva los "vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables" son bien conocidos para los expertos en la técnica. El vehículo o diluyente puede ser un vehículo o diluyente sólido para formulaciones sólidas, un vehículo o diluyente líquido para formulaciones líquidas, o mezclas de los mismos.

Los vehículos / diluyentes sólidos incluyen pero no se limitan a, una goma, un almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado), un azúcar (por ejemplo, lactosa, manitol, sacarosa, dextrosa), un material celulósico

(por ejemplo, celulosa microcristalina), un acrilato (por ejemplo, polimetilacrilato), carbonato cálcico, óxido de magnesio, talco o mezclas de los mismos.

Para las formulaciones líquidas, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones o aceites. Los ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, soluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas / acuosas, incluyendo medios salinos y tamponados. Ejemplos de aceites son los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de girasol, y aceite de hígado de pescado.

Los vehículos parenterales (para inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial, o intramuscular) incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa en Ringer, cloruro de sodio y dextrosa, Ringer con lactato y aceites fijos, y similares. Entre los vehículos intravenosos se incluyen los agentes de compensación de fluidos y nutrientes, agentes de compensación de electrolitos, tales como los basados en dextrosa en Ringer y similares. Los ejemplos son líquidos estériles tales como agua y aceites, con o sin la adición de un tensioactivo y otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En general, los vehículos líquidos preferidos son agua, soluciones salinas, acuosas de dextrosa y de azúcares relacionados, y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, en particular para soluciones inyectables. Ejemplos de aceites son los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de girasol, y aceite de hígado de pescado.

Además, las composiciones pueden comprender adicionalmente aglutinantes (por ejemplo, goma arábica, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etil celulosa, goma guar, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, povidona), agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, dióxido de silicón, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, almidón glicolato de sodio), tampones (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato) de varios pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para prevenir la absorción a superficies, detergentes (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68 y sales de ácidos biliares), inhibidores de proteasa, tensioactivos (por ejemplo, lauril sulfato de sodio), potenciadores de la permeación, agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilenglicerol), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, hidroxianisol butilado), estabilizantes (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, hiroxipropilmetil celulosa), agentes que aumentan la viscosidad (por ejemplo, carbómero, dióxido de silicón coloidal, etil celulosa, goma guar), edulcorantes (por ejemplo, aspartamo, ácido cítrico), conservantes (por ejemplo, Thimerosal, alcohol bencílico, parabenos), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, polietilenglicol, lauril sulfato de sodio), fluidificantes (por ejemplo, dióxido de silicón coloidal), plastificantes (por ejemplo, dietil ftalato, trietil citrato), emulsionantes (por ejemplo, carbómero, hidroxipropil celulosa, lauril sulfato de sodio), recubrimientos poliméricos (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas), agentes de recubrimiento y de formación de películas (por ejemplo, etil celulosa, acrilatos, polimetacrilatos) y/o adyuvantes.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria descriptiva son composiciones de liberación controlada, es decir, composiciones en las que el compuesto SARM se libera durante un periodo de tiempo después de la administración. Las composiciones de liberación sostenida o controlada incluyen la formulación en depots lipofílicos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras o aceites). En otra realización, la composición es una composición de liberación inmediata, es decir, una composición en la que todo el compuesto SARM se libera inmediatamente después de la administración.

Todavía en otra realización, la composición farmacéutica se puede suministrar en un sistema de liberación controlada. Por ejemplo, el agente se puede administrar usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otros modos de administración. En una realización, se puede usar una bomba (véase Langer, arriba; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201 (1987); Buchwald y col., Surgery 88: 507 (1980); Saudek y col., N. Engl. J. Med. 321: 574 (1989)). En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos. Todavía en otra realización, se puede colocar un sistema de liberación controlada en proximidad con la diana terapéutica, es decir, el cerebro, requiriendo de esta forma solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, arriba, vol. 2, pág. 115 – 138 (1984)). Otros sistemas de liberación controlada se discuten en la revisión de Langer (Science 249: 1527 – 1533 (1990)).

Las composiciones también pueden incluir la incorporación del material activo en o sobre preparaciones particuladas de compuestos poliméricos tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, hidrogeles, etc, o sobre liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilamelares o multilamelares, fantasmas de eritrocitos o esferoplastos. Dichas composiciones influirán en el estado físico, solubilidad, estabilidad, velocidad de liberación in vivo, y velocidad de eliminación in vivo.

La descripción también incluye las composiciones particuladas recubiertas con polímeros (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas) y el compuesto acoplado a anticuerpos dirigidos contra receptores específicos del tejido, ligandos o antígenos o acoplados a ligandos de receptores específicos del tejido.

La descripción también incluye los compuestos modificados por el enlace covalente de polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol, copolímeros del polietilenglicol y polipropilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinil alcohol, polivinilpirrolidona o poliprolina. Se sabe que los compuestos modificados presentan una vida media sustancialmente más larga en sangre después de la inyección intravenosa que que la que muestran los compuestos sin modificar correspondientes (Abuchowski y col., 1981; Newmark y col., 1982; y Katre y col., 1987). Tales modificaciones también pueden incrementar la solubilidad del compuesto en solución acuosa, eliminar la agregación, potenciar la estabilidad física y química del compuesto y reducir considerablemente la inmunogenicidad y la reactividad del compuesto. Como resultado de esto, es posible alcanzar la actividad biológica in vivo deseada mediante la administración de estos aductos formados por el compuesto y un polímero en una menor frecuencia o en dosis más bajas que con el compuesto sin modificar.

La preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo se puede entender bien en la

técnica, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezcla, granulación o formación de comprimidos. El ingrediente terapéutico activo se mezcla con frecuencia con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el ingrediente activo. Para la administración oral, los agentes SARM o sus derivados fisiológicamente tolerados, tales como sales, ésteres, N-óxidos y similares, se mezclan con los aditivos habituales para este propósito, tales como vehículos, estabilizantes o diluyentes inertes, y se convierten por procedimientos habituales en formas adecuadas para su administración, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura o blanda y soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Para la administración parenteral, los agentes SARM o sus derivados fisiológicamente tolerados, como sales, ésteres, N-óxidos y similares se convierten en una solución, suspensión o emulsión, si se desea con sustancias habituales y adecuadas para este propósito, por ejemplo, solubilizantes u otros.

Un componente activo se puede formular dentro de la composición en forma de sales neutralizadas farmacéuticamente aceptables. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se encuentran las sales de adición ácida (formadas con los grupos amino libres de la molécula del polipéptido o del anticuerpo), que se forman con ácidos inorgánicos como, por ejemplo, el ácido clorhídrico o el fosfórico, o ácidos orgánicos tales como el acético, oxálico, tartárico, mandélico o similares. Las sales formadas a partir de los grupos carboxilo libres también pueden derivar de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, los hidróxidos sódico, potásico, amónico, cálcico o férrico, y bases orgánicas como la isopropilamina, la trimetilamina, el 2-etilamino etanol, la histidina, la procaina y similares.

Para usar en medicina, las sales de los SARM deben ser sales farmacéuticamente aceptables. No obstante, se pueden utilizar otras sales en la preparación de los compuestos de acuerdo con la descripción o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva incluyen sales de adición de ácidos que se pueden formar, por ejemplo, mediante la mezcla de una solución del compuesto descrito en la presente memoria descriptiva con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido umárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

Como se define en la presente memoria descriptiva, "poner en contacto" significa que el compuesto SARM descrito en la presente memoria descriptiva se introduce en una muestra que contiene la enzima dentro de un tubo de ensayo, matraz, cultivo de tejido, chip, matriz, placa, microplaca, capilar o similar, y se incuba a una temperatura y durante un tiempo suficientes para permitir la unión del SARM a la enzima. Los expertos en la técnica conocen los procedimientos de puesta en contacto de las muestras con el SARM u otros componentes de unión específica, y se pueden seleccionar en función del tipo de protocolo de ensayo que se deba emplear. Los métodos de incubación también son convencionales y son conocidos por los expertos en la técnica.

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

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tratar" incluye el tratamiento preventivo así como remitente del trastorno. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "reducir", "eliminar" e "inhibir" tienen su significado comúnmente entendido de reducir o disminuir. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "progresión" significa aumentar en alcance o gravedad, avanzar, crecer, o empeorar. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "recurrencia" significa la aparición de una enfermedad después de una remisión.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "administrar" se refiere a poner a un sujeto en contacto con un compuesto SARM descrito en la presente memoria descriptiva. Como se usa en la presente memoria descriptiva, la administración se puede llevar a cabo in vitro, es decir, en un tubo de ensayo, o in vivo, es decir, en células o tejidos de organismos vivos, por ejemplo humanos. En una realización, se abarca la administración del compuesto descrito en la presente memoria descriptiva a un sujeto.

En una realización, los procedimientos descritos comprenden la administración de un compuesto SARM como el único ingrediente activo. Sin embargo, también se embarcan los procedimientos o tratamiento de BPH como se describe en la presente memoria descriptiva, que comprende la administración de los compuestos SARM en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Estos agentes incluyen, pero no se limitan a: análogos de LHRH, antiandrógenos reversibles, antiestrógenos; fármacos anticancerosos, inhibidores de 5-alfa reductasa, inhibidores de aromatasa, progestinas, o agentes que actúan a través de otros receptores de hormonas nucleares.

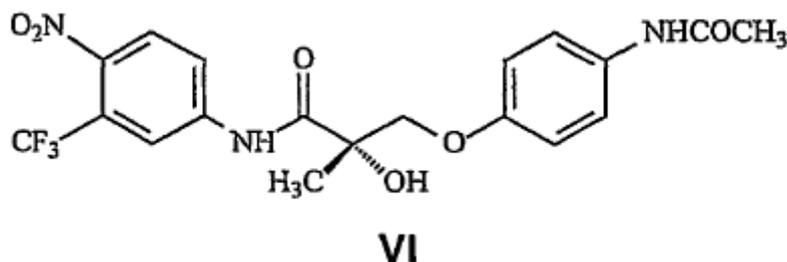
En una realización, se proporcionan composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un análogo de LHRH. En otra realización, se proporcionan composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con una antiandrógeno reversible. En otra realización, se proporcionan composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un antiestrógeno. En otra realización, se proporcionan composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un fármaco anticanceroso. En otra realización, se proporcionan composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un inhibidor de 5-alfa reductasa. En otra realización, se proporcionan composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un inhibidor de aromatasa. En otra realización, se proporcionan composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con una progestina. En otra realización, se proporcionan composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un agente que actúa a través de otros receptores de hormonas nucleares.

Los siguientes ejemplos son ejemplos de referencia.

### Sección de detalles experimentales

#### **Ejemplo 1 de referencia:**

Interacción entre el Compuesto VI y 5 $\alpha$ -reductasa humana



5

La testosterona se puede reducir por medio de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa a dihidrotestosterona (DHT). DHT se une con una afinidad cinco veces mayor al receptor de andrógenos humano y se piensa que es el mediador de los efectos andrógenos en muchos tejidos. Como el Compuesto VI imita los efectos de la testosterona en muchos sistemas in vitro e in vivo, el Compuesto VI se analizó para determinar si interactúa con 5 $\alpha$ -reductasa. Este estudio (1) determinó si el Compuesto VI es un sustrato para 5 $\alpha$ -reductasa, y (2) determinó si el Compuesto VI tiene algún efecto en la conversión de testosterona a DHT a través de 5 $\alpha$ -reductasa.

10

**Procedimientos:** Se cultivaron células COS1 (American Type Culture Collection, Manassas, VA) en placas de doce pocillos a una densidad de 60.000 células/pocillo y se transfectoron de forma transitoria con vectores de expresión para detectar la presencia de 5 $\alpha$ -reductasa humana (obtenidos del Dr. David W. Russell, Southwestern Medical Center, Dallas, TX). Se usó el reactivo LipofectAMINE PLUSTM (Invitrogen, Carlsbad, CA) para la transfección. El plásmido pCMV-SPORT- $\beta$ gal (Invitrogen, Carlsbad, CA) se co-transfectó para controlar la eficacia de la transfección. Cuarenta y ocho horas después de la transfección, se añadió testosterona (4  $\mu$ M) y/o Compuesto VI (2  $\mu$ M ó 200  $\mu$ M) al medio y se incubó a 37°C. Se retiraron las alícuotas del medio de cultivo después de 2 horas y se detuvo la reacción por medio de la adición de acetonitrilo helado (1:1, vol:vol). Se determinaron las concentraciones de testosterona y Compuesto VI en el incubado por HPLC usando una columna de fase inversa ( $\mu$ BondaPak C18, 3,9 x 300 mm, Waters Corporation, Milford, MA) y una fase móvil de acetonitrilo al 38% en agua desionizada a un caudal de 1,5 ml/min. Se detectaron los analitos por absorbancia UV a 254 nm. Se prepararon las curvas de calibración usando las áreas pico para calcular la concentración de testosterona o Compuesto VI en el incubado cuando se terminó la reacción. Las células se lisaron después de la reacción y el sobrenadante celular se usó para determinar la actividad  $\beta$ -galactosidasa y asegurar la eficacia de la transfección igual entre pocillos.

15

20

25

**Resultados:** La incubación del Compuesto VI (2  $\mu$ M) con 5 $\alpha$ -reductasa de tipo 1 o tipo 2 mostró que no se metaboliza por medio de esta enzima (Figura 1). La concentración del Compuesto VI no se cambió durante el periodo de incubación de dos horas, indicando que el Compuesto VI no es un sustrato para estas enzimas. La testosterona (4  $\mu$ M) se convirtió rápidamente en DHT cuando se incubó con 5 $\alpha$ -reductasa de tipo 1 o tipo 2, disminuyendo entre el 34% y el 35%, respectivamente, en presencia de estas enzimas. La conversión de testosterona a DHT se inhibió en presencia del Compuesto VI, observándose una reducción de menos del 10% en la concentración de testosterona en presencia del Compuesto VI (2  $\mu$ M o 200  $\mu$ M). Estos datos demuestran que el Compuesto VI es un inhibidor competitivo de la 5 $\alpha$ -reductasa tipo 1 y tipo 2, teniendo así efectos inhibitorios del Compuesto VI en el peso de la próstata y vesícula seminal previamente observado por parte de los solicitantes en animales intactos y hemi-orquiectomizados.

30

35

El Compuesto VI no es un sustrato pero actúa como un inhibidor competitivo de la 5 $\alpha$ -reductasa de tipo 1 y tipo 2.

#### **Ejemplo 2 de referencia:**

#### **Actividad farmacológica y selectividad del tejido del Compuesto VI en ratas de estado hormonal variado.**

Los moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) tienen una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas potenciales, incluyendo hipogonadismo masculino, osteoporosis, enfermedades de desgaste muscular, libido sexual y contracepción. Estudios anteriores de los Solicitantes han demostrado que el Compuesto VI es un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) potente y eficaz en ratas macho castradas. Los Solicitantes completaron un estudio preclínico para comparar los efectos farmacológicos y selectividad del tejido del Compuesto VI y propionato de testosterona (TP) en ratas macho de estado hormonal variado. Las ratas macho con función testicular normal (es decir, intacta sin manipulación quirúrgica) se incluyeron para examinar los efectos del Compuesto VI en animales con niveles sanguíneos normales de testosterona. Las ratas macho que recibieron orquiectomía unilateral (es decir, eliminación quirúrgica de un testículo) se incluyeron para examinar los efectos del Compuesto VI en animales con depleción de andrógenos ligera. Las ratas macho que recibieron orquiectomía bilateral (es decir, eliminación quirúrgica de ambos testículos) se incluyeron para examinar los efectos del Compuesto VI en animales con deficiencia de andrógenos.

40

45

50

**Procedimientos:**

El Compuesto VI se sintetizó y se caracterizó en el laboratorio del Dr. Duane Miller en la Universidad de Tennessee, Memphis, TN. Se compraron ratas macho Sprague–Dawley de Harlan Biosciences (Indianapolis, IN). Los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz y oscuridad con comida y agua disponibles ad libitum. Todos los estudios con animales se revisaron y aprobaron por parte del Comité Institucional de Uso y Cuidado de Animales de Experimentación de la Universidad del Estado de Ohio, y fueron conformes a los Principios del Cuidado de Animales de Laboratorio. Se distribuyeron aleatoriamente ratas Sprague–Dawley macho inmaduras que pesaban entre 187 y 214 en 9 grupos de 5 animales. Un día antes del comienzo del tratamiento con fármaco, los grupos 4 a 6 y los grupos 7 a 9 recibieron orquiectomía unilateral o bilateral, respectivamente, a través de una incisión en la línea media del escroto. Los grupos 1 a 3 no experimentaron cirugía. Todos los fármacos dados a los animales fueron recién preparados en forma de soluciones en polietilenglicol 300 (PEG 300). Los grupos 4 y 7 recibieron tratamiento con vehículo solo (es decir, PEG 300). Los animales de los grupos 3, 6, y 9 recibieron propionato de testosterona (TP, 0,5 mg/día) a través de la implantación de bombas osmóticas subcutáneas (Modelo 2002, Durect Corporation, Palo Alto, CA). Los animales de los grupos 2, 5, y 8 recibieron el Compuesto VI (0,5 mg/día) a través de la implantación de bombas osmóticas subcutáneas. Después de 14 días de tratamiento con fármaco, las ratas se pesaron, anestesiaron y sacrificaron. Las muestras sanguíneas se recogieron por venipunción de la aorta abdominal. Se analizaron las muestras de plasma para detectar la presencia de testosterona, FSH, LH y osteocalcina. Las concentraciones de testosterona se midieron por Anilytics Inc. (Gaithersburg, MD). Los niveles de FSH y LH se midieron con el Programa Nacional de Hormonas y Péptidos (Dr. A F Parlow, UCLA, CA). Los niveles de osteocalcina en plasma se determinaron usando un kit EIA de osteocalcina en ratas disponible en el mercado de Biomedical Technologies Inc. (Stoughton, MA). Se extirparon y se pesaron las próstatas ventrales, las vesículas seminales y el músculo elevador del ano. También se retiraron las bombas osmóticas de los animales para comprobar el funcionamiento correcto de la bomba. Los pesos de todos los órganos se normalizaron al peso corporal, y se analizaron para detectar diferencias estadísticamente significativas entre grupos usando ANOVA de un solo factor con el valor alfa establecido a priori a  $p < 0,05$ . Los pesos de las próstatas y las vesículas seminales se utilizaron como índices para evaluar la actividad androgénica, y el peso del músculo elevador del ano se utilizó para evaluar la actividad anabólica. Los análisis estadísticos de parámetros de recuento sanguíneo completo o perfil químico de suero, siempre que se aplique, se realizaron con ANOVA de un solo factor con el valor alfa establecido a priori a  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Los niveles de testosterona en plasma fueron significativamente inferiores en ratas castradas, independientemente del grupo de tratamiento (Tabla 1, a continuación). La orquiectomía unilateral llevó a una disminución ligera pero estadísticamente insignificante en concentraciones de testosterona en plasma. Las ratas macho castradas que recibieron TP exógeno (0,5 mg/día) tenían niveles de testosterona en plasma mayores que los controles tratados con vehículo y tratados con Compuesto VI. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los niveles de testosterona en plasma entre animales hemi–orquiectomizados en cualquiera de los grupos de tratamiento. El tratamiento con Compuesto VI no afectó en los niveles de testosterona en ratas macho intactas, hemi–orquiectomizadas o castradas, demostrando que el Compuesto VI tiene poco o ningún efecto en la producción de andrógenos endógena en dosis farmacológicamente relevantes.

**Tabla 1. Niveles de testosterona en plasma (ng/ml) en grupos de tratamiento diferentes (n=5).**

	Control	Compuesto VI (0,5mg/día)	TP (0,5mg/día)
Intacto	2,674 ± 1,476	1,830 ± 0,510	1,482 ± 0,416
Hemi–orquiectomizado	1,740 ± 1,049	1,404 ± 0,810	2,366 ± 1,232
Castrated	0,036 ± 0,075 † ‡	0,066 ± 0,148 † ‡	0,258 ± 0,103 *†‡

\*  $p < 0,05$  comparado con el grupo de control,

†  $p < 0,05$  comparado con el grupo intacto,

‡  $p < 0,05$  comparado con el grupo hemi–orquiectomizado

Los niveles de FSH y LH en plasma (Table 2 y 3 siguientes) aumentaron significativamente en animales que recibieron orquiectomía bilateral (es decir, controles castrados). Los niveles de FSH y niveles de LH en plasma en animales hemi–orquiectomizados no fueron significativamente diferentes a los de los animales intactos, corroborando la observación de que la orquiectomía unilateral no tenía efecto en los niveles de testosterona en plasma o las hormonas de la pituitaria que la regulan. El tratamiento con TP produjo una disminución significativa en los niveles de FSH y LH en ratas macho castradas, indicando que TP elimina la producción de la hormona pituitaria. Sin embargo, el Compuesto VI no tenía efecto en los niveles de FSH y LH en plasma. Estos datos indicaron que el Compuesto VI no tenía efecto en la producción de la hormona pituitaria y por lo tanto es ventajoso para TP para usar en animales intactos. No se observaron diferencias significativas en los niveles de FSH o LH en animales intactos o hemi–orquiectomizados.

**Tabla 2. Niveles de FSH en plasma (ng/ml) en grupos de tratamiento diferentes (n=5).**

	Control	Compuesto VI (0,5mg/día)	TP (0,5mg/día)
Intacto	13,0±1,3	14,4±1,7	11,4±1,7
Hemi-orquiectomizado	18,0±1,9†	15,2±2,2	17,2±3,3†
Castrated	68,6 ± 6,3 † ‡	69,6 ± 11,7 †‡	58,0 ± 6,9 *†‡

\* p&lt;0,05 comparado con el grupo de control,

† p&lt;0,05 comparado con el grupo intacto,

‡ p&lt;0,05 comparado con el grupo hemi-orquiectomizado

**Tabla 3. Niveles de LH en plasma (ng/ml) en grupos de tratamiento diferentes (n=5).**

	Control	Compuesto VI (0,5mg/día)	TP (0,5mg/día)
Intacto	0,160 ± 0,187	0,026 ± 0,037	0,168 ± 0,173
Hemi-orquiectomizado	0,240 ± 0,268	0,124 ± 0,115	0,124 ± 0,092
Castrated	8,704 ± 1,709 t ‡	8,644 ± 2,799 †‡	6,702 ± 1,513 † ‡

\* p&lt;0,05 comparado con el grupo de control,

† p&lt;0,05 comparado con el grupo intacto,

‡ p&lt;0,05 comparado con el grupo hemi-orquiectomizado

5

10

Se examinaron los efectos de la orquiectomía unilateral, orquiectomía bilateral, TP, y Compuesto VI en los niveles de osteocalcina en plasma (Table 4). La osteocalcina es un marcador osteoblástico específico que se puede usar para evaluar la velocidad de la formación de huesos endógena. No hubo diferencias significativas en los niveles de osteocalcina entre animales intactos, hemi-orquiectomizados y castrados en los animales tratados con vehículo (es decir, control). Sin embargo, el tratamiento con el Compuesto VI llevó a un aumento significativo en los niveles de osteocalcina en plasma en animales hemi-orquiectomizados y castrados. TP no tenía efecto en los niveles de osteocalcina en plasma. Estos datos demostraron que el Compuesto VI aumenta la velocidad de la formación de huesos en animales machos sin efectos en las concentraciones de testosterona, FSH o LH en plasma.

**Tabla 4. Niveles de osteocalcina en plasma (ng/ml) en grupos de tratamiento diferentes (n=5).**

	Control	Compuesto VI (0,5mg/día)	TP (0,5mg/día)
Intacto	59,403 ± 13,933	55,584 ± 9,715	74,952 ± 15,399
Hemi-orquiectomizado	62,110 ± 14,770	89,804±15,517*†	77,236 ± 24,418
Castrated	66,965 ± 11,305	94,215 ± 12,568*†	65,976 ± 11,213

\* p&lt;0,05 comparado con el grupo de control,

† p&lt;0,05 comparado con el grupo intacto,

‡ p&lt;0,05 comparado con el grupo hemi-orquiectomizado

15

20

En los animales intactos, el Compuesto VI disminuyó el tamaño de la próstata al 79% del observado en los animales de control, sin cambios estadísticamente significativos en el tamaño de las vesículas seminales o elevador del músculo del ano (Tabla 5 a continuación y Figura 2). Los efectos farmacológicos y selectividad del tejido del Compuesto VI fueron más obvios en animales hemi-orquiectomizados. El Compuesto VI disminuyó el tamaño de la próstata y vesículas seminales al 75% y 79%, respectivamente, y aumentó el tamaño del elevador del músculo del ano al 108% del observado en animales hemi-orquiectomizados no tratados. Estas observaciones demuestran que el Compuesto VI actúa como agonista parcial en la próstata y vesículas seminales y como agonista completo en el elevador del músculo del ano. No se observaron efectos farmacológicos adversos.

**Tabla 5. Comparación de efectos androgénicos y anabólicos del Compuesto VI y TP en ratas intactas, hemi-orquiectomizadas y castradas (% de control intacto, n=5)<sup>o</sup>**

Órganos		Control	Compuesto VI (0,5mg/día)	TP (0,5mg/día)
Próstata	Intacto	100,00 ± 13,13	79,41 ± 9,32*†	97,45 ± 10,82
	Hemi – castrado	86,42 ± 19,52	74,69 ± 8,44*†	98,57 ± 7,98
	10,43*‡	7,19 ± 1,25	32,55 ± 11,65*†‡	76,78 ±
Vesícula seminal	Intacto	100,00 ± 18,84	90,54 ± 12,10	103,95 ± 13,23
	Hemi – castrado	102,93 ± 7,47	78,55 ± 13,58†‡	114,19 ± 23,81
	17,05*‡	8,97 ± 1,23	16,47 ± 5,21*†‡	63,48 ±
Elevador del ano	Intacto	100,00 ± 12,69	109,15 ± 14,68	95,61 ± 9,34
	Hemi – castrado	92,94 ± 7,83	108,10 ± 8,92‡	98,63 ± 10,47
		42,74 ± 5,22	100,65 ± 10,86‡	87,27 ± 10,25‡

\* p<0,05 comparado con el grupo de control,

† p<0,05 comparado con TP del mismo estado quirúrgico (es decir, intacto, hemi-orquiectomizado, o castrado),

‡ p<0,05 comparado con el grupo de control del mismo estado quirúrgico.

- 5 El Compuesto VI demostró efectos farmacológicos potentes y selectivos de tejidos en ratas macho intactas, hemi-orquiectomizadas o castradas. El Compuesto VI llevó a disminuciones significativas en el peso de la próstata de animales intactos y hemi-orquiectomizados, y era menos eficaz que TP en el aumento del peso de la próstata en animales castrados. Se apreciaron efectos farmacológicos similares en las vesículas seminales (otro órgano generalmente considerado como un marcador de efectos androgénicos), con la excepción de que el Compuesto VI no tenía efecto en el peso de las vesículas seminales en animales intactos. El tratamiento con el Compuesto VI llevó a aumentos significativos en el peso del elevador del músculo del ano en animales hemi-orquiectomizados y castrados. Estos efectos fueron mayores que los observados con TP. Estos datos demostraron los efectos farmacológicos selectivos de tejidos del Compuesto VI. Es importante apreciar que estos efectos se observaron en ausencia de cualquier cambio significativo en las concentraciones en plasma de FSH, LH y testosterona. El
- 10 Compuesto VI aumentó las concentraciones en plasma de osteocalcina. En resumen, estos datos muestran que el Compuesto VI provoca un perfil farmacológico óptimo en animales machos, identificándolo como el primer miembro de una nueva clase de SARM oralmente biodisponibles y selectivos de tejidos.

### Ejemplo 3 de referencia

#### 20 **Actividad farmacológica y selectividad de tejidos del Compuesto II, Hidroxi-flutamida y Finasterida en Ratas macho Intactas**

- 25 El Compuesto II es un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) en ratas macho castradas. Se comportó como un agonista en tejido anabólico, mientras que como un agonista parcial en tejido androgénico. Cuando se administra a ratas macho intactas en la velocidad de dosis de 0,5 mg/día, el Compuesto II disminuyó significativamente el peso de la próstata al 63% del observado en animales intactos tratados con vehículo, sin afectar al peso del elevador del músculo del ano. El Compuesto II con selectividad de tejidos demostrada en ratas macho intactas se podría explicar por medio de dos mecanismos posibles; 1) en presencia de testosterona endógena, el Compuesto II simplemente se comportó como un agonista parcial en tejido androgénico dependiente de DHT; 2) el Compuesto II también es un inhibidor de la 5  $\alpha$ - reductasa además de su actividad agonista parcial en tejidos androgénicos.

**Procedimientos:** Se compraron ratas macho Sprague–Dawley de Harlan Biosciences (Indianapolis, IN). Los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz y oscuridad con comida y agua disponibles ad libitum. Se distribuyeron aleatoriamente ratas Sprague–Dawley macho que pesaban entre 189 g y 226 g en grupos de cinco animales. Las ratas macho intactas se trataron con hidroxiflutamida (0,5, 1, 5, 10 ó 25 mg/kg), finasterida (5 mg/kg), Compuesto II (0,5, 1, 5, 10, 25 mg/kg) o vehículo durante 3, 6, ó 9 días. Los fármacos se disolvieron en DMSO:PEG 300 (20:80, v:v) y se administraron a través de inyecciones subcutáneas diarias, y las dosificaciones se ajustaron en base al peso corporal del animal, que se midió sobre una base diaria. También se incluyó un grupo de ratas castradas (n=5) en forma de control para cada momento de tiempo. Al final de cada periodo de tratamiento, los animales se sacrificaron 8 horas después de la última dosis, se extirparon y se pesaron los tejidos androgénicos y anabólicos (próstata ventral, vesícula seminal y elevador del músculo del ano), se congeló la próstata y se almacenó a  $-80^{\circ}\text{C}$  para analizar las concentraciones de tejidos de DHT y testosterona, y se recogieron muestras de sangre y se usaron para medir marcadores de suero, incluyendo FSH, LH y testosterona. Se normalizaron los pesos de los órganos con los pesos corporales. Los cambios porcentuales se determinaron por comparación con los animales intactos. Los análisis estadísticos de todos los parámetros se realizaron con ANOVA de un solo factor con el valor alfa establecido a priori a  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Las Figuras 3 a 5 muestran el cambio en los pesos de los órganos en todos los grupos de tratamiento después de periodos de tratamiento diferentes. La hidroxiflutamida en todas las dosis (0,5, 1, 5, 10, 25 mg/kg), disminuyó de forma significativa el peso húmedo de la próstata, vesícula seminal y elevador del músculo del ano en tres días de tratamiento. Sin embargo, no se observó ninguna relación de respuesta a la dosis típica en cualquiera de estos órganos. Similar en todos los grupos de dosis, la próstata, vesícula seminal y elevador del músculo del ano se disminuyeron significativamente a aproximadamente el 60%, el 50% y el 85%, respectivamente. No hubo ninguna diferencia significativa entre cualquiera de estos dos grupos de dosis. En el mismo momento de tiempo, la castración redujo significativamente la próstata, vesícula seminal y elevador del músculo del ano al 45%, 30% y 71%, respectivamente. En los grupos tratados con Compuesto II, en los que tampoco se observó ninguna relación de respuesta a la dosis típica, se observaron resultados similares en la mayoría de los grupos de dosis (0,5, 1, 5, 10, 25 mg/kg) después de tres días de tratamiento. En general, el Compuesto II disminuyó los pesos de la próstata and vesícula seminal entre el 80% y el 70%, sin afectar al peso del elevador del músculo del ano. En la misma etapa, la finasterida (5 mg/kg) redujo de forma significativa el peso de la próstata y vesícula seminal entre el 59% y el 38%, mientras que no mostró ningún efecto en el peso del elevador del músculo del ano.

Seis días después de la castración, los pesos de la próstata, vesícula seminal y elevador del músculo del ano disminuyeron adicionalmente al 22%, 24% y 65% de los niveles normales. Sin embargo, los cambios en el peso de los órganos en animales tratados con hidroxiflutamida no siguieron el patrón observado después de tres días de tratamiento. En los grupos con dosis más bajas (0,5, 1, 5, 10 mg/kg) de animales tratados con hidroxiflutamida, no se observó disminución adicional en cualquiera de los pesos de los órganos. Por el contrario, los pesos de los órganos en estos grupos de dosis volvieron a los niveles observados en animales intactos. Solamente la dosis más alta (25 mg/kg) disminuyó significativamente la próstata, vesícula seminal y elevador del músculo del ano al 54%, 41% y 65%, respectivamente. Aunque no se observó ninguna relación de respuesta a la dosis aparente en estos grupos tratados con hidroxiflutamida, el grupo con la dosis más alta comenzó a mostrar una diferencia significativa de todos los grupos con dosis más bajas. En los animales tratados con el Compuesto II, los cambios en la próstata, vesícula seminal, y elevador del músculo del ano fueron similares a los observados después de tres días de tratamiento, no se observó ninguna relación de respuesta a la dosis típica. En dosis más altas, (5, 10, 25 mg/kg), se observaron disminuciones significativas en los pesos de la próstata y vesícula seminal, que variaban entre el 70% y el 80% para la próstata, y entre el 45% y el 68% para la vesícula seminal. De forma importante, ninguna de estas dosis produjo un cambio significativo en el peso del elevador del músculo del ano, demostrando la actividad farmacológica selectiva de tejidos del Compuesto II y su valor potencial en el tratamiento de BPH. La finasterida (5 mg/kg) disminuyó de forma significativa los pesos de la próstata y vesícula seminal al 67% y 47%, y no se vieron cambios significativos en el peso del elevador del músculo del ano.

Nueve días después de la castración, los pesos de la próstata, vesícula seminal y elevador del músculo del ano disminuyeron incluso más al 15%, 14% y 62%, respectivamente. Los cambios en el peso de los órganos observados en animales tratados con finasterida (5 mg/kg) fueron similares a los observados después de tres o seis días de tratamiento. Los pesos de la próstata y vesícula seminal se disminuyeron al 55% y 29%, el peso del elevador del músculo del ano no cambió de forma significativa. En los grupos tratados con el Compuesto II, se muestran efectos crecientes en la disminución de los pesos de la próstata y vesícula seminal en grupos de dosis más bajas (0,5, 1, 5 mg/kg). Sin embargo, las reducciones en todas las dosis altas (5, 10, 25 mg/kg) no eran dependientes de la dosis, los pesos de la próstata y vesícula seminal se disminuyeron de forma significativa al 50% y 45%, respectivamente. También, no se observaron cambios significativos en los pesos del elevador del músculo del ano en la mayor parte de los grupos de dosis después de nueve días de tratamiento, salvo que se observó un aumento significativo (112%) en el grupo de dosis más alta (25 mg/kg). El tratamiento con hidroxiflutamida finalmente mostró alguna relación de respuesta a la dosis después de nueve días de tratamiento. A diferencia de lo que se ha observado después de seis días de tratamiento, se vieron descensos moderados en los pesos de la próstata, vesícula seminal y elevador del músculo del ano en dosis más bajas (0,5, 1, 5, 10 mg/kg), y los cambios eran dependientes de la dosis. La dosis de 25 mg/kg mantuvo sus efectos en todos los pesos de los órganos en un nivel similar comparado al de momentos de tiempo anteriores.

En resumen, la dosis alta (25 mg/kg) de hidroxiflutamida disminuyó de forma significativa los pesos de los órganos de la próstata, vesícula seminal y elevador del músculo del ano después de 3, 6 ó 9 días de tratamiento. Sin embargo, se han observado algunas fluctuaciones en los cambios en los grupos de dosis más bajas (0,5, 1, 5, 10 mg/kg), y no se observó ninguna relación de respuesta a la dosis típica hasta el final de los nueve días de tratamiento. La finasterida, en una dosis de 5 mg/kg, disminuyó de forma significativa los pesos de la próstata y vesícula seminal a una extensión similar después de 3, 6 ó 9 días de tratamiento, aunque no afectó al peso del elevador del músculo del ano. El Compuesto II también era capaz de disminuir los pesos de la próstata y vesícula seminal en animales intactos después de 3, 6 ó 9 días de tratamiento, y no se observó ninguna relación de respuesta a la dosis típica en momentos de tiempo de los días 3 y 6, aunque se vieron algunos cambios

5 dependientes de la dosis en dosis más bajas (0,5, 1, 5 mg/kg) después de 9 días de tratamiento. Sin embargo, el Compuesto II no disminuyó de forma significativa los pesos del elevador del músculo del ano en ninguna de las dosis después de 3, 6 ó 9 días de tratamiento, el tratamiento con dosis de 25 mg/kg incluso aumentó el peso del elevador del músculo del ano en el 12% después de 9 días de tratamiento. Los efectos del Compuesto II en los tejidos androgénicos fueron similares a los de hidroxiflutamida, aunque su efecto en el elevador del músculo del ano fue similar al de finasterida.

#### Ejemplo de referencia 4

##### El Compuesto II reduce la próstata en ratas Sprague–Dawley intactas

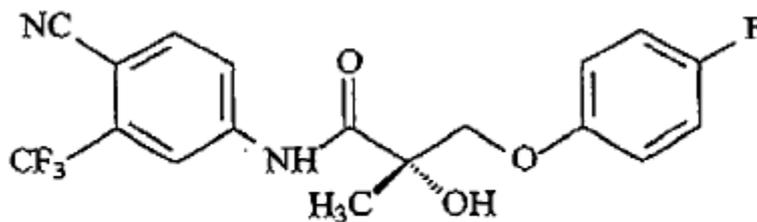
10 Se colocaron aleatoriamente 20 ratas Sprague–Dawley macho intactas, que pesaban aproximadamente 100 – 175 gramos cada una, en 4 grupos de tratamiento de 5 animales / grupo. Los animales se trataron con alimentación forzada con vehículos (etanol al 10% y polietilenglicol al 90%) o Compuesto II (disuelto en el vehículo) de acuerdo con los siguientes grupos de tratamiento: Grupo 1 = 0 mg/kg (vehículo solamente), Grupo 2 = Compuesto II, 30 mg/kg; Grupo 3 = Compuesto II, 100 mg/kg; Grupo 4 = Compuesto II, 300 mg/kg. Cada animal recibió dosis una vez al día durante siete días consecutivos. En el día 8, los animales se sacrificaron y se disecó y pesó la próstata ventral de cada animal. Los pesos de las próstatas (g) se normalizaron al peso corporal (g), and los resultados se muestran en la Figura 6. Los animales tratados con 10 mg/kg del Compuesto II demostraron una relación ponderal próstata – cuerpo marcadamente disminuida del 0,62% relativo al 0,128% en el grupo de control de 0 mg/kg (Grupo 1). En todos los grupos de tratamiento, el Compuesto II redujo drásticamente el peso de la próstata (normalizado a peso corporal) en más del 48,4% cuando se comparó con el control intacto ( $p < 0,01$ ). Además, el aumento de la dosis 100 veces por encima de los 10 mg/kg al día no aumenta de forma significativa la atrofia en la próstata (10 mg/kg en comparación con 1000 mg/kg). Los resultados demostrados en la presente memoria descriptiva muestran que el Compuesto II será una intervención eficaz para reducir el tamaño de la próstata y por lo tanto minimizar los síntomas asociados a la hiperplasia de próstata benigna en dosis farmacológicas relativamente bajas.

15

20

## REIVINDICACIONES

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



IX.

- 5 2.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 3.- Un isómero óptico, estereoisómero, hidrato, N-óxido o cualquier combinación de los mismos de un compuesto de la reivindicación 1.
- 4.- Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 1.

10

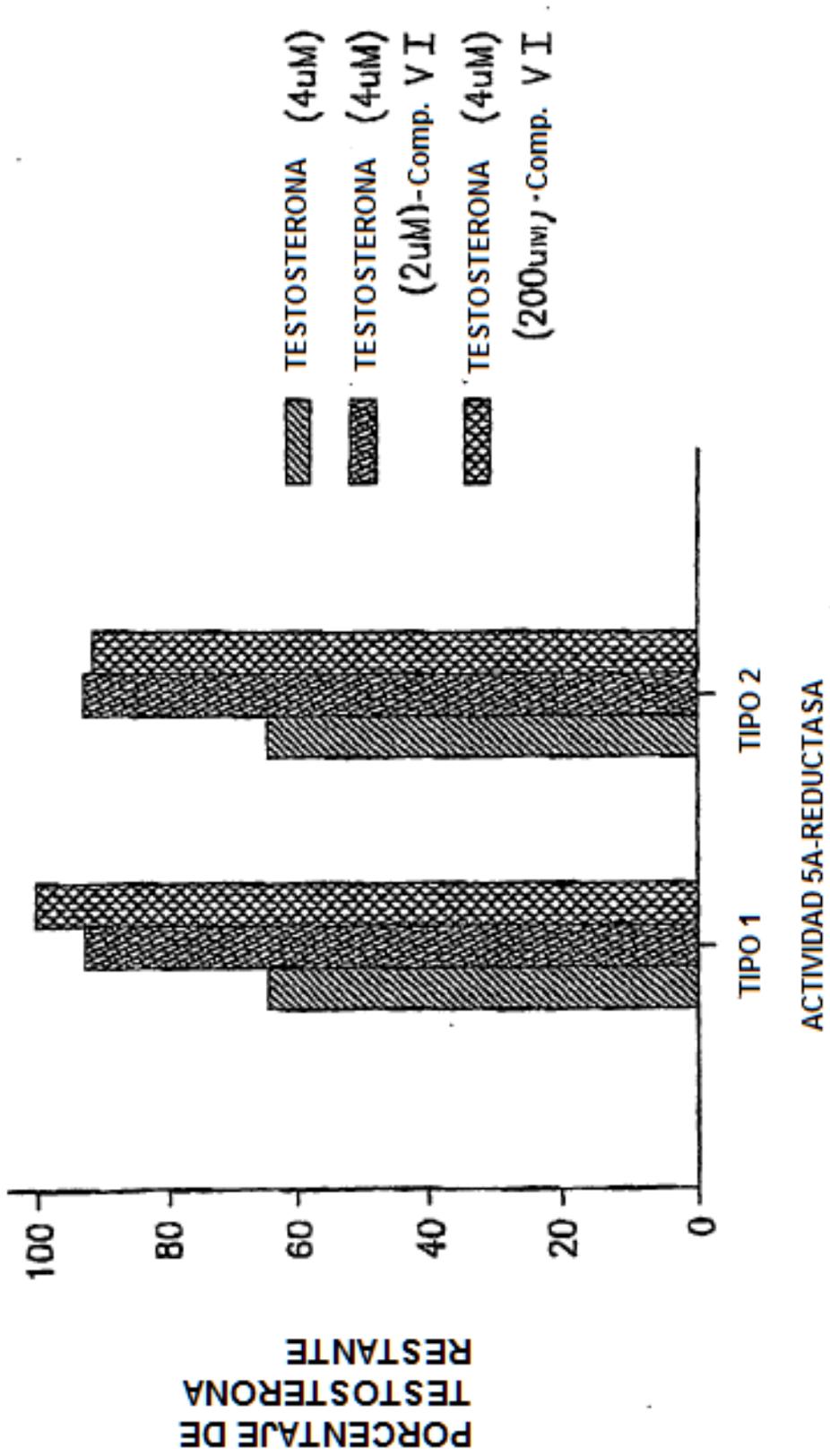


FIG.1

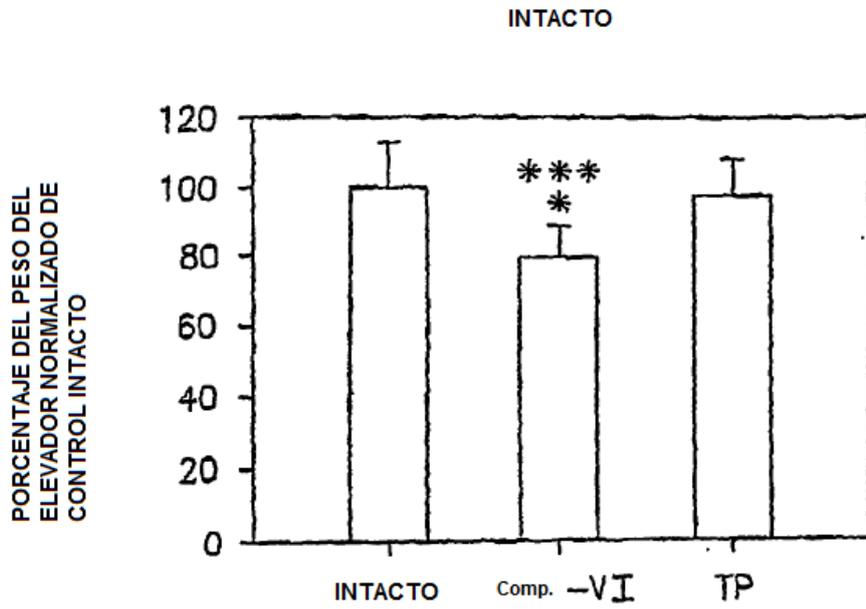


FIG.2A

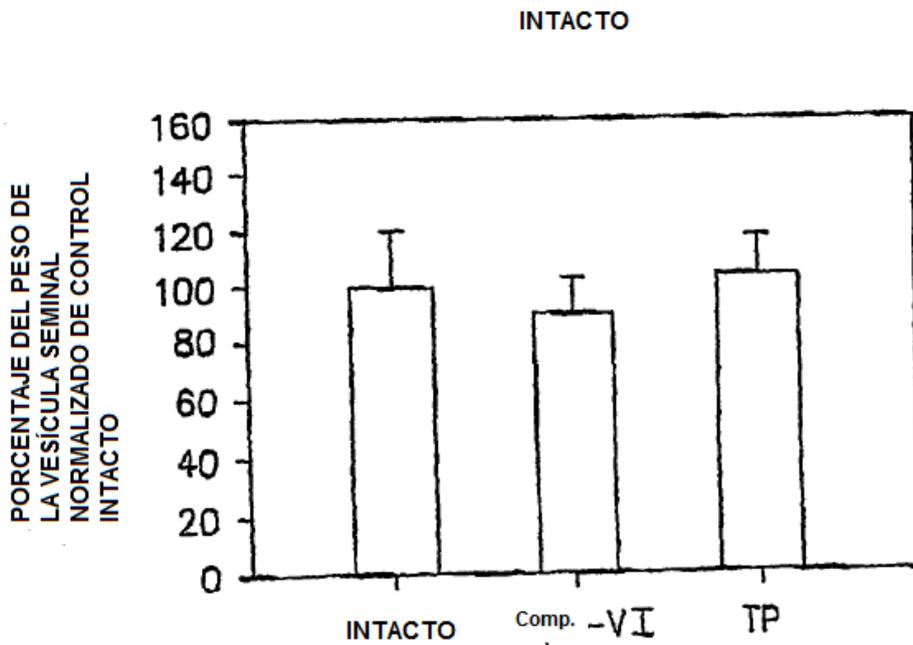


FIG.2B

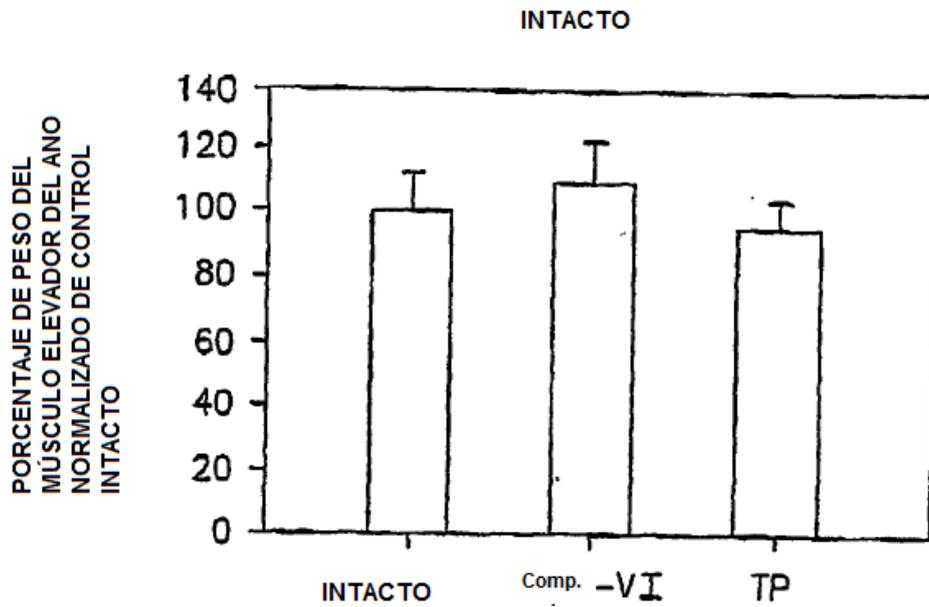


FIG.2C

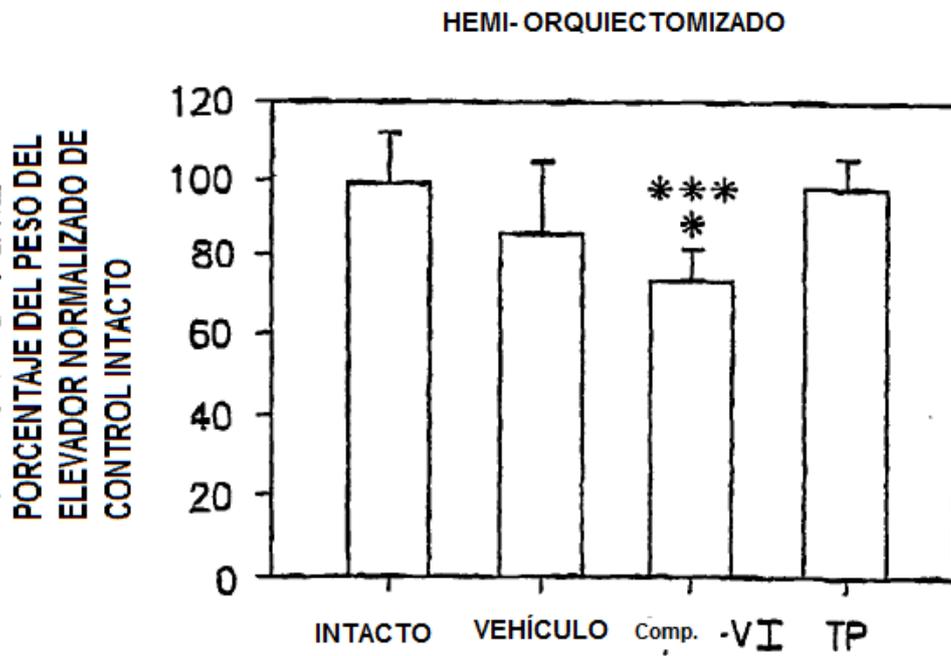


FIG.2D

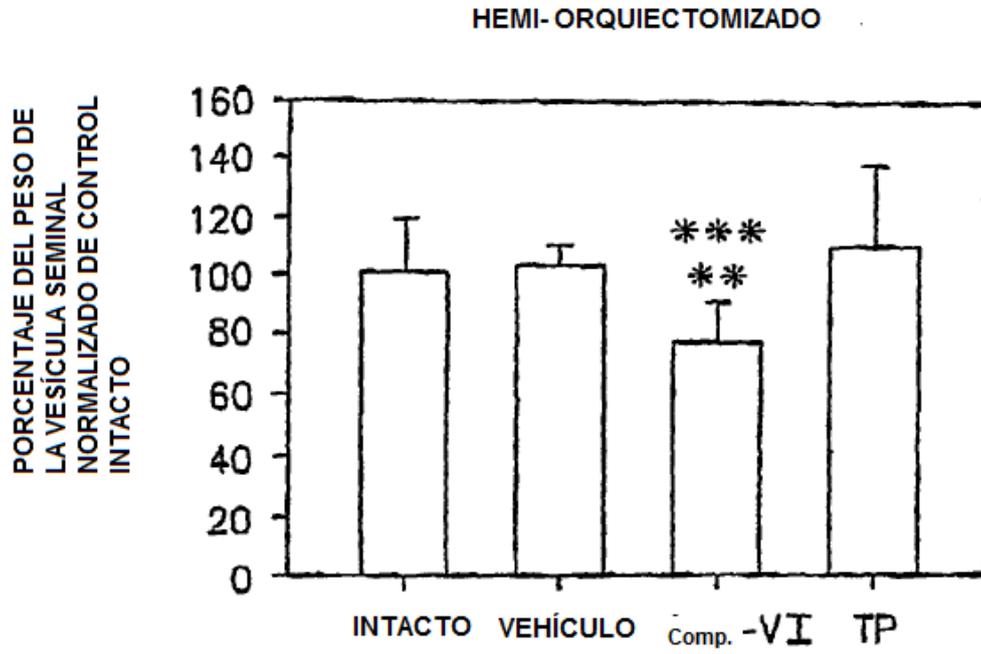


FIG.2E

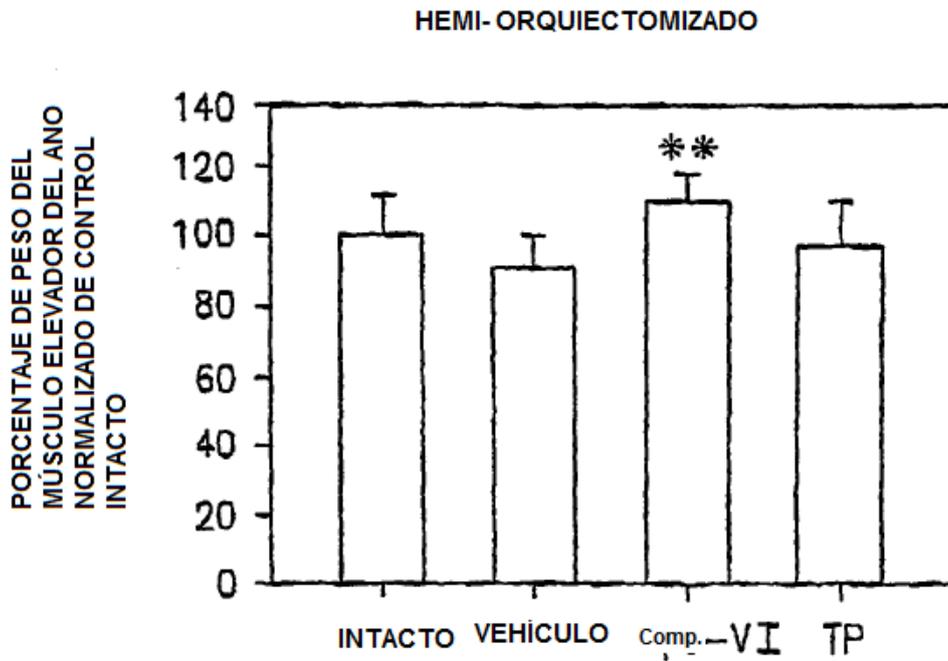


FIG.2F

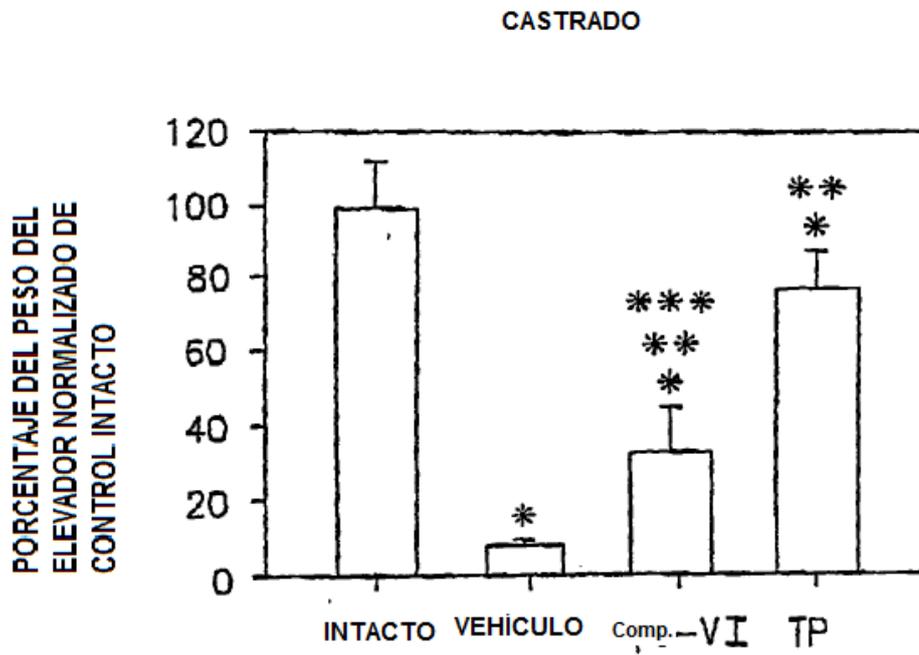


FIG.2G

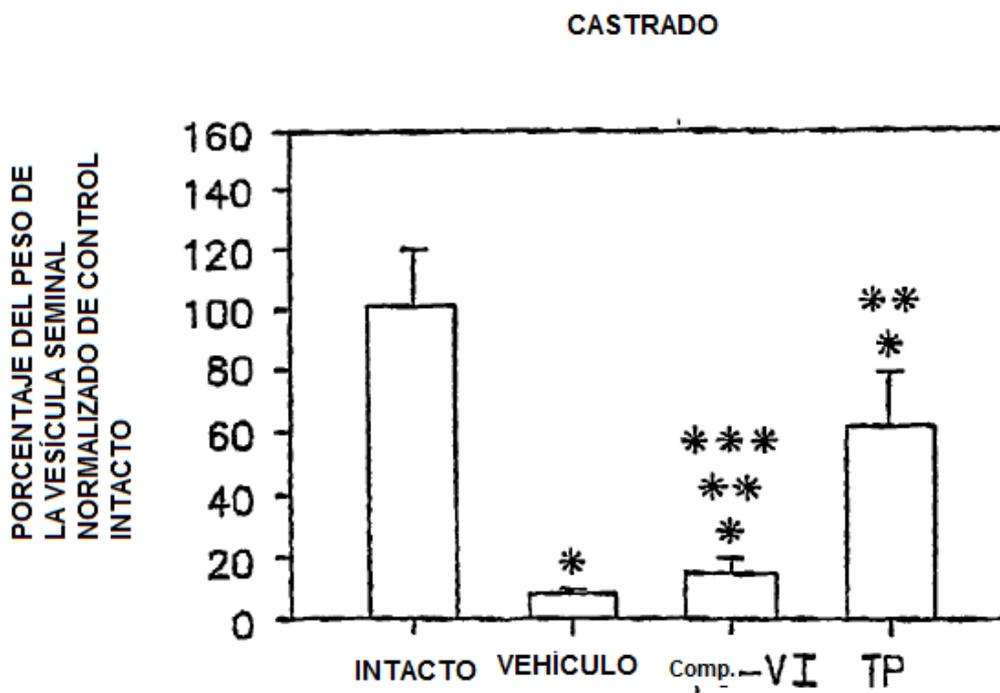


FIG.2H

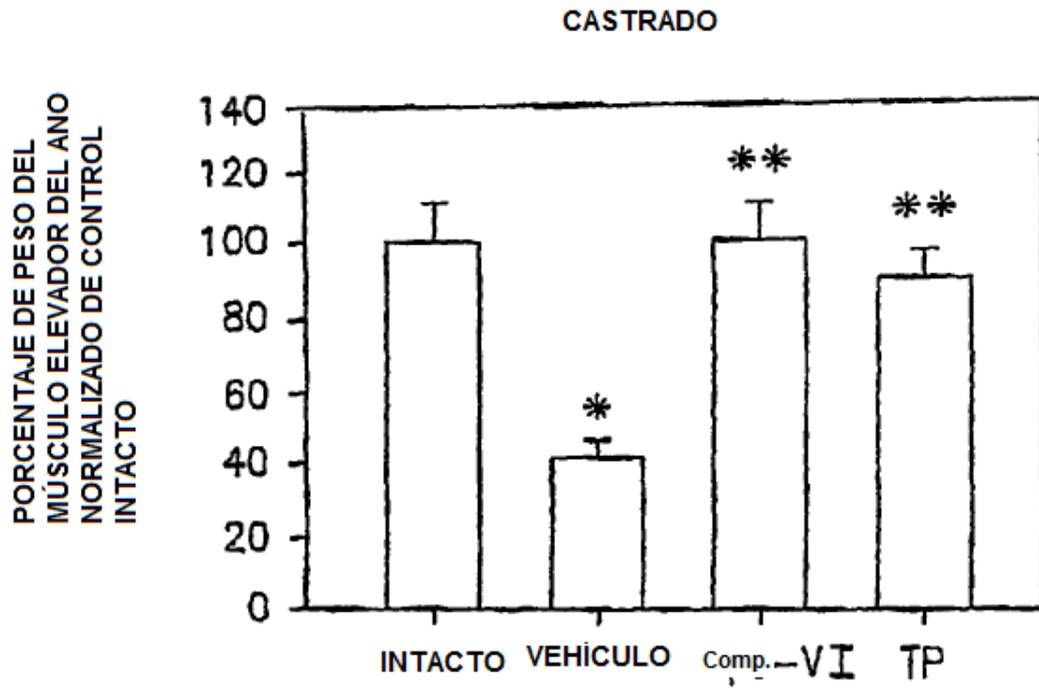


FIG.2I

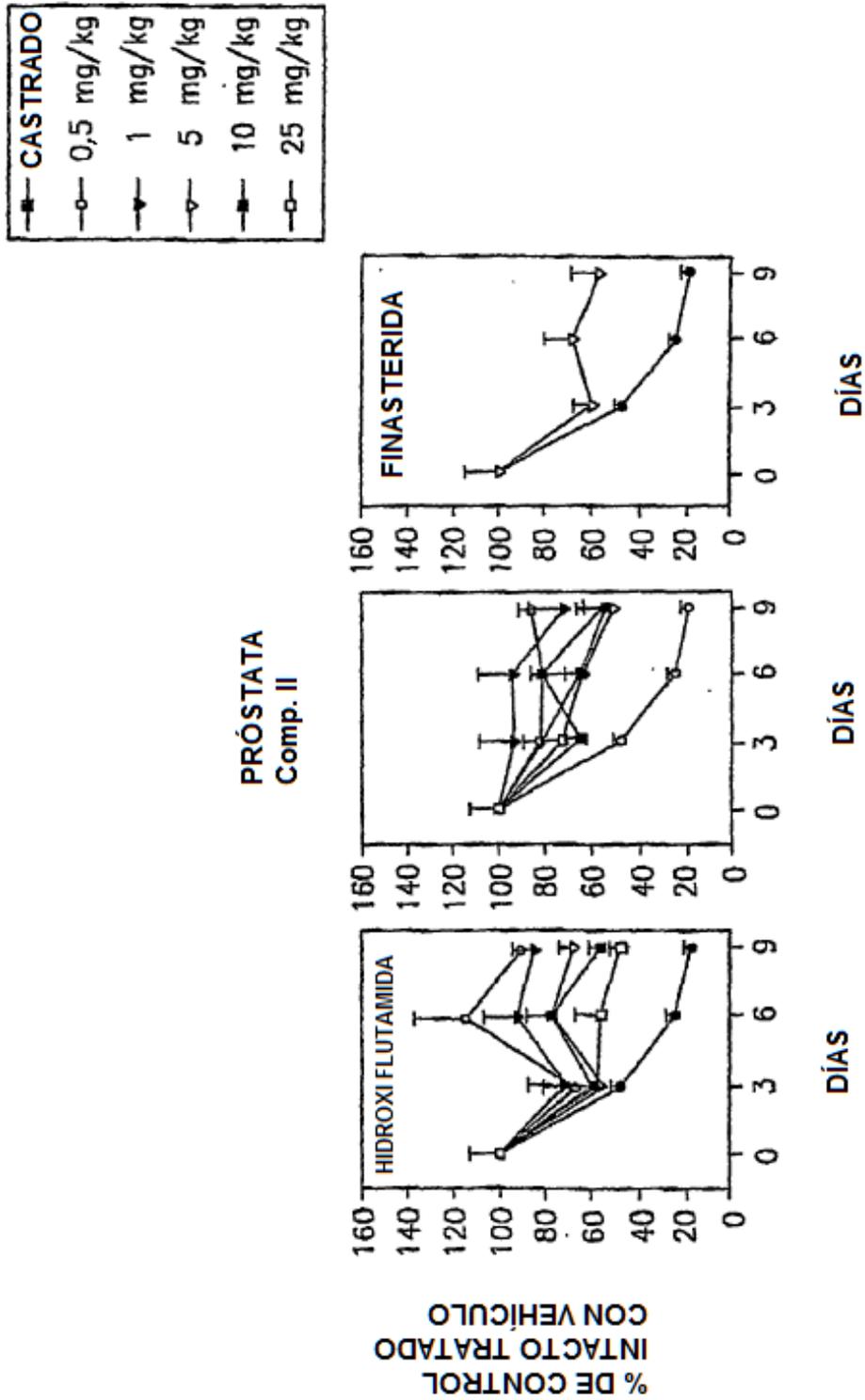
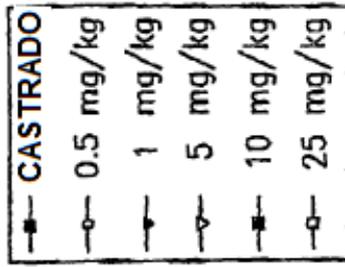


FIG.3



VESICULA SEMINAL  
Comp. II

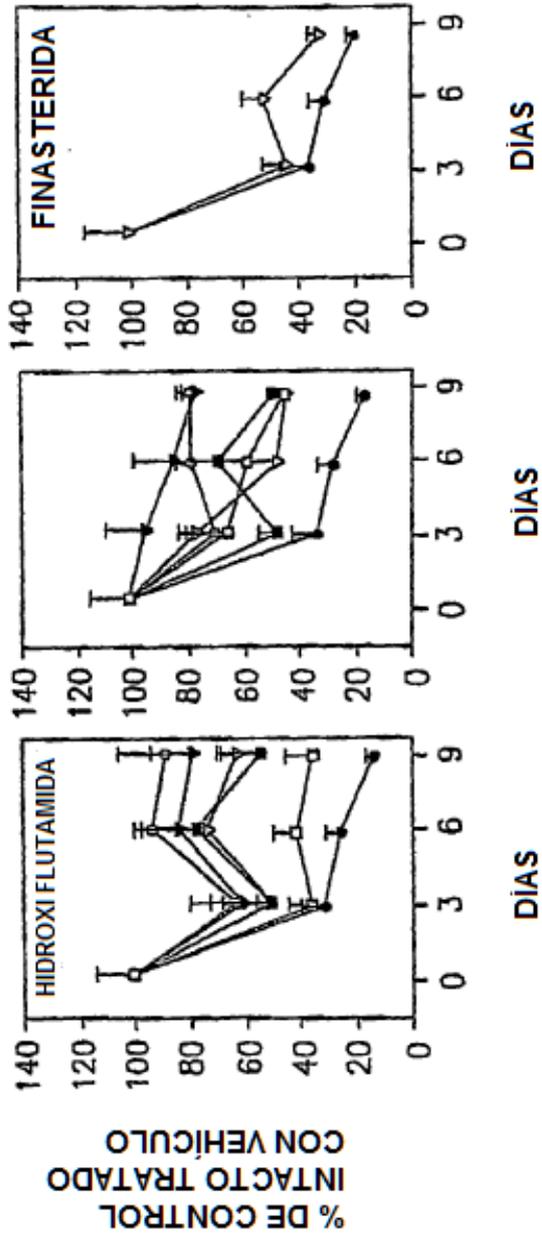


FIG.4

—■—	CASTRADO
—○—	0.5 mg/kg
—▼—	1 mg/kg
—▽—	5 mg/kg
—■—	10 mg/kg
—□—	25 mg/kg

MÚSCULO ELEVADOR DEL ANO  
Comp. II

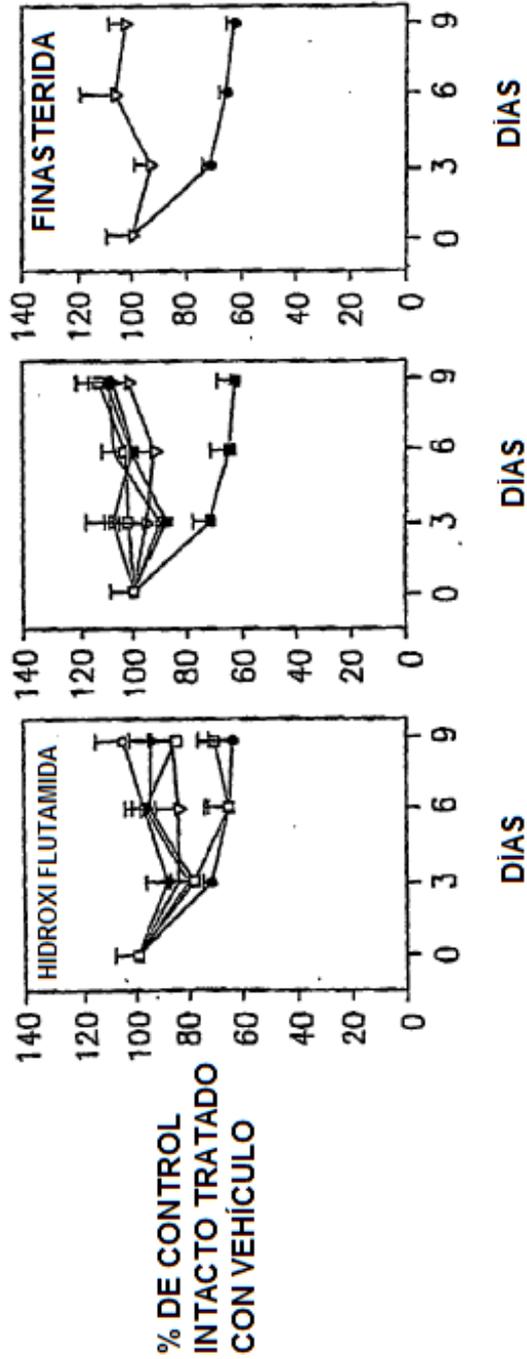
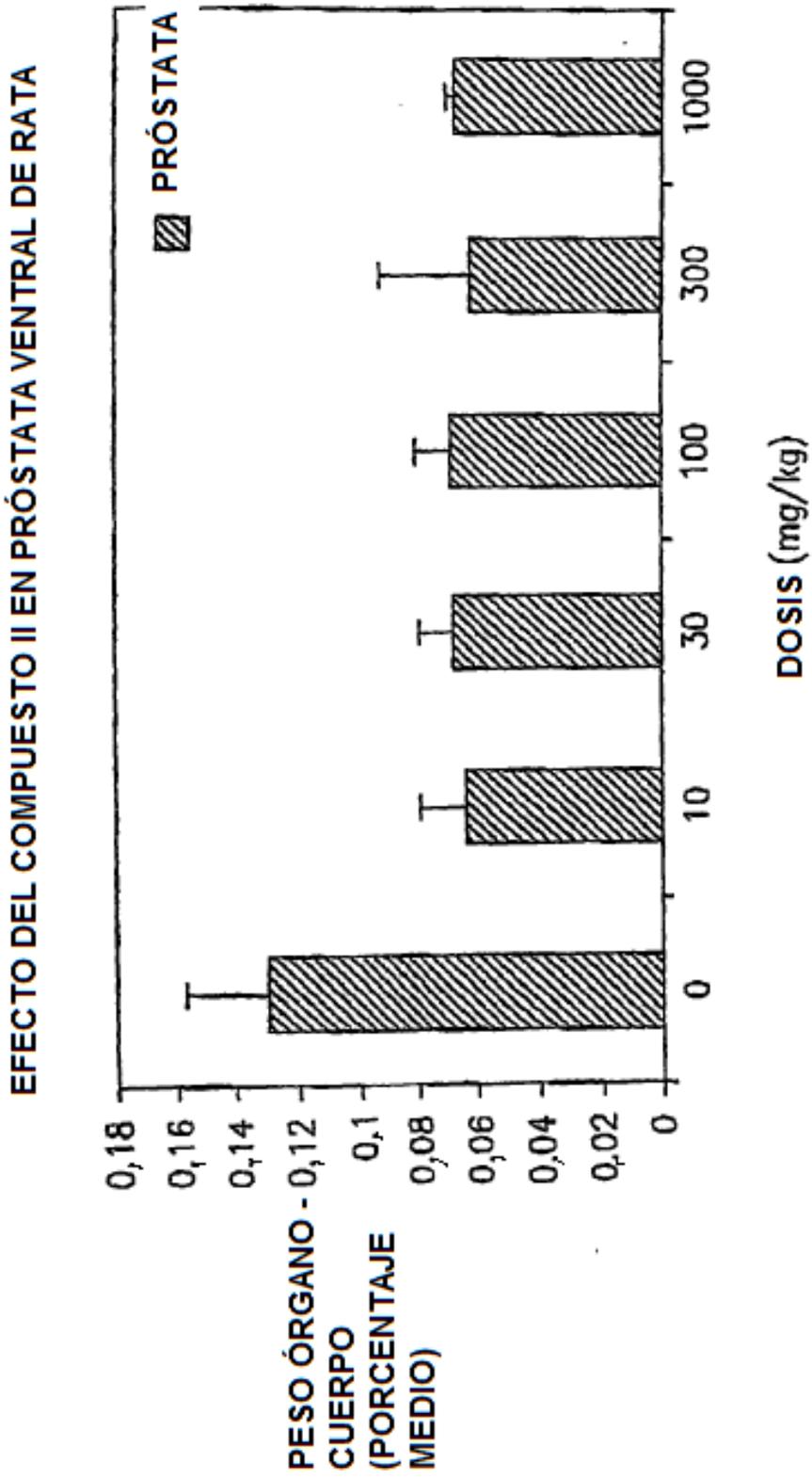


FIG.5



**FIG.6**