

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 929**

51 Int. Cl.:

A61K 31/32 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 5/26 (2006.01)

A61P 5/28 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02802565 .8**

96 Fecha de presentación: **05.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1463497**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2004**

54 Título: **TRATAMIENTO DEL DESGASTE MUSCULAR CON MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS.**

30 Prioridad:
06.12.2001 US 336185 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.01.2012

73 Titular/es:
**GTX, INC.
3 NORTH DUNLAP, VAN FLEET BUILDING, 3RD
FLOOR
MEMPHIS, TN 38163, US**

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

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 372 929 T3

DESCRIPCIÓN

Tratamiento del desgaste muscular con moduladores selectivos del receptor de andrógenos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de trastornos de desgaste muscular, más particularmente el tratamiento del desgaste muscular en un sujeto que padece un trastorno de desgaste muscular, por administración al sujeto de un compuesto de modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) o su sal farmacéutica aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido.

Antecedentes de la invención

- 10 El desgaste muscular se refiere a la pérdida progresiva de masa muscular y/o al debilitamiento progresivo y a la degeneración de los músculos, incluyendo los músculos esqueléticos o voluntarios, que controlan el movimiento, los músculos cardíacos, que controlan el corazón (cardiomiopatías) y músculos lisos. El desgaste muscular crónico es una afección crónica (es decir, que persiste durante un período de tiempo prolongado) caracterizada por una pérdida progresiva de masa muscular, debilitamiento y degeneración del músculo.

- 15 La pérdida de masa muscular que se produce durante el desgaste muscular puede caracterizarse por una degradación de proteína muscular por el catabolismo. El catabolismo proteico se produce debido a una tasa de degradación de proteína inusualmente elevada, una tasa de síntesis de proteína inusualmente reducida o una combinación de ambas. El catabolismo de proteína muscular, ya esté causado por un alto grado de degradación de proteína o un bajo grado de síntesis de proteína, conduce a una disminución en la masa muscular y a desgaste muscular.

- 20 El desgaste muscular está asociado con patologías, enfermedades, dolencias o afecciones crónicas, neurológicas, genéticas o infecciosas. Éstas incluyen distrofias musculares tales como distrofia muscular de Duchenne y distrofia miotónica; atrofias musculares tales como atrofia muscular post-polio (AMPP); caquexias tales como caquexia cardíaca, caquexia por sida y caquexia por cáncer, malnutrición, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, insuficiencia renal en fase terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, infección por VIH, SIDA y cardiomiopatía.

- 25 Además, otras circunstancias y afecciones están relacionadas con y pueden causar desgaste muscular. Éstas incluyen dolor crónico de la parte inferior de la espalda, edad avanzada, lesión del sistema nervioso central (SNC), lesión nerviosa periférica, lesión de la médula espinal, lesión química, daños en el sistema nervioso central (SNC), daños en los nervios periféricos, daños en la médula espinal, daños químicos, quemaduras, desacondicionamiento por desuso que se produce cuando se inmoviliza un miembro, hospitalización a largo plazo debida a una dolencia o lesión y alcoholismo.

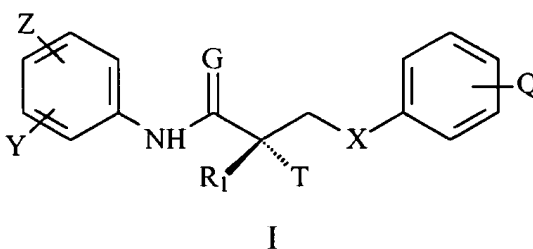
- 30 La ruta de señalización del receptor de andrógenos (AR) intacto es crucial para un desarrollo apropiado de los músculos esqueléticos. Además, una ruta de señalización de AR intacta aumenta la masa muscular magra, la fuerza muscular y la síntesis de proteína muscular.

- 35 El desgaste muscular, si no se alivia, puede tener consecuencias nefastas para la salud. Por ejemplo, los cambios que se producen durante el desgaste muscular pueden conducir a un estado físico debilitado que es perjudicial para la salud de un individuo, dando como resultado una susceptibilidad aumentada a infracciones y mal estado funcional. Además, el desgaste muscular es un potente predictor de morbilidad y mortalidad en pacientes que padecen caquexia y SIDA. Se necesitan urgentemente estrategias innovadoras tanto a nivel de la ciencia básica como a nivel
- 40 clínico para prevenir y tratar el desgaste muscular, en particular el desgaste muscular crónico.

El documento WO 98/53826A (University of Tennessee Research Corp.) desvela diversos compuestos que tienen actividad de receptor de andrógenos y su uso en un procedimiento de terapia hormonal para efectuar un cambio en una afección dependiente de andrógenos, tal como sarcopenia y la supresión de la espermatogénesis.

Sumario de la invención

- 45 La presente invención proporciona un compuesto representado por una estructura de fórmula I:



en la que

G es O o S;

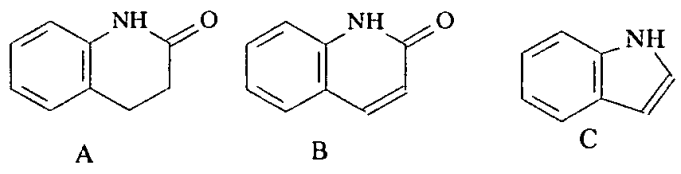
X es O;

T es OH, OR, -NHCOCH₃ o NHCOR

Z es NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR o CONHR;

Y es CF₃, F, I, Br, Cl, CN, C(R)₃ o Sn(R)₃;

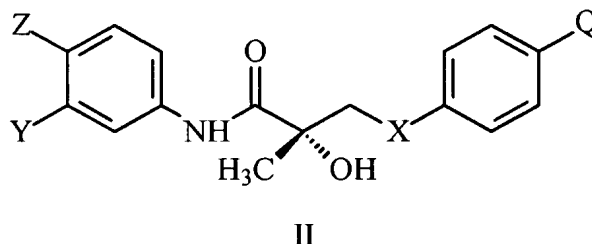
Q es alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCF₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que se une es un sistema de anillo condensado representado por la estructura A, B o C:



R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, fenilo, halógeno, alqueno, OH o un grupo aromático que tiene al menos un grupo aromático carbocíclico o un grupo aromático heterocíclico; y R₁ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ o CF₂CF₃;

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o *N*-óxido del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno de desgaste muscular causado por distrofia muscular, una atrofia muscular, atrofia muscular espinobulbar ligada a X (AMEB), una caquexia, enfermedad renal o insuficiencia renal en fase terminal.

En una realización, el compuesto es de fórmula II:



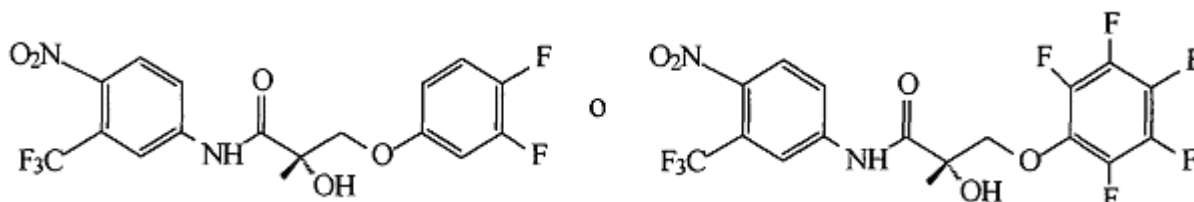
- 20 en la X, Y, Z y Q son como se han definido anteriormente y G es O, T es OH y R₁ es CH₃.

En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula I o II en el que Y es CF₃. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula I o II, en el que Z es NO₂. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula I o II en el que Z es CN. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula II, en el que Q es halógeno, es decir, F, Cl, Br o I. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula I o II en el que Q es NHCOCH₃.

En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula I o II en el que Q es CN.

En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula II en el que X es O, Z es NO₂, Y es CF₃ y Q es halógeno. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en el que X es O, Z es NO₂, Y es CF₃ y Q es NHCOCH₃. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula II en el que X es O, Z es CN, Y es CF₃ y Q es halógeno. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula II en el que X es O, Z es CN, Y es CF₃ y Q es NHCOCH₃.

También se proporciona un compuesto representado por una estructura de fórmula:



para su uso de acuerdo con las reivindicaciones.

En una realización, la administración comprende administrar una composición farmacéutica que comprende el compuesto y un vehículo farmacéutico aceptable.

Las referencias en el presente documento a un compuesto SARM se entenderá que significan un compuesto para su uso en el tratamiento de un trastorno de desgaste muscular de acuerdo con las reivindicaciones.

5 **Breve descripción de los dibujos**

- Fig. 1:** Efecto de andrógenos sobre la expresión de ARNm de MHC II b de músculo masetero en ratas hembra. A) Transcrito de MHC II b (590 pb) resuelto en un gel de agarosa al 1,2% con ARNm 18S (488 pb) de control interno; B) Análisis de histograma de control (C, sin tratamiento farmacológico), propionato de testosterona (TP) y compuesto V.
- Fig. 2:** Efecto del propionato de testosterona y del Compuesto V sobre la expresión de ARNm de cadena pesada de miosina (MHC) IIb. Se trataron ratas Sprague-Dawley macho intactas con placebo, propionato de testosterona (5 mg/kg/día) o compuesto V (1 mg/kg/día). Histogramas que muestran el efecto del Compuesto V sobre la expresión de ARNm de MHC IIb en músculo masetero (parte superior) y músculo gastrocnemio (parte inferior).
- Fig. 3:** Actividad androgénica y anabólica de los Compuestos V y VI en ratas. Ratas macho con función testicular normal (sin manipulación quirúrgica) se dejaron sin tratar (Intactas), se trataron con compuesto V (0,5 mg/día), compuesto VI (0,5 mg/día) o propionato de testosterona (TP, 0,5 mg/día) y se determinó el peso de los tejidos sensibles a andrógenos (próstata - Fig 3A, vesículas seminales - Fig 3B y músculo elevador del ano - Fig 3C).
- Fig. 4:** Actividad androgénica y anabólica de los Compuestos V y VI en ratas. Ratas macho recibieron una orquiectomía unilateral (Hemi-orquiectomizadas) y se dejaron sin tratar (Intactas), se trataron con vehículos solamente (PEG 300), Compuesto V (0,5 mg/día), Compuesto VI (0,5 mg/día) o propionato de testosterona (TP, 0,5 mg/día) y se determinó el peso de los tejidos sensibles a andrógenos (próstata - Fig 4A, vesículas seminales - Fig 4B y músculo elevador del ano - Fig 4C).
- Fig. 5:** Actividad androgénica y anabólica de los Compuestos V y VI en ratas. Ratas macho recibieron una orquiectomía bilateral (Castradas) y se dejaron sin tratar (Intactas), se trataron con vehículo solamente (PEG 300), Compuesto V (0,5 mg/día), Compuesto VI (0,5 mg/día) o propionato de testosterona (TP, 0,5 mg/día) y se determinó el peso de los tejidos sensibles a andrógenos (próstata - Fig 5A, vesículas seminales - Fig 5B y músculo elevador del ano - Fig 5C).
- Fig. 6:** Curvas de respuesta a la dosis. Se dejaron ratas sin tratar o se trataron con 0,1, 0,3, 0,5, 0,75 y 1,0 mg/día de Compuesto V, Compuesto VI o propionato de testosterona (TP) y se determinó el peso de los tejidos sensibles a andrógenos (próstata - Fig 6A, vesículas seminales - Fig 6B y músculo elevador del ano - Fig 6C). Los resultados se representan como porcentaje del control intacto.
- Fig. 7:** Curvas de respuesta a la dosis de los Compuestos VI-IX en ratas. Las ratas se dejaron sin tratar o se trataron con 0,1, 0,3, 0,5, 0,75 y 1 mg/día de Compuesto VI (A), Compuesto VII (B), Compuesto VIII (C) o Compuesto IX (D) y se determinaron los pesos de los tejidos sensibles a andrógenos (próstata y vesículas seminales) y del músculo elevador del ano.
- Fig. 8:** Curvas de respuesta a la dosis del Compuesto X en ratas. Ratas castradas se dejaron sin tratar (control) o se trataron con 0,1, 0,25, 0,5, 0,75 y 1 mg/día de Compuesto X y se determinaron los pesos de los tejidos sensibles a andrógenos (próstata y vesículas seminales) y músculo elevador del ano. Las intactas representan ratas macho con función testicular normal (sin manipulación quirúrgica).
- Fig. 9:** Actividad androgénica y anabólica de los Compuestos XI y XII en ratas. Ratas macho recibieron una orquiectomía bilateral (Castrados) y se dejaron sin tratar (Control Castrado) o se trataron con 1 mg/día de Compuesto XI o compuesto XII, y se determinaron los pesos de los tejidos sensibles a andrógenos (próstata y vesículas seminales) y del músculo elevador del ano. Las intactas representan ratas macho con función testicular normal (sin manipulación quirúrgica).

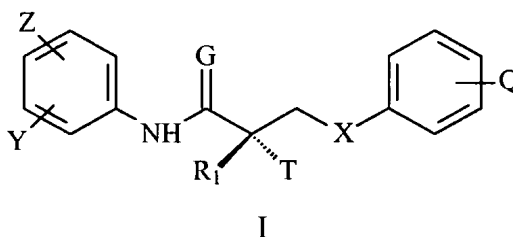
Descripción detallada de la invención

Moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM)

- El presente compuesto es un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM), que es una clase de agentes que se dirigen al receptor de andrógenos (ARTA), que demuestra la actividad androgénica y anabólica de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos. Estos nuevos agentes son, en general y fuera del alcance de las presentes reivindicaciones, útiles en machos para el tratamiento de una diversidad de afecciones relacionadas con hormonas tales como disfunción sexual, libido sexual disminuida, disfunción eréctil, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones de la cognición y del ánimo, depresión, anemia, pérdida capilar, obesidad,

hiperplasia prostática benigna y/o cáncer de próstata. Además, los SARM son, en general y fuera del alcance de las presentes reivindicaciones, útiles para terapia de reemplazo oral con testosterona y formación de imágenes de cáncer de próstata. Además, los SARM son, en general y fuera del alcance de las presentes reivindicaciones, útiles en hembras para el tratamiento de una diversidad de afecciones relacionadas con hormonas incluyendo tales como disfunción sexual, libido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones de la cognición y del ánimo, depresión, anemia, pérdida capilar, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de ovario.

El SARM de la presente invención se define como un compuesto representado por una estructura de fórmula I:



en la que

G es O o S;

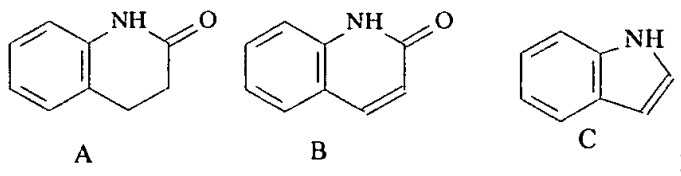
X es O;

T es OH, OR, -NHC(=O)CH₃ o NHC(=O)R

Z es NO₂, CN, COOH, COR, NHC(=O)R o CONHR;

Y es CF₃, F, I, Br, Cl, CN, C(R)₃ o Sn(R)₃;

Q es alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHC(=O)CH₃, NHC(=O)CF₃, NHC(=O)R, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que se une es un sistema de anillo condensado representado por la estructura A, B o C:



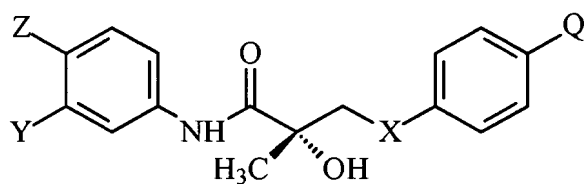
R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, fenilo, halógeno, alqueniilo, OH o un grupo aromático que tiene al menos un grupo aromático carbocíclico o un grupo aromático heterocíclico; y R₁ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ o CF₂CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno de desgaste muscular causado por distrofia muscular, una atrofia muscular, atrofia muscular espinobulbar ligada a X (AMEB), una caquexia, enfermedad renal o insuficiencia renal en fase terminal.

En una realización, el SARM es una sal farmacéutica aceptable del compuesto de fórmula I. En otra realización, el SARM es un producto farmacéutico del compuesto de fórmula I. En otra realización, el SARM es un hidrato del compuesto de fórmula I. En otra realización, el SARM es un N-óxido del compuesto de fórmula I.

En una realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en el que G es O. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en el que Z es NO₂. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en el que Z es CN. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en el que Y es CF₃. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en el que Q es NHC(=O)CH₃. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en el que Q es F. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en el que T es OH. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en el que R₁ es CH₃.

En otra realización, el SARM es un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z, Y, X y Q son como se define en la reivindicación 1 y G es O, T es OH y R₁ es CH₃, estando dicho compuesto representado por una estructura de fórmula II:



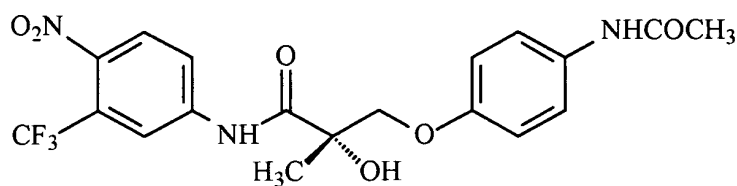
II

En una realización, el SARM es una sal farmacéutica aceptable del compuesto de fórmula II. En otra realización, el SARM es un producto farmacéutico del compuesto de fórmula II. En otra realización, el SARM es un hidrato del compuesto de fórmula II. En otra realización, el SARM es un N-óxido del compuesto de fórmula II.

- 5 En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en el que Z es NO₂. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en el que Z es CN. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en el que Y es CF₃. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en el que Q es NHCOCH₃. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en el que Q es F. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en el que Q es halógeno, es decir, F, Cl, Br o I.

- 10 En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en el que X es O, Z es NO₂, Y es CF₃ y Q es halógeno. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en el que X es O, Z es NO₂, Y es CF₃ y Q es NHCOCH₃. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en el que X es O, Z es CN, Y es CF₃ y Q es halógeno. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en el que X es O, Z es CN, Y es CF₃ y Q es NHCOCH₃.

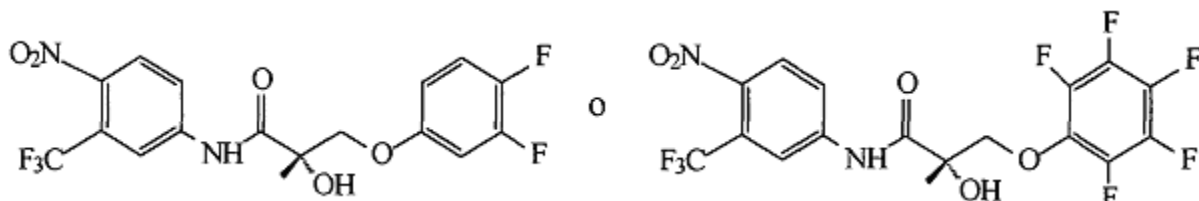
Como se ha indicado anteriormente, en una realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula V:



V

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

En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula:



- 25 o su sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido.

El sustituyente R en los compuestos SARM de la presente invención se define en el presente documento como un alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arilo, fenilo, halógeno, alquenilo u OH.

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

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

Un grupo "arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene al menos un grupo aromático carbocíclico o grupo aromático heterocíclico, que puede no estar sustituido o estar sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi carbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo o tio o tialquililo. Son ejemplos no limitantes de anillos de arilo 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 experto en la materia entiende que cuando T en los compuestos de la presente invención es OR, R no es OH. Un grupo halo se refiere a F, Cl, Br o I.

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

Como se contempla en el presente documento, la presente invención se refiere a un compuesto SARM o a su sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido, para su uso en el tratamiento/prevenición de trastornos de desgaste muscular como se define en las reivindicaciones. En una realización, esto puede ser por administración de una sal farmacéutica aceptable del SARM. En otra realización, esto puede ser por administración de un producto farmacéutico del SARM. En otra realización, esto puede ser por administración de un hidrato del SARM. En otra realización, esto puede ser por administración de un N-óxido del SARM.

La invención incluye "sales farmacéuticamente aceptables" de compuestos amino-sustituidos con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, ácido cítrico y ácido clorhídrico. La invención también incluye N-óxidos de los sustituyentes amino de los compuestos descritos en el presente documento. También pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos fenólicos por tratamiento con bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxido sódico. Además, pueden prepararse ésteres de los compuestos fenólicos con ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, ésteres de ácido acético y ácido benzoico.

La invención incluye además productos farmacéuticos de los compuestos SARM. La expresión "producto farmacéutico" significa una composición adecuada para uso farmacéutico (composición farmacéutica), como se define en el presente documento.

Actividad biológica de compuestos moduladores selectivos de andrógenos

Como se contempla en el presente documento, los compuestos SARM de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos de desgaste muscular, como se definen en el presente documento. Una ruta de señalización del receptor de andrógenos (AR) intacta es crucial para un desarrollo apropiado de los músculos esqueléticos. Además, una ruta de señalización de AR intacta aumenta la masa muscular magra, la fuerza muscular y la síntesis de proteína muscular.

Un músculo es un tejido del cuerpo que funciona principalmente como fuente de energía. Hay tres tipos de músculos en el cuerpo: a) músculo esquelético - el músculo responsable del movimiento de las extremidades y de las áreas externas de los cuerpos; b) músculo cardíaco - el músculo del corazón; y c) músculo liso - el músculo que está en las paredes de las arterias y del intestino.

Una afección o trastorno de desgaste se define en el presente documento como una afección o trastorno que está caracterizado, al menos en parte, por una pérdida progresiva anormal de masa corporal, orgánica o tisular. Una afección de desgaste puede producirse, en general, como resultado de una patología tal como, por ejemplo, cáncer, o puede deberse a un estado fisiológico o metabólico, tal como el desacondicionamiento por desuso que puede producirse, por ejemplo, debido a un reposo en cama prolongado o cuando se inmoviliza un miembro, tal como en una escayola. Una afección de desgaste también puede estar asociada con la edad. La pérdida de masa corporal que se produce durante una afección de desgaste puede caracterizarse por una pérdida de peso corporal total o una pérdida de peso orgánico tal como una pérdida de masa ósea o muscular debida a una disminución en la proteína tisular.

Las expresiones "desgaste de músculo" o "desgaste muscular", usadas indistintamente en el presente documento, se refieren a la pérdida progresiva de masa muscular y/o al debilitamiento progresivo y a la degeneración de los músculos, incluyendo los músculos esqueléticos o voluntarios que controlan el movimiento, los músculos cardíacos que controlan el corazón y los músculos lisos. En una realización, la afección o trastorno de desgaste muscular es una afección o trastorno de desgaste muscular crónico. El "desgaste muscular crónico" se define en el presente

documento como la pérdida progresiva crónica (es decir, que persiste a lo largo de un periodo de tiempo prolongado) de masa muscular y/o al debilitamiento y degeneración progresiva crónica del músculo.

La pérdida de masa muscular que se produce durante el desgaste muscular puede caracterizarse por una degradación o descomposición de proteína muscular por el catabolismo de la proteína muscular. El catabolismo proteico se produce debido a una tasa inusualmente elevada de degradación de proteína, una tasa inusualmente reducida de síntesis de proteína o una combinación de ambas. El catabolismo o reducción de proteínas, ya esté causado por un alto grado de degradación de proteína o un bajo grado de síntesis de proteína, conduce a una disminución en la masa muscular y a desgaste muscular. El término "catabolismo" tiene su significado comúnmente conocido en la técnica, específicamente una forma de quemar energía del metabolismo.

El desgaste muscular puede producirse como resultado de una patología, enfermedad, afección o trastorno. La patología, dolencia, enfermedad o afección puede ser crónica. La patología, dolencia, enfermedad o afección puede ser genética. Como se describe en el presente documento, las patologías, enfermedades, afecciones o trastornos para las que se administran los compuestos y composiciones de la presente invención son las que producen directa o indirectamente un desgaste (es decir, pérdida) de masa muscular, es decir un trastorno de desgaste muscular, como se define en las reivindicaciones.

Éstas son distrofias musculares; atrofia muscular; AMEB; caquexias, enfermedad renal e insuficiencia renal en fase terminal.

Las distrofias musculares son enfermedades genéticas caracterizadas por un debilitamiento y una degeneración progresiva de los músculos esqueléticos o voluntarios que controlan el movimiento. Los músculos del corazón y algunos otros músculos involuntarios también se ven afectados en algunas formas de distrofia muscular. Las formas principales de distrofia muscular son: distrofia muscular de Duchenne, distrofia miotónica, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de la cintura y extremidades, distrofia muscular fascioescapulohumeral, distrofia muscular congénita, distrofia muscular oculofaríngea, distrofia muscular distal y distrofia muscular de Emery-Dreifuss.

La distrofia muscular puede afectar a personas de todas las edades. Aunque algunas formas se ponen de manifiesto por primera vez en la lactancia o la niñez, otras pueden no aparecer hasta la mediana edad o más tarde. La distrofia muscular de Duchenne es la clase más común de distrofia muscular que afecta a niños. La distrofia miotónica es la más común de estas enfermedades en adultos.

La atrofia muscular se caracteriza por eliminación por desgaste o disminución de músculo y una disminución en la masa muscular. Por ejemplo, la atrofia muscular post-polio es un desgaste muscular que se produce como parte del síndrome post- polio (SPP). La atrofia incluye debilidad, fatiga muscular y dolor.

Otro tipo de atrofia muscular es la atrofia muscular espinobulbar ligada a X (AMEB - también conocida como enfermedad de Kennedy). Esta enfermedad surge de un defecto en el gen del receptor de andrógenos en el cromosoma X que afecta sólo a machos y su inicio es en la edad adulta. Debido a que la causa patológica primaria es una mutación del receptor de andrógenos, el reemplazo con andrógenos no es una estrategia terapéutica actual. Hay algunos estudios de investigación en los que se está administrando propionato de testosterona exógeno para reforzar los niveles de andrógenos con la esperanza de superar la insensibilidad a andrógenos y quizá proporcionar un efecto anabólico. Aun así, el uso de niveles suprafisiológicos de testosterona para complementación tendrá limitaciones y otras complicaciones potencialmente graves.

La caquexia es una debilidad y pérdida de peso causada por una enfermedad o como efecto secundario de una dolencia. La caquexia cardiaca, es decir, un desgaste de proteína muscular del músculo tanto cardiaco como esquelético, es una característica de la insuficiencia cardiaca congestiva. La caquexia por cáncer es un síndrome que se produce en pacientes con tumores sólidos y tumores malignos hematológicos, y se manifiesta por pérdida de peso con reducción masiva tanto de tejido adiposo como de masa muscular magra. La caquexia por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una miopatía y/o debilidad/desgaste muscular asociado al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que es una manifestación clínica relativamente común del SIDA. Los individuos con miopatía o debilidad o desgaste muscular asociado a VIH experimentan típicamente una pérdida de peso significativa, debilidad muscular generalizada o proximal, dolor y atrofia muscular.

Como se contempla en el presente documento, la presente invención proporciona una clase de compuestos que son compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM). Estos compuestos, que son útiles en la prevención y tratamiento de trastornos de desgaste muscular como se definen en las reivindicaciones, se clasifican como agonistas del receptor de andrógenos (agonistas de AR), agonistas parciales o antagonistas del receptor de andrógenos (antagonistas de AR).

Un agonista de receptor es una sustancia que se une a receptores y los activa. Un agonista parcial de receptor es una sustancia que se une al receptor y los activa parcialmente. Un antagonista de receptor es una sustancia que se une a receptores y los inactiva. Como se demuestra en el presente documento, los compuestos SARM de la presente invención tienen un efecto selectivo de tejido, en el que un agente puede ser un agonista, agonista parcial y/o antagonista, dependiendo del tejido. Por ejemplo, el compuesto SARM puede estimular el tejido muscular y al

mismo tiempo inhibir el tejido prostático. En una realización, los SARM que son útiles en el tratamiento y la prevención de trastornos de desgaste muscular como se definen en las reivindicaciones son agonistas de AR y, por lo tanto, son útiles en la unión a y la activación del AR. En otra realización, los SARM son antagonistas de AR y, por lo tanto, son útiles en la unión a e inactivación del AR. El experto en la materia conoce bien ensayos para determinar si los compuestos de la presente invención son agonistas o antagonistas de AR. Por ejemplo, la actividad agonista de AR puede determinarse por control de la capacidad de los compuestos SARM para mantener y/o estimular el crecimiento de tejido que contiene AR tal como próstata y vesícula seminales, según se mide por el peso. La actividad antagonista de AR puede determinarse por control de la capacidad de los compuestos SARM para inhibir el crecimiento de tejido que contiene AR.

En otra realización más, los compuestos SARM de la presente invención pueden clasificarse como agonistas/antagonistas parciales de AR. Los SARM son agonistas de AR en algunos tejidos, para causar una transcripción aumentada de genes sensibles a AR (por ejemplo, efecto anabólico muscular). En otros tejidos, estos compuestos sirven como inhibidores competitivos de testosterona/DHT en el AR para evitar efectos agonistas de los andrógenos nativos.

Los compuestos SARM de la presente invención se unen de forma reversible o irreversible al receptor de andrógenos. Los compuestos SARM pueden unirse de forma reversible al receptor de andrógenos. Los compuestos SARM pueden unirse de forma irreversible al receptor de andrógenos. Los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo funcional (marcador de afinidad) que permita la alquilación del receptor de andrógenos (es decir, formación de un enlace covalente). Por lo tanto, en este caso, los compuestos se unen de forma irreversible al receptor y, por consiguiente, no pueden desplazarse por un esteroide, tal como los ligandos endógenos DHT y testosterona.

La presente invención proporciona compuestos seguros y eficaces para su uso en procedimientos para tratar a un sujeto que padece un trastorno de desgaste muscular como se define en las reivindicaciones. 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. En otra realización, el sujeto es un sujeto femenino.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno de desgaste muscular como se define en las reivindicaciones por administración de una composición farmacéutica que comprende el compuesto y un vehículo farmacéutico aceptable.

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

Las composiciones farmacéuticas que contienen el agente SARM pueden administrarse a un sujeto por cualquier procedimiento conocido por un experto en la materia, tal como por vía parenteral, paracanceral, transmucosa, transdérmica, intramuscular, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular, intracraneal, intravaginal o intratumoral.

En una realización, las composiciones farmacéuticas se administran por vía oral, y por lo tanto se formulan en una forma adecuada para administración oral, es decir, como una preparación sólida o líquida. Las formulaciones orales sólidas adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, microgránulos. Las formulaciones orales líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites. En una realización de la presente invención, los compuestos SARM se formulan en una cápsula. De acuerdo con esta realización, las composiciones de la presente invención comprenden, además del compuesto activo SARM y del 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. En una realización, las composiciones farmacéuticas se administran por vía intravenosa y, por lo tanto, se formulan en una forma adecuada para administración intravenosa. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se administran por vía intraarterial y, por lo tanto, se formulan en una forma adecuada para su administración intraarterial. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se administran por vía intramuscular y, por lo tanto, se formulan en una forma adecuada para su administración intramuscular.

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

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

- 5 El compuesto activo puede administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990); Treated al., en *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, López-Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, págs. 353-365 (1989); López-Berestein, *ibídem*, págs. 317-327; véase en general *ibídem*).

- 10 Como se usa en el presente documento, la expresión “vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables” es bien conocida para los expertos en la materia. 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.

- 15 Los vehículos/diluyentes sólidos incluyen 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, carboximetilcelulosa), una ciclodextrina, un acrilato (por ejemplo, polimetilacrilato), carbonato cálcico, óxido de magnesio, talco o mezclas de los mismos.

- 20 Para 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 alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo solución salina y medios tamponados. Los ejemplos de aceites son los de origen de petróleo, 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.

- 25 Los vehículos parenterales (para inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial o intramuscular) incluyen solución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro sódico, Ringer lactato y aceites no volátiles. Los vehículos intravenosos incluyen agentes de reposición de fluido y nutrientes, agentes de reposición de electrolitos tales como los basados en dextrosa de Ringer. Son ejemplos líquidos estériles tales como aguas y aceites, con o sin la adición de un tensioactivo y otros adyuvantes farmacéuticos aceptables. En general, son vehículos líquidos preferidos agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionadas, y glicoles tales como propilenglicoles o polietilenglicol, particularmente para soluciones inyectables. Los ejemplos de aceites son los de origen de petróleo, 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.

- 30 Además, las composiciones pueden comprender además aglutinantes (por ejemplo, goma arábica, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona), agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, almidón glicolato sódico), tampones (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato) de diversos pH y fuerzas iónicas, aditivos tales como albúmina o gelatina para prevenir la absorción a superficies, detergentes (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), inhibidores de proteasas, tensioactivos (por ejemplo, lauril sulfato sódico), potenciadores de la permeación, agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilenglicerol), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito sódico, hidroxianisol butilado), estabilizantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), agentes de aumento de la viscosidad (por ejemplo, carbómero, dióxido de silicio coloidal, etilcelulosa, goma guar), edulcorantes (por ejemplo, aspartamo, ácido cítrico), conservantes (por ejemplo, Timerosal, alcohol bencílico, parabenos), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, polietilenglicol, lauril sulfato sódico), fluidificantes (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), plastificantes (por ejemplo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulsionantes (por ejemplo, carbómero, hidroxipropilcelulosa, lauril sulfato sódico), revestimientos poliméricos (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas), agentes formadores de películas y de revestimientos (por ejemplo, etilcelulosa, acrilatos, polimetacrilatos) y/o adyuvantes.

- 35 Las composiciones farmacéuticas pueden ser composiciones de liberación controlada, es decir, composiciones en las que el compuesto SARM se libera a lo largo de un periodo de tiempo después de la administración. Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen la formulación en depósitos lipófilos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites).

- 50 La composición puede ser una composición de liberación inmediata, es decir, una composición en la que todo el compuesto SARM se libera inmediatamente después de la administración.

- 55 La composición farmacéutica puede administrarse en un sistema de liberación controlada. Por ejemplo, el agente puede administrarse usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. Puede usarse una bomba (véase, Langer, anteriormente; 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). Además, pueden usarse materiales poliméricos. Además, puede ponerse un sistema de liberación controlada en proximidad al agente terapéutico, es decir, el cerebro, requiriéndose de este modo sólo una fracción

de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, anteriormente, vol. 2, págs. 115-138 (1984). Otros sistemas de liberación controlada se analizan en la revisión por Langer (*Science* 249: 1527-1533 (1990).

5 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 unilaminares o multilaminares, fantasmas eritrocitarios o esferoplastos). Dichas composiciones influirán en el estado físico, solubilidad, estabilidad, velocidad de liberación *in vivo* y velocidad de aclaramiento *in vivo*.

10 También son de utilidad en la invención composiciones particuladas revestidas con polímeros (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas) y el compuesto acoplado a anticuerpos dirigido contra receptores, ligandos o antígenos específicos de tejido, o acoplados a ligandos de receptores específicos de tejido.

15 También son de utilidad en la invención compuestos modificados por la unión covalente de polímeros hidrosolubles tales como polietilenglicol, copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o poliprolina. Se sabe que los compuestos modificados presentan semividas sustancialmente más prolongadas en sangre después de inyección intravenosa de lo que lo hacen los compuestos no modificados correspondientes (Abuchowski y col., 1981; Newmark y col., 1982; y Katre y col., 1987). Dichas modificaciones también pueden aumentar la solubilidad del compuesto en solución acuosa, eliminar la agregación, aumentar la estabilidad física y química del compuesto y reducir enormemente la inmunogenicidad y reactividad del compuesto. Como resultado, la actividad biológica *in vivo* deseada puede conseguirse por la administración de
20 dichos aductos de polímero-compuesto menos frecuentemente o en menores dosis que con el compuesto no modificado.

25 La preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo es bien entendida en la técnica, por ejemplo, por mezcla, granulación o procedimientos de formación de comprimidos. El principio activo terapéutico se mezcla con frecuencia con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el principio activo. Para administración oral, los agentes SARM o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, ésteres, N-óxidos y similares se mezclan con aditivos habituales para este fin, tales como vehículos, estabilizantes o diluyentes inertes, y se convierten por métodos habituales en formas adecuadas de administración, tales como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Para administración parenteral, los agentes SARM o sus derivados fisiológicamente tolerados
30 tales como sales, ésteres, N-óxidos y similares se convierten en una solución, suspensión o emulsión, si se desea con las sustancias habituales y adecuadas para este fin, por ejemplo, solubilizantes u otros.

35 Un componente activo puede formularse en la composición como formas de sal farmacéutica aceptable neutralizadas. Las sales farmacéuticas aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres del polipéptido o molécula de anticuerpo), que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico. Las sales formadas a partir de los grupos carboxilo libres también pueden obtenerse de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o férricos, y bases orgánicas tales como asisopropilamina, trimetilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaína.

40 Para el uso presente, las sales del SARM serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden usarse otras sales en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto de acuerdo con la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.
45

50 Como se define en el presente documento, el término "contactar" significa que el compuesto SARM de la presente invención se introduce en una muestra que contiene la enzima en un tubo de ensayo, matraz, cultivo de tejido, micromatriz, matriz, placa, microplaca, capilar o similar y se incuba a una temperatura y un tiempo suficiente para permitir la unión del SARM a la enzima. Los expertos en la materia conocen procedimientos para poner en contacto las muestras con el SARM u otro componente de unión específico, y pueden seleccionarse dependiendo del tipo de protocolo de ensayo a ejecutar. Los procedimientos de incubación también son convencionales y conocidos por los expertos en la materia.

El término "contactar" puede significar que el compuesto SARM de la presente invención se introduce en un sujeto que recibe tratamiento y se deja que el compuesto SARM entre en contacto con el receptor de andrógenos *in vivo*.

55 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" incluye tratamiento preventivo así como de remisión del trastorno. Como se usan en el presente documento, los términos "reducir", "suprimir" e "inhibir" tienen su significado comúnmente entendido de aliviar o disminuir. Como se usa en el presente documento, el término "progresión" significa aumento en alcance o gravedad, avance, crecimiento o empeoramiento. Como se usa en el presente

documento, el término “recurrencia” significa la vuelta de una enfermedad después de una remisión.

Como se usa en el presente documento, el término “administrar” se refiere a poner a un sujeto en contacto con un compuesto SARM de la presente invención. Como se usa en el presente documento, la administración puede efectuarse *in vitro*, es decir, en un tubo de ensayo, o *in vivo*, es decir, en células o tejidos de organismos vivos, por ejemplo seres humanos. En una realización, la presente invención incluye administrar los compuestos de la presente invención a un sujeto.

En una realización, el compuesto SARM se administra como el único principio activo. Sin embargo, también se incluye la administración de los compuestos SARM en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Estos agentes incluyen: análogos de LHRH, antiandrógenos reversibles, antiestrógenos, moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), fármacos anticancerosos, inhibidores de la 5-alfa reductasa, inhibidores de aromatasa, progestinas, otros moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM), testosterona, esteroides anabólicos, hormonas del crecimiento o agentes que actúan a través de otros receptores nucleares de hormonas.

Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el SARM puede estar en combinación con uno cualquiera de los siguientes: un análogo de LHRH; un antiandrógeno reversible; un antiestrógeno; un SERM; un fármaco anticanceroso; un inhibidor de la 5-alfa reductasa; un inhibidor de aromatasa; una progestina; otro SARM; testosterona; un esteroide anabólico; una hormona del crecimiento; un agente que actúe a través de otros receptores nucleares de hormonas.

Se contemplan por la presente invención diversas realizaciones de intervalos de dosificación. La dosificación puede estar en el intervalo de 0,1-80 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 0,1-50 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 0,1-20 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 0,1-10 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 0,1-5 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 0,5-5 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 0,5-50 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 5-80 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 35-65 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 35-65 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 20-60 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 40-60 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 45-60 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 40-60 mg/día. En otra realización, la dosificación está en un intervalo de 60-120 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 120-240 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 40-60 mg/día. En otra realización, la dosificación está en un intervalo de 240-400 mg/día. En otra realización, la dosificación está en un intervalo de 45-60 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 15-25 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 5-10 mg/día. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 55-65 mg/día. En una realización, la dosificación es de 20 mg/día. En otra realización, la dosificación es de 40 mg/día. En otra realización, la dosificación es de 60 mg/día.

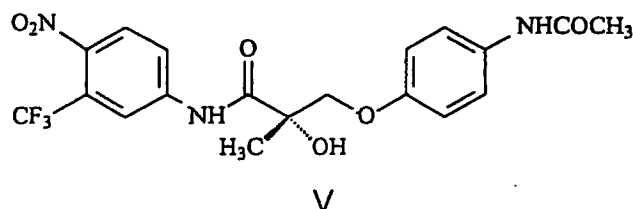
Los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar más completamente ciertas realizaciones de la invención.

Sección de detalles experimentales

Ejemplo 1

Efecto de moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) y testosterona sobre músculos esqueléticos en ratas hembra intactas

El Compuesto V (N-[4-nitro-3-trifluorometil]fenil]-(2S)-3-[4-(acetilamino)fenoxi]-2-hidroxi-2-metilpropanamida), es un modulador selectivo del receptor de andrógenos representado por la fórmula:



El Compuesto V es un ligando para AR con potente afinidad de unión, presenta efectos androgénicos y anabólicos selectivos de tejido y está biodisponible por vía oral. El Compuesto V es un agente anabólico potente que mantiene la masa del elevador del ano en ratas macho castradas.

La cadena pesada de miosina (MHC) es la proteína predominante en el músculo esquelético codificada por una familia de múltiples genes expresados de una forma específica de tejido y regulada por el desarrollo [Adams G. R., Zeng S. A., Baldwin K. M. Am. J. Physiol. 276: R954-R961, 1999]. Para demostrar adicionalmente la importancia del Compuesto V en músculo, se han demostrado los efectos de este agente anabólico no esteroideo directamente en el

músculo esquelético por control de la expresión de subtipos de MHC usando RT-PCR. En estado estacionario, la expresión de ARNm habitualmente es paralela al patrón de expresión de proteína MHC. Debido a que la transcripción de ARNm de MHC se produce por adelantado a la traducción de proteína MHC, y a la sensibilidad aumentada de la RT-PCR en comparación con la transferencia de western, pueden detectarse cambios rápidos en la expresión de ARNm y usarse para analizar los sutiles efectos dinámicos del anabolismo muscular [Wright C., Haddad F., Qin A. X., Baldwin K. M. J. Appl. Phys. 83 (4): 1389-1396, 1997].

Procedimientos:

Se recogió tejido muscular de rata en 5 volúmenes de solución posterior de ARN (Ambion, n° cat. 7020) y se almacenó a 4°C hasta que se usó para el aislamiento de ARN. Se aisló el ARN total en el instrumento FastPrep FP120 (Qbiogene) usando el kit RNAqueous-4PCR (Ambion, n° cat. 1914) en combinación con tubos verdes de FastRNA (Qbiogene, n° cat. 6040-600) a ajustes de tiempo de 45 s y velocidad a 6,5. Se usó 1 µg de ARN total para transcripción inversa usando el kit Retroscript (Ambion, n° cat. 1710). La mezcla se incubó a 42°C durante 60 min, seguido de 10 min a 92°C, y después se enfrió en hielo y se usó en la reacción de PCR.

Se usó RT-PCR relativamente cuantitativa para analizar la expresión de ARNm de MHC en músculo masetero de rata (MM) y elevador del ano (LA). Como patrón interno se usó ARN ribosómico 18S (QuantumRNA classic 18S Internal Standard, Ambion, n° cat. 1716). Se determinó el intervalo lineal de reacción de PCR para todos los cebadores, así como la proporción óptima de cebadores 18S respecto a competidores para conseguir el mismo nivel de amplificación que los genes de interés.

Los cebadores se obtuvieron de IDT basándose en el diseño recientemente publicado (Wright y col., J. Appl. Phys. 1997; 83: 1389), con la secuencia siguiente:

5'GAAGGCCAAGAAGGCCATC3' (SEC ID N° 1).

Para diseñar un emparejamiento perfecto de cebadores cadena arriba para la secuencia neonatal eran necesarias ligeras modificaciones del cebador común anterior (Tabla 1). No obstante, la temperatura de hibridación óptima de estos cebadores comunes degenerados no se cambió, y se usaron de la misma forma que el cebador común como 5'-oligonucleótidos para reacciones de PCR. Los 3'-oligonucleótidos usados en las reacciones de PCR se diseñaron a partir de las regiones 3' no traducidas de cada uno de los diferentes genes de MHC, donde las secuencias eran altamente específicas para cada gen de MHC [Wright y col 1997]:

Tabla 1. Cebadores oligonucleotídicos usados para reacciones de amplificación de PCR

Subtipo de MHC	Cebador común (SEC ID N° 1)	Cebador antisentido
IIb	5'GAAGGCCAAGAAGGCCATC3'	5'GTGTGATTTCTTCTGTCACC3' (SEC ID N° 2)
IIx	5'GAAGGCCAAGAAGGCCATC3'	5'GGTCACTTTCCTGCTTTGGA3' (SEC ID N° 3)
neonatal	5'GAAGGCCAAGAAGGCCATC3'	5'GCGGCCTCCTCAAGATGCGT3' (SEC ID N° 4)

Se usaron 5 unidades de ADN polimerasa Taq (Roche, n° cat. 1146165), 200 µM de cada dNTP (Invitrogen, n° cat. R725-01), 0,2 µM de cada cebador de MHC (IDT), 1 µl de ADNc de la reacción de transcripción inversa y 4 µl de mezcla de cebadores 18S:competidores en una reacción de PCR de 50 µl. La amplificación se llevó a cabo en un PTC-100 Programmable Thermal Controller (MJ Research, Inc.) con una etapa de desnaturalización inicial de 3 min a 94°C, seguida de un número de ciclos optimizado para la pareja de cebadores de MHC, consistiendo cada ciclo en 45 s a 94°C, 60 s a 48°C, 90 s a 72°C y una etapa final de 5 min a 72°C. Los productos de PCR se analizaron mediante electroforesis en gel de agarosa [alícuotas de 20 µl de una reacción de PCR de 50 µl cargadas en un gel de agarosa al 1,5% (en tampón Tris-Acetato-EDTA 1x) que contenía bromuro de etidio 0,2 µg/ml] para visualizar los productos de PCR. Los geles se fotografiaron bajo luz ultravioleta (UV) usando una película instantánea Polaroid número 57 para generar una imagen del gel. Las fotografías se exploraron y se determinó el volumen de la densidad óptica (DO) de una banda de ADN mediante el programa informático Image Quant (Molecular Dynamics), y se restó el fondo (de modo que el fondo local era directamente proporcional a la cantidad de ADN a lo largo de un amplio intervalo). La intensidad (volumen de la DO) de la banda de MHC se dividió por la intensidad del fragmento de control, corrigiendo de este modo cualquier diferencia en la eficacia de las reacciones de PCR. El contenido de cada gen de MHC de grupo experimental se calculó como un porcentaje del valor de MHC en el grupo de control (Tabla 2).

Resultados:

Los músculos maseteros diseccionados de ratas hembra intactas sin tratar se establecieron como el nivel de control (que representaba el 100%) de la expresión de MHC IIb (véase el histograma de la Figura 1a). Se evaluaron ratas hembra intactas tratadas con andrógenos frente a los controles sin tratar para determinar el efecto del tratamiento sobre la MHC IIb de masetero. Los resultados indican que el propionato de testosterona tiene un efecto positivo

sobre el músculo masetero, donde aumentaba la transcripción de MHC tipo IIb hasta el 142% del control sin tratar (Figura 1b). Se descubrió que el Compuesto V tenía un efecto similar, donde su nivel de transcrito de MHC IIb aumentaba hasta el 124% (Figura 1b). Los datos sin transformar reales (resultados de PCR) se muestran en la Figura 1a.

- 5 En estas mismas ratas, se diseccionó el elevador del ano y se evaluó para determinar el patrón de expresión de miembros de la familia de MHC. Los datos indican que todos los animales tratados con andrógenos (TP o Compuesto V) durante un periodo de 14 y 28 días tenían un músculo presente en la localización esperada para el elevador del ano, y una caracterización adicional de este tejido por RT-PCR demuestra presencia de MHC tipo IIb y una expresión muy escasa de los subtipos de MHC IIx y la isoforma neonatal. El SDS-PAGE así como la
- 10 inmunotransferencia con un anticuerpo específico de MHC tipo II puso de manifiesto una sola banda de un peso molecular aparente de aproximadamente 200 kDa. Estos resultados concuerdan con la presencia de un músculo elevador del ano [Talmadge R. J. y Roy R. R. J. Appl. Physiol. 75(5): 2337-2340, 1993].

Tabla 2. Intensidad de las bandas resueltas en un gel de agarosa expresada como promedio de intensidad de todos los píxeles en la mancha.

Tratamiento	18 S	II b	II b/18 S	%
Control	102	46	0,45	100
TP	141	90	0,64	141,5
Compuesto V	171	96	0,56	124,5

- 15 En un experimento similar con músculo masetero y músculo gastrocnemio, los músculos masetero y gastrocnemio diseccionados de ratas macho intactas sin tratar se establecieron como nivel de control (que representaba el 100%) de la expresión de MHC IIb (Figura 2). Las ratas macho intactas tratadas con andrógenos se evaluaron frente a los controles sin tratar para determinar el efecto del tratamiento sobre la MHC IIb de masetero o gastrocnemio. Los resultados indican que el propionato de testosterona tiene un efecto positivo sobre el músculo masetero, donde
- 20 aumentaba la transcripción de MHC tipo IIb hasta el 120 (± 14)% del control sin tratar (Figura 2 - parte superior). El Compuesto V también era anabólico en el músculo, con un aumento en la MHC tipo IIb hasta el 117 (± 13)% (Figura 2 - parte superior). En el músculo gastrocnemio se observaron resultados similares. El propionato de testosterona tiene un efecto positivo sobre el músculo gastrocnemio, donde aumentaba la transcripción de MHC tipo IIb hasta el 139 (± 47)% de control sin tratar (Figura 2 - parte inferior). El Compuesto V también era anabólico en el músculo, con
- 25 un aumento en la MHC tipo IIb hasta el 162 (± 54)% (Figura 2 - parte inferior).

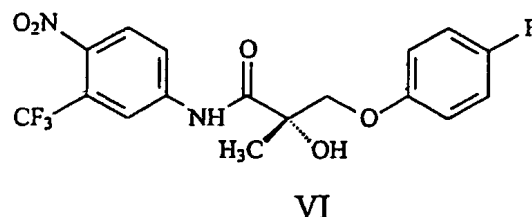
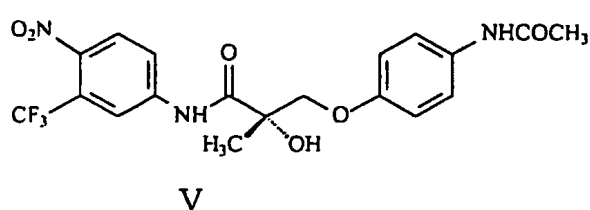
Conclusiones:

- Estos resultados demuestran que tanto el modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) que se ejemplifica mediante el compuesto V como el TP tienen efectos anabólicos directos sobre el sistema músculo
- 30 esquelético en ratas hembras y macho intactas, según se midió por un aumento neto en la expresión de ARNm para MHC. Además, el tratamiento con estos agentes anabólicos durante un periodo de 14 y 28 días dio como resultado una hipertrofia muscular del elevador del ano. La testosterona ha sido reconocida como un andrógeno anabólico durante varias décadas. En el presente documento se ha demostrado que el modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) que se ejemplifica mediante el Compuesto V es un agente no esteroide biodisponible por vía oral con efectos anabólicos selectivos de tejido en ratas macho y que aumenta la masa muscular. El modulador
- 35 selectivo del receptor de andrógenos (SARM) que se ha descrito anteriormente en el presente documento puede usarse en el tratamiento de un trastorno de desgaste muscular como se define en las reivindicaciones.

Ejemplo 2

Actividad farmacológica y selectividad tisular de los Compuestos V y VI en ratas de estado hormonal variable

- 40 Estudios previos por los Solicitantes demostraron que el Compuesto V es un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) eficaz y potente en ratas macho castradas. Para proporcionar un modelo representativo de la amplia mayoría de hombres que recibirán en última instancia este fármaco, los Solicitantes completaron un estudio preclínico para comparar los efectos farmacológicos y la selectividad de tejido del Compuesto V, Compuesto VI -
- 45 otro SARM potente, y del propionato de testosterona (TP) en ratas macho de estado hormonal variable. Se incluyeron ratas macho con función testicular normal (es decir, intactas sin manipulación quirúrgica) para examinar los efectos del compuesto V en animales con niveles en sangre normales de testosterona. Se incluyeron ratas macho que recibieron una orquiectomía unilateral (es decir, extirpación quirúrgica de un testículo) para examinar los efectos del Compuesto V sobre animales con una reducción ligera del nivel de andrógenos. Se incluyeron ratas macho que recibieron una orquiectomía bilateral (es decir, extirpación quirúrgica de ambos testículos) para examinar
- 50 los efectos de los Compuestos V y VI sobre animales con deficiencia de andrógenos.



Procedimientos:

Los Compuestos V y VI se sintetizaron y se caracterizaron en el laboratorio del Dr. Duane Miller en la Universidad de Tennessee, Memphis, TN. Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho en Harlan Biosciences (Indianapolis, IN). Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz y oscuridad de 12 h con alimento y agua disponibles *ad libitum*. Todos los estudios con animales fueron revisados y autorizados por el Animal Care and Use Committee of The Ohio State University y se ajustaron a los Principles of Laboratory Animal Care (publicación NIH n° 85-23, revisada en 1985). Ratras Sprague-Dawley macho inmaduras que pesaban de 187 a 214 g se distribuyeron aleatoriamente en 9 grupos de 5 animales. Un día antes del inicio del tratamiento con fármaco, los grupos 4 a 6 y los grupos 7 a 9 recibieron una orquiectomía unilateral o bilateral, respectivamente, mediante una incisión escrotal en la línea media. Los grupos 1 a 3 no se sometieron a cirugía. Todos los fármacos administrados a los animales se prepararon recientes como soluciones en polietilenglicol 300 (PEG 300). Los grupos 4 y 7 recibieron tratamiento con vehículo solamente (es decir, PEG 300). Los animales de los grupos 3, 6 y 9 recibieron propionato de testosterona (TP, 0,5, mg/día) por implantación de bombas osmóticas subdérmicas (Modelo 2002, Durect Corporation, Palo Alto, CA). Los animales en los grupos 2, 5 y 8 recibieron Compuesto V o Compuesto VI (0,5 mg/día) por implantación de bombas osmóticas subdérmicas. Después de 14 días de tratamiento con fármaco, las ratas se pesaron, se anestesiaron y se sacrificaron. Las próstatas ventrales, las vesículas seminales y el músculo elevador del ano se extirparon y se pesaron. Las bombas osmóticas también se retiraron de los animales para comprobar el funcionamiento correcto de la bomba. Los pesos de todos los órganos se normalizaron respecto al peso corporal y se analizaron para determinar cualquier diferencia estadísticamente significativa entre grupos usando un ANOVA de un solo factor con el valor de alfa ajustado *a priori* a $p < 0,05$. Los pesos de próstatas y vesículas seminales se usaron como índices para la evaluación de la actividad androgénica, y el peso del músculo elevador del ano se usó para evaluar la actividad anabólica. Se realizaron análisis estadísticos de los parámetros a partir de recuentos en sangre completa o generación de perfiles químicos del suero, según fuera aplicable, mediante un ANOVA de un solo factor con el valor de alfa ajustado *a priori* a $p < 0,05$.

Resultados:

Como se muestra en la Tabla 3 y en la Figura 3, en animales intactos, el Compuesto V disminuía el tamaño de la próstata hasta el 79% y, del observado en animales de control (Fig. 3A), sin cambios estadísticamente significativos en el tamaño de las vesículas seminales (Fig. 3B) o del músculo elevador del ano (Fig. 3C). Los efectos farmacológicos y la selectividad de tejido del Compuesto V eran más evidentes en animales hemi-orquiectomizados (Tabla 3 y Figura 4). El Compuesto V disminuía el tamaño de la próstata (Fig. 4A) y las vesículas seminales (Fig. 4B) hasta el 75% y el 79%, respectivamente, y aumentaba el tamaño del músculo elevador del ano (Fig. 4C) hasta el 108% del observado en animales hemi-orquiectomizados sin tratar. Estas observaciones demuestran que el Compuesto V actúa como un agonista parcial en próstata y vesículas seminales y como un agonista completo en el músculo elevador del ano. No se observaron efectos farmacológicos adversos. De forma similar, como se muestra en la Tabla 3 y en las Figuras 5 y 6, en animales castrados.

Tabla 3. Comparación de efectos androgénicos y anabólicos de Compuesto V y TP en ratas intactas, hemi-orquiectomizadas y castradas (% de control intacto, $n = 5$)

Órganos		Control	Compuesto V (0,5 mg/día)	TP (0,5 mg/día)
Próstata	Intacta	100,00 ± 13,13	79,41 ± 9,32*†	97,45 ± 10,82
	Hemi-	86,42 ± 19,52	74,69 ± 8,44*†	98,57 ± 7,98
	Castrada	7,19 ± 1,25	32,55 ± 11,65*†‡	76,78 ± 10,43*‡

(continuación)

Órganos		Control	Compuesto V (0,5 mg/día)	TP (0,5 mg/día)
Vesícula seminal	Intacta	100 ± 18,84	90,54 ± 12,10	103,95 ± 13,23
	Hemi-	102,93 ± 7,47	78,55 ± 13,58† ‡	114,19 ± 23,81
	Castrada	8,97 ± 1,23	16,47 ± 5,21*† ‡	63,48 ± 17,05* ‡
Elevador del ano	Intacto	100,00 ± 12,69	109,15 ± 14,68	95,61 ± 9,34
	Hemi-	92,94 ± 7,83	108,10 ± 8,92 ‡	98,63 ± 10,47
	Castrada	42,74 ± 5,22	100,65 ± 10,86 ‡	87,27 ± 10,25 ‡

* p < 0,05 en comparación con el grupo de control intacto.

† p < 0,05 en comparación con TP del mismo estado quirúrgico (es decir, intactas, hemi-orquiectomizadas o castradas).

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

Se proporciona una comparación de las actividades androgénicas y anabólicas del Compuesto V y del Compuesto VI en la Tabla 4. **Tabla 4:**

Tabla 4 Comparación de actividades androgénicas y anabólicas de los compuestos VI y V con TP

Órganos		Tratamiento	E _{máx} (% de control intacto)	Eficacia relativa	DE ₅₀ (mg/día)	Potencia relativa
Androgénica	Próstata	TP	120,6 ± 13,4	1,00	0,13 ± 0,03	1,0
		VI	14,5 ± 0,7	0,12	0,42 ± 0,04	0,31
		V	35,2 ± 0,4	0,29	0,43 ± 0,01	0,30
	Vesícula seminal	TP	70,0 ± 18,8	1,00	0,12 ± 0,02	1,00
		VI	12,7 ± 3,1	0,18	0,38 ± 0,26	0,32
		V	28,5 ± 0,8	0,40	0,55 ± 0,02	0,22
Anabólica	Músculo elevador del ano	TP	104,2 ± 10,1	1,00	0,15 ± 0,03	1,00
		VI	74,9 ± 0,4	0,72	0,44 ± 0,01	0,34
		V	101,0 ± 1,0	0,97	0,14 ± 0,01	1,07

Conclusiones:

El Compuesto V demostró efectos farmacológicos potentes y selectivos de tejido en ratas macho intactas, hemi-orquiectomizadas y castradas. El Compuesto V condujo a disminuciones significativas en los pesos de la próstata en animales intactos y hemi-orquiectomizados, y era menos eficaz que el TP para aumentar el peso de la próstata en animales castrados. Se señalaron efectos farmacológicos similares en las vesículas seminales (otro órgano considerado generalmente como un marcador de efectos androgénicos), con la excepción de que el Compuesto V no tenía efecto sobre el peso de las vesículas seminales en animales intactos. El tratamiento con Compuesto V condujo a aumentos significativos en el peso del músculo elevador del ano en animales hemi-orquiectomizados y castrados. Estos efectos eran superiores a los observados con TP. Estos datos demuestran los efectos farmacológicos selectivos de tejido del Compuesto V. Es importante señalar que estos efectos se observaron en

ausencia de cualquier cambio significativo en las concentraciones plasmáticas de FSH, LH y testosterona (no se muestra). En resumen, estos datos muestran que el Compuesto V genera un perfil farmacológico óptimo en animales macho, identificándolo como el primer miembro de una nueva clase de SARM biodisponibles por vía oral y selectivos de tejido.

5 Ejemplo 3

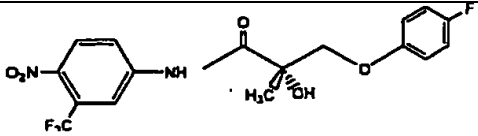
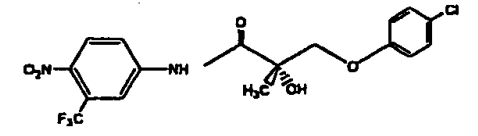
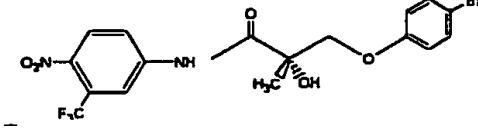
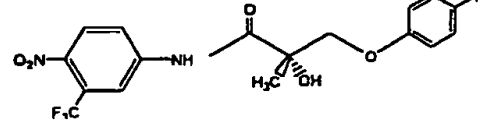
Actividad farmacológica y selectividad de tejido de moduladores selectivos del receptor de andrógenos halogenados seleccionados en ratas

Los Compuestos VI-X de la Tabla 5 se sintetizaron y se caracterizaron en el laboratorio del Dr. Duane Miller en la Universidad de Tennessee, Memphis, TN.

10 La selectividad de tejido y los efectos farmacológicos de los Compuestos VI-X se determinaron como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 2.

La Tabla 5 muestra las estructuras químicas y las afinidades de unión de los Compuestos VI-IX. Las afinidades de unión se determinaron como se describe en He y col. Eur. J. Med. Chem. (2002), 619-634; y como se describe en Mukherjee y col. Xenobiotica (1996), 26, 117-122.

15 **Tabla 5:**

Nombre de compuesto	Estructura	Peso molecular	RBA (%)	Ki (nM)
VI		402	26,4	2,3 ± 0,06
VII		419	7,6	8,6 ± 1,2
VIII		462	5,3	12,6 ± 1,8
IX		510	2,7	23 ± 1,6

Resultados:

Como se muestra en la Figura 7, los Compuestos VI-IX demostraron efectos farmacológicos selectivos de tejido en ratas macho castradas, con una mayor eficacia en tejidos anabólicos (es decir, elevador del ano) en comparación con tejidos androgénicos (es decir, próstata y vesículas seminales). Los Compuestos VI-IX tenían todos un efecto anabólico, aumentando el peso del músculo elevador del ano de una forma dependiente de la dosis. Los Compuestos VI, VIII y IX (Figuras 7 A, C y D, respectivamente) aumentaban el peso del músculo elevador del ano hasta valores próximos a los de los controles intactos. El efecto del compuesto VII (Figura 7B) era incluso más pronunciado, aumentando el peso del músculo elevador del ano hasta valores que superaban los de los controles intactos. No había cambios estadísticamente significativos en los tamaños de la próstata o de las vesículas seminales. Estos datos demuestran los efectos farmacológicos selectivos de tejido de los Compuestos VI-IX.

Ejemplo 4

Actividad farmacológica y selectividad de tejido del Compuesto X en ratas

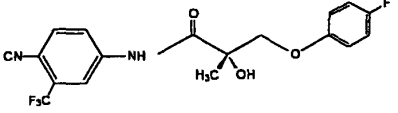
El Compuesto X (Tabla 6) se sintetizó y se caracterizó en el laboratorio del Dr. Duane Miller en la Universidad de Tennessee, Memphis, TN.

30 La selectividad de tejido y los efectos farmacológicos del Compuesto X se determinaron como se ha descrito

anteriormente en los Ejemplos 2 y 3.

La Tabla 6 muestra la estructura química y la afinidad de unión del Compuesto X. Las afinidades de unión se determinaron como se describe en He y col.

Tabla 6:

Nombre de compuesto	Estructura	Peso molecular	Ki (nM)
X		382,3	3,3 ± 0,08

5 Resultados:

Como se muestra en la Tabla 7 y en la Figura 8, el Compuesto X demostró efectos farmacológicos selectivos de tejido en ratas macho castradas, con mayor eficacia en tejidos anabólicos (es decir, elevador del ano) en comparación con tejidos androgénicos (es decir, próstata y vesículas seminales). El Compuesto X demostró una escasa actividad farmacológica en la próstata ($8,7 \pm 1,39\%$ de intactas a dosis de 1,0 mg/día) y vesículas seminales ($10,7 \pm 0,91\%$ de intactas a dosis de 1,0 mg/día), sugiriendo que actúa como un agonista parcial débil en estos tejidos. De forma importante, el Compuesto X demuestra una actividad anabólica altamente eficaz a dosis de 1,0 mg/día, volviendo el músculo elevador del ano al $75,2 \pm 9,51\%$ del observado en animales intactos.

TABLA 7. Promedio (Media ± DT) de pesos de órganos

	Próstata	Elevador del Ano	Vesículas Seminales
Control intacto	100 ± 11,28	100 ± 12,12	100 ± 2,48
Control castrado	7,6 ± 0,68	45,9 ± 10,84	8,4 ± 1,05
0,10 mg/día	6,4 ± 0,82	54,9 ± 5,77	8,8 ± 1,18
0,25 mg/día	5,7 ± 0,61	61,0 ± 5,23	7,6 ± 1,37
0,50 mg/día	6,2 ± 0,56	55,0 ± 9,23	9,3 ± 1,57
0,75 mg/día	7,6 ± 0,74	68,9 ± 8,46	9,8 ± 3,65
1,00 mg/día	8,7 ± 1,39	75,2 ± 9,51	10,7 ± 0,91

Ejemplo 5

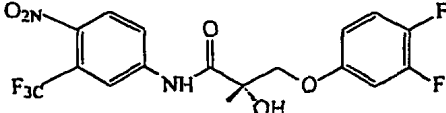
15 Actividad farmacológica y selectividad de tejido de los Compuestos XI y XII en ratas

Los Compuestos XI y XII (Tabla 8) se sintetizaron y se caracterizaron en el laboratorio del Dr. Duane Miller en la Universidad de Tennessee, Memphis, TN.

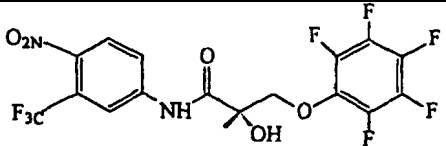
La selectividad de tejido y los efectos farmacológicos de los Compuestos XI y XII se determinaron como se ha descrito anteriormente en los Ejemplos 2-4.

20 La Tabla 8 muestra la estructura química y la afinidad de unión de los Compuestos XI y XII. Las afinidades de unión se determinaron como se describe en He y col.

Tabla 8:

Nombre de compuesto	Peso molecular	Estructura	Ki (nM)	RBA (%)
XI	C ₁₇ H ₁₃ F ₅ N ₂ O ₅ 420,29		3,4 ± 0,56	17,6

(continuación)

Nombre de compuesto	Peso molecular	Estructura	Ki (nM)	RBA (%)
XII	C ₁₇ H ₁₀ F ₈ N ₂ O ₅ 474,26		1,37 ± 0,34	13,3

Resultados:

Como se muestra en la Tabla 9 y en la Figura 9, los Compuestos XI y XII demostraron efectos farmacológicos selectivos de tejido en ratas macho castradas, con mayor eficacia en tejidos anabólicos (es decir, elevador del ano) en comparación con tejidos androgénicos (es decir, próstata y vesículas seminales). El Compuesto XI demostró una actividad farmacológica parcial en la próstata ($33,1 \pm 8,5\%$ de intactas a dosis de 1,0 mg/día después de inyección) y vesículas seminales ($23,6 \pm 8,8\%$ de intactas a dosis de 1,0 mg/día después de inyección), sugiriendo que actúa como un agonista parcial débil en estos tejidos. De forma importante, el Compuesto XII demostró una actividad anabólica altamente eficaz a dosis de 1,0 mg/día, volviendo el músculo elevador del ano al $112,8 \pm 9,4\%$ del observado en animales intactos (inyección diaria) y al $122,5 \pm 10,4\%$ del observado en animales intactos (bomba). El Compuesto XII demostró una escasa actividad farmacológica en la próstata ($7,2 \pm 1,4\%$ de intactas a dosis de 1,0 mg/día) y vesículas seminales ($7,2 \pm 0,9\%$ de intactas a dosis de 1,0 mg/día), sugiriendo que actúa como un agonista parcial débil en estos tejidos. De forma importante, el Compuesto XII demostró actividad anabólica a dosis de 1,0 mg/día, volviendo el músculo elevador del ano al $55,83 \pm 2,84\%$ del observado en animales intactos.

Tabla 9:

	Intacta	Castrada	XI (bomba)	XI (inyección diaria)	XII (inyección diaria)
Próstata	100 ± 14,3	6,2 ± 2,5	40,3 ± 10,0	33,1 ± 8,5	7,2 ± 1,4
Vesículas seminales	101 ± 26,8	8,1 ± 1,8	30,9 ± 5,7	23,6 ± 8,8	7,2 ± 0,9
Músculo elevador del ano	102 ± 8,1	40,9 ± 9,4	122,5 ± 10,4	112,8 ± 9,4	55,83 ± 2,84
*Grupo de referencia que se trató con GTx02-CK2-1 1 mg/día mediante bomba osmótica.					

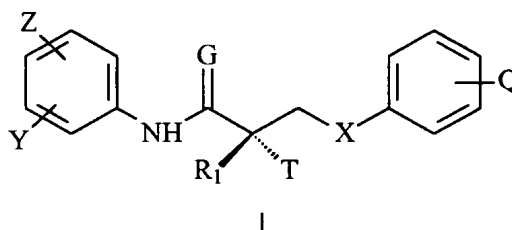
El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones dadas a continuación:

LISTA DE SECUENCIAS

	<110> GTx Inc.	
	<120> TRATAMIENTO DE DESGASTE MUSCULAR CON MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS	
5	<130> EPP90221	
	<140> PCT/US02/36147	
	<141> 05-12-2002	
	<150> US 60/336.185	
	<151> 06-12-2001	
10	<160> 4	
	<170> PatentIn versión 3.2	
	<210> 1	
	<211> 19	
	<212> ADN	
15	<213> secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Cebador común de PCR	
	<400> 1	
	gaaggccaag aaggccatc	19
20	<210> 2	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Cebador de PCR antisentido	
	<400> 2	
	gtgtgatttc ttctgtcacc	20
	<210> 3	
	<211> 20	
30	<212> ADN	
	<213> secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Cebador de PCR antisentido	
	<400> 3	
35	ggtcacttct ctgctttgga	20
	<210> 4	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Cebador de PCR antisentido	
	<400> 4	
	gcggcctcct caagatgcgt	20

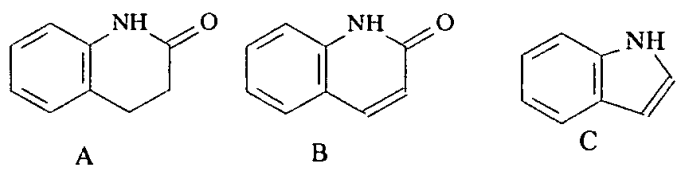
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por una estructura de fórmula I:



en la que

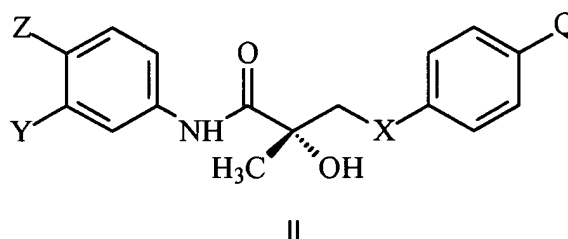
- 5 G es O o S;
 X es O;
 T es OH, OR, -NHCOCH₃ o NHCOR
 Z es NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR o CONHR;
 Y es CF₃, F, I, Br, Cl, CN, C(R)₃ o Sn(R)₃;
 10 Q es alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCF₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que se une es un sistema de anillo condensado representado por la estructura A, B o C:



- 15 R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, fenilo, halógeno, alqueno, OH o un grupo aromático que tiene al menos un grupo aromático carbocíclico o un grupo aromático heterocíclico; y R₁ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ o CF₂CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno de desgaste muscular causado por distrofia muscular, una atrofia muscular, atrofia muscular espinobulbar ligada a X (AMEB), una caquexia, enfermedad renal o insuficiencia renal en fase terminal.

- 20 2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z, Y, X y Q son como se define en la reivindicación 1, y G es O, T es OH y R₁ es CH₃, estando dicho compuesto representado por una estructura de fórmula II:



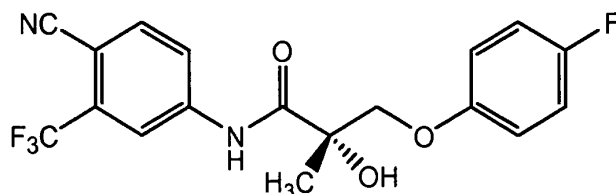
- 25 3. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que Y es CF₃.
 4. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que Z es NO₂.
 5. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que Z es CN.
 6. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que Q es halógeno.
 7. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que Q es cloro.
 30 8. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que Q es CN.

9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que Q es NHCOCH_3 .

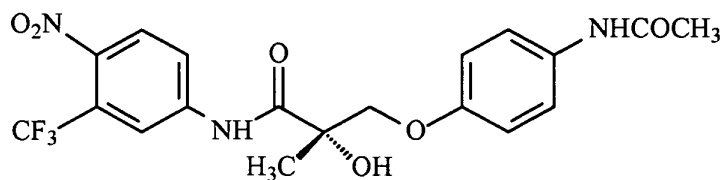
10. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que X es O, Z es NO_2 , Y es CF_3 y Q es halógeno.

5 11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que X es O, Z es CN, Y es CF_3 y Q es halógeno.

12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, representado por una estructura de fórmula X:

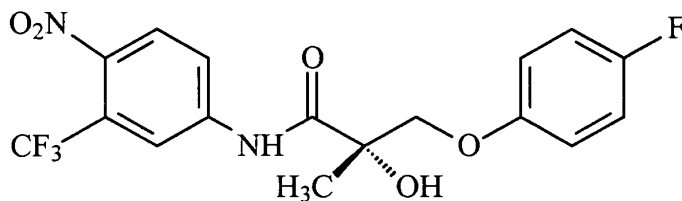


13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, representado por una estructura de fórmula V:



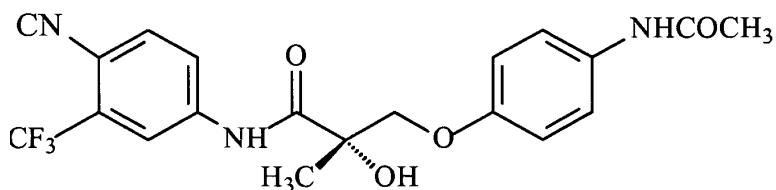
V

10 14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, representado por una estructura de fórmula VI:

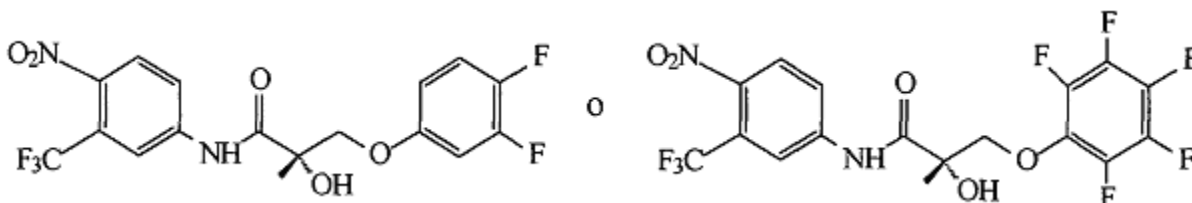


VI

15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, representado por una estructura de fórmula:



16. Un compuesto representado por una estructura de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o *N*-óxido del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno de desgaste muscular causado por distrofia muscular, una atrofia muscular, atrofia muscular espinobulbar ligada a X (AMEB), una caquexia, enfermedad renal o insuficiencia renal en fase terminal.

17. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el tratamiento de dicho trastorno de desgaste muscular es por administración de una composición farmacéutica que comprende el compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 18. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la composición farmacéutica está en forma líquida para inyección intravenosa, intraarterial o intramuscular a dicho sujeto.
19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la composición farmacéutica está contenida en un microgránulo para implantación subcutánea en el sujeto.
20. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la composición farmacéutica está en una forma líquida o sólida para su administración oral al sujeto.
- 10 21. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la composición farmacéutica es para aplicación tópica en la superficie de la piel del sujeto.
22. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la composición farmacéutica es un microgránulo, un comprimido, una cápsula, una solución, una suspensión, una emulsión, un elixir, un gel, una crema, un supositorio o una formulación parenteral.

Figura 1A

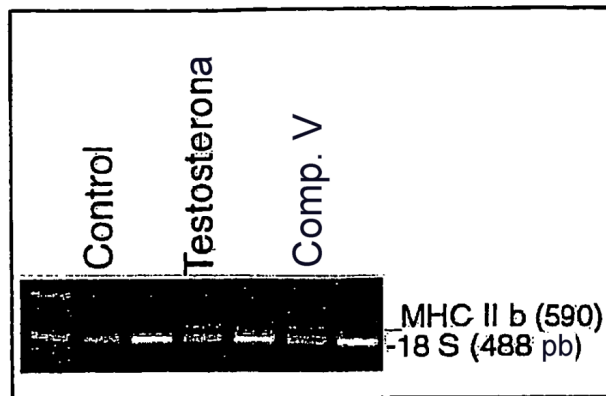


Figura 1B

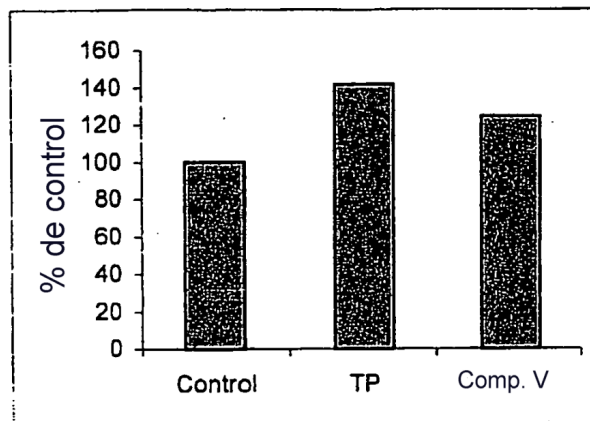
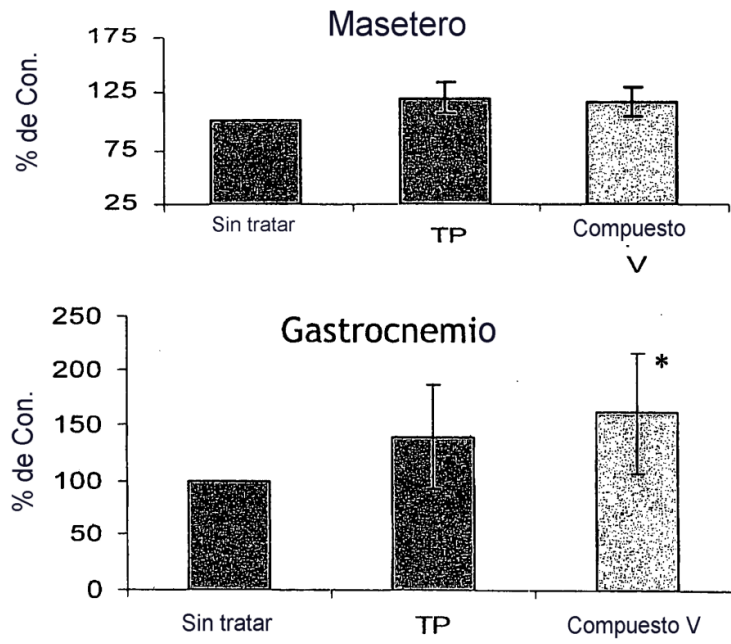


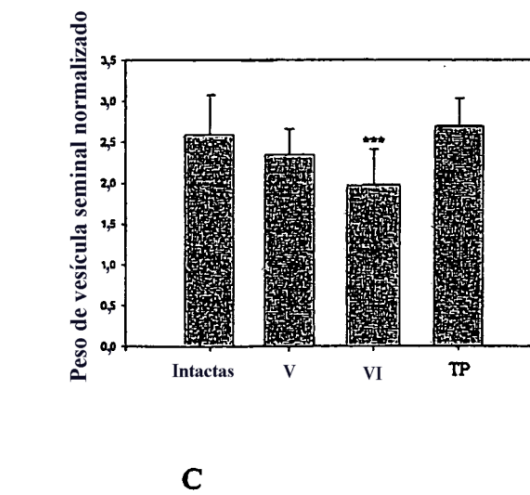
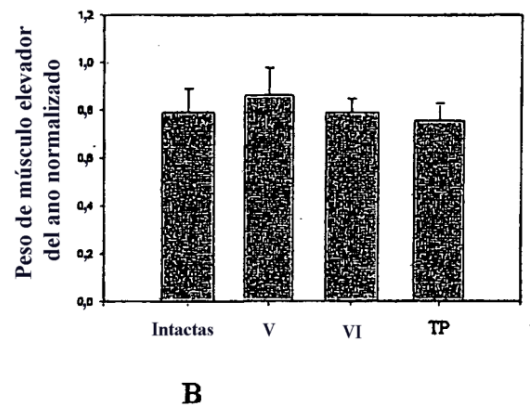
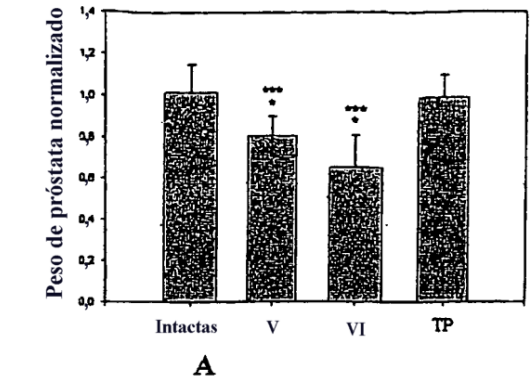
Figura 2

Efectos de Compuesto V sobre músculo esquelético de rata



* $p < 0,05$ cuando se compara con control sin tratar

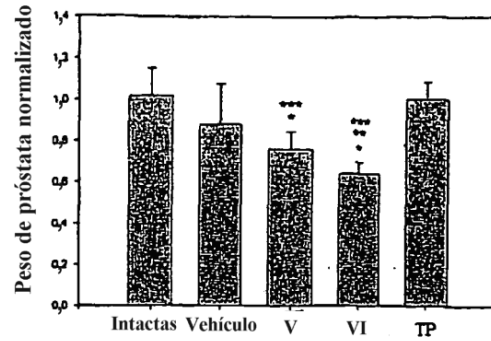
Figura 3 - Intactas



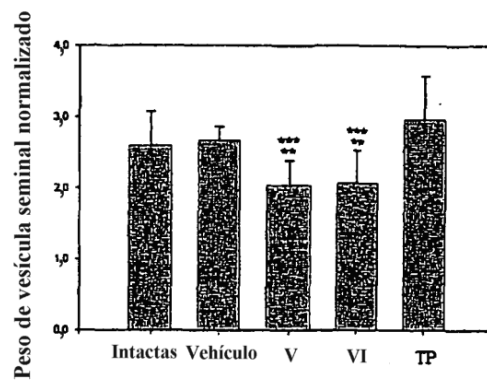
* Comparado con control intacto, $p < 0,05$

*** Comparado con grupo con TP, $p < 0,05$

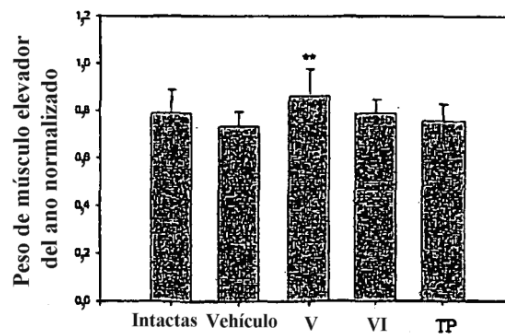
Figura 4 - Hemi-orquiectomizadas



A



B



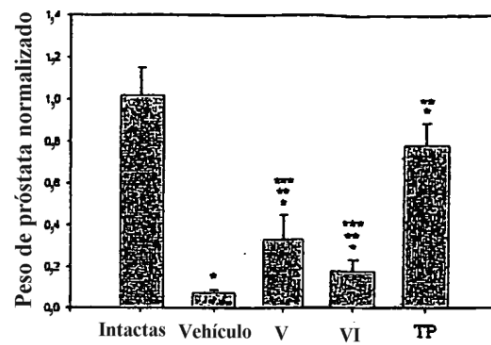
C

* Comparado con control intacto, $p < 0,05$

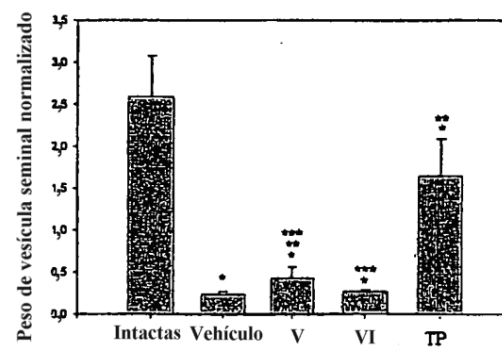
** Comparado con control de vehículo, $p < 0,05$

*** Comparado con grupo con TP, $p < 0,05$

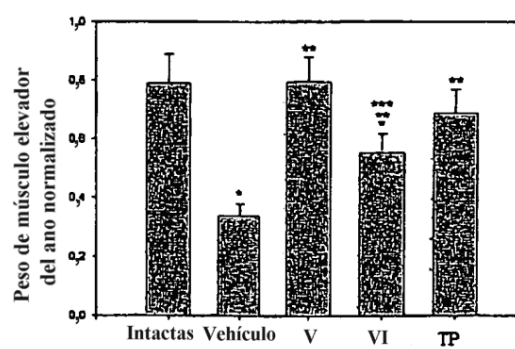
Figura 5 - Castradas



A



B



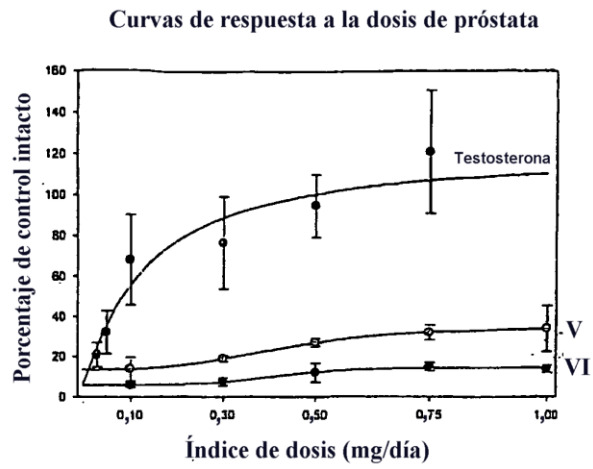
C

* Comparado con control intacto, $p < 0,05$

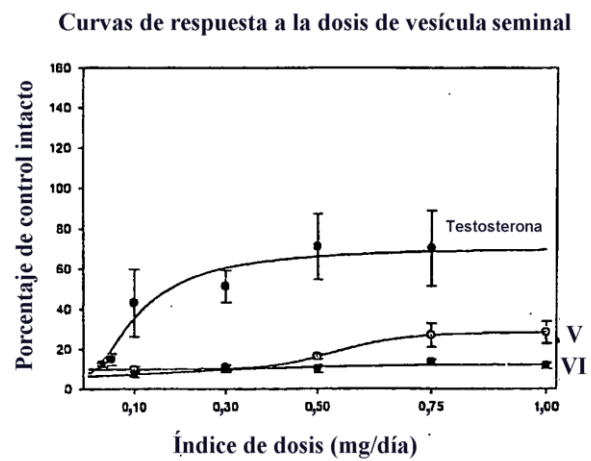
** Comparado con control de vehículo, $p < 0,05$

*** Comparado con grupo con TP, $p < 0,05$

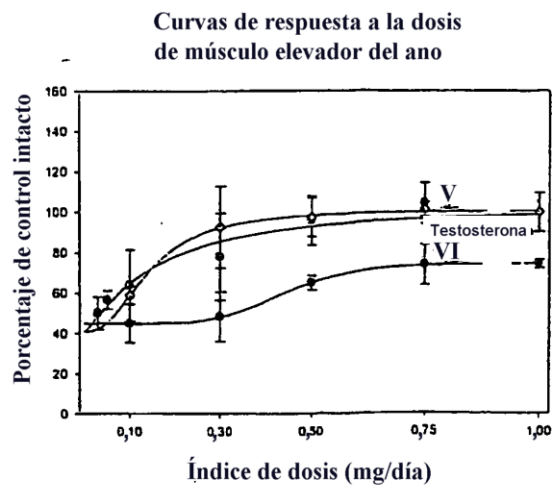
Figura 6



A



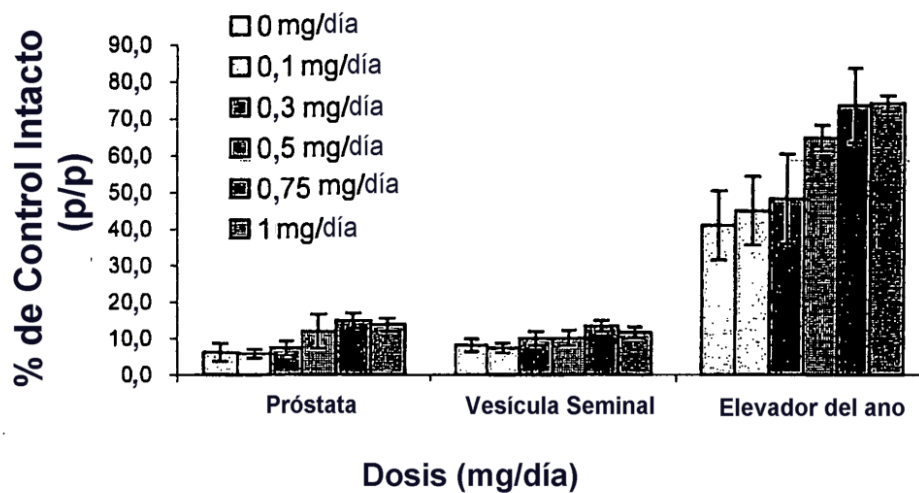
B



C

(A)

Farmacología de Compuesto VI



(B)

Farmacología de Compuesto VII

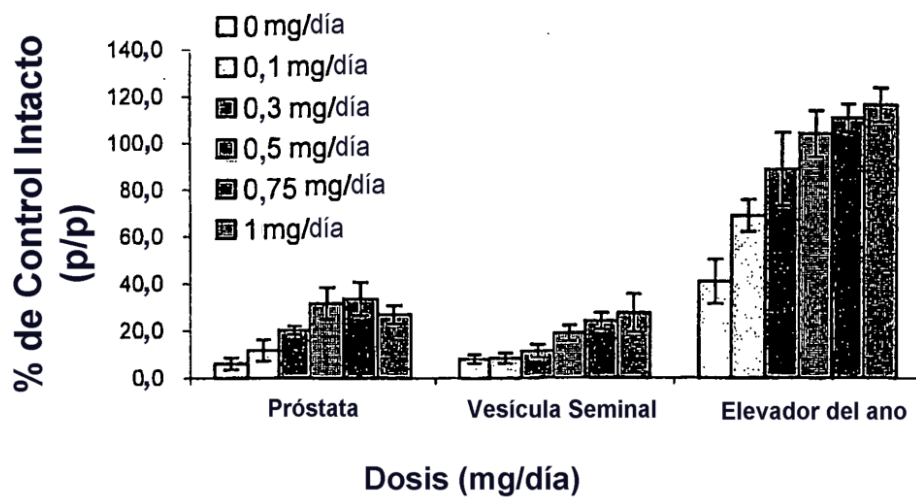
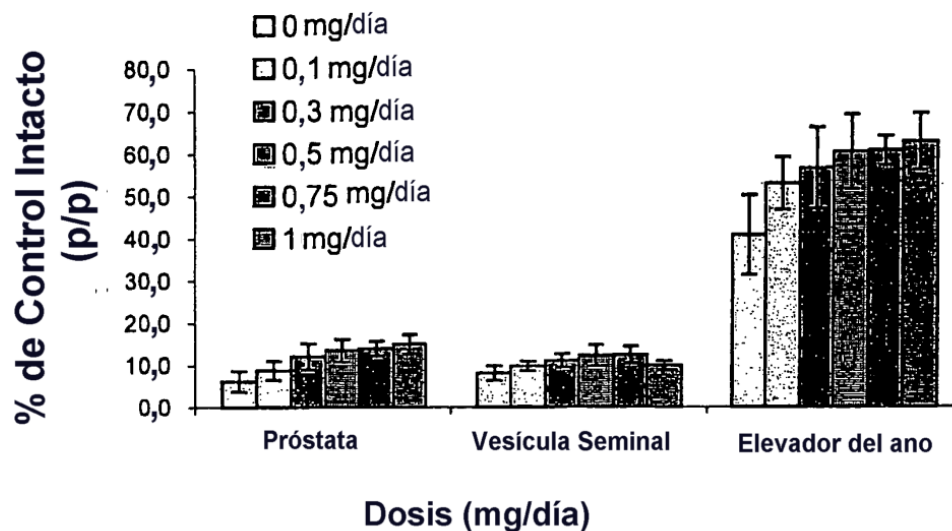


FIGURA 7 (i)

(C)

C Farmacología de Compuesto VIII



(D)

Farmacología de Compuesto IX

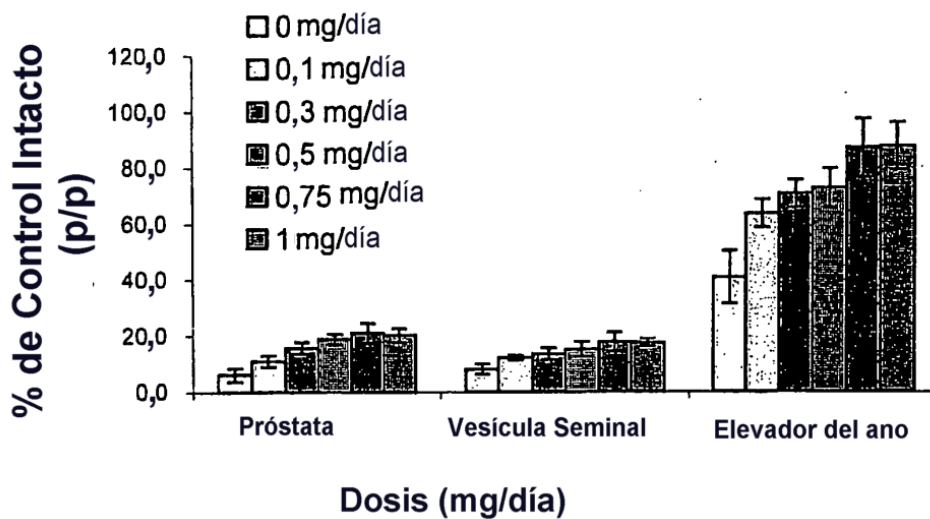


FIGURA 7 (ii)

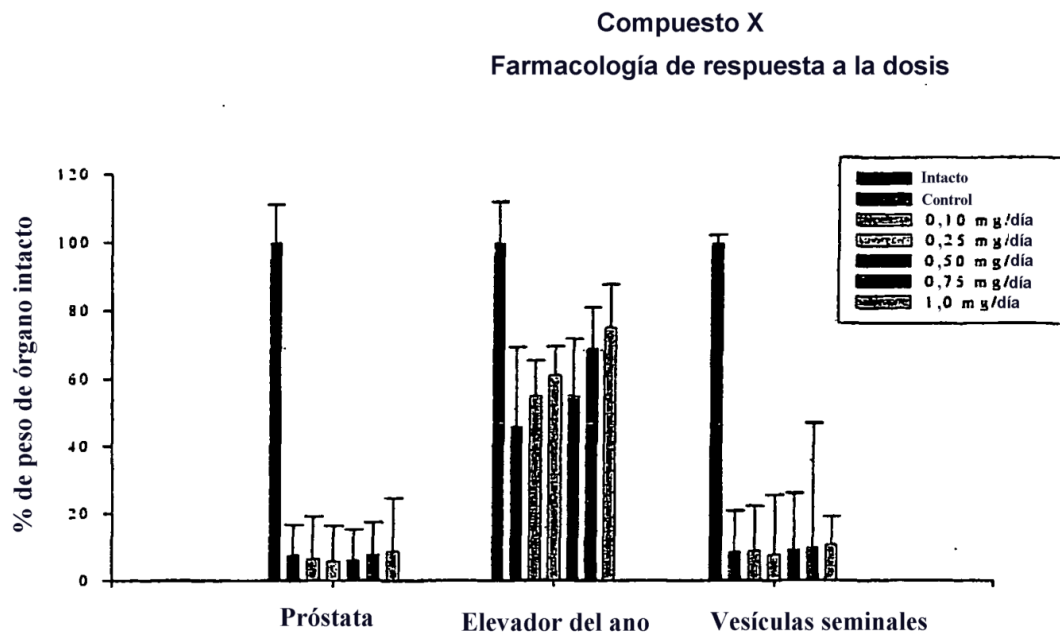


Figura 8

Pesos de órganos - tratamiento de 2 semanas

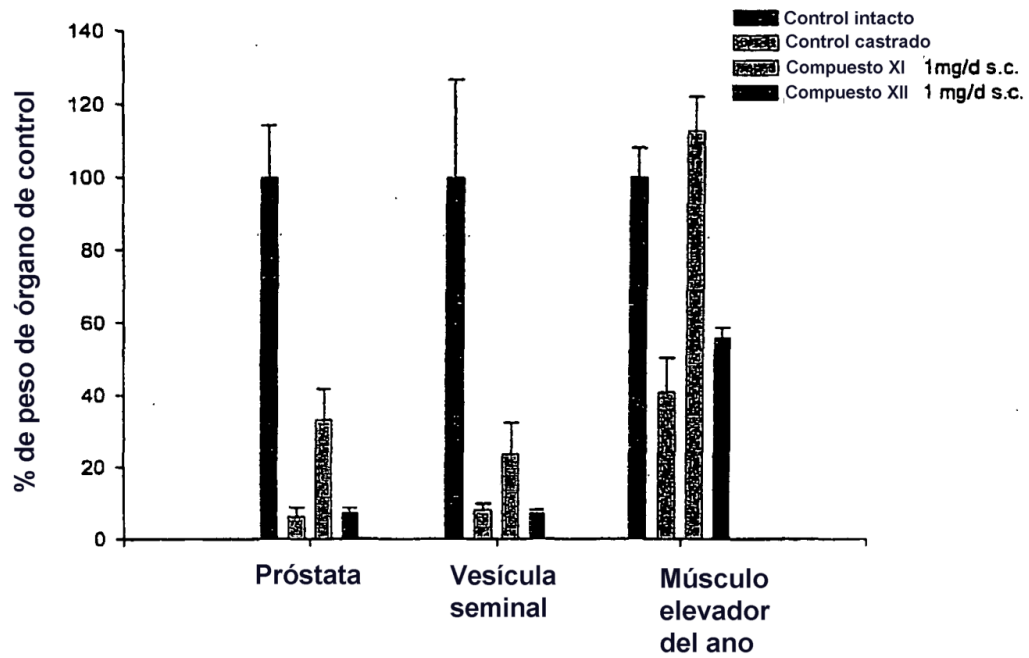


Figura 9