

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 731**

51 Int. Cl.:
C07C 255/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05758756 .0**
96 Fecha de presentación: **07.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1753417**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.02.2007**

54 Título: **Un modulador selectivo del receptor de androgénos y usos médicos de éste**

30 Prioridad:
07.06.2004 US 861923
09.06.2004 US 863524
12.10.2004 US 961380

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.07.2012

73 Titular/es:
**UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH
FOUNDATION**
1534 WHITE AVENUE, SUITE 403
KNOXVILLE, TN 37996-1527, US

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

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 385 731 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

Un modulador selectivo del receptor de andrógenos y usos médicos de éste

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

5 El receptor de andrógenos ("AR") es una proteína reguladora de la transcripción activada por ligando que media la inducción del desarrollo y función sexual masculina a través de su actividad con andrógenos endógenos. Los andrógenos se conocen generalmente como las hormonas sexuales masculinas. Las hormonas androgénicas son esteroides que se producen en el cuerpo por los testículos y la corteza de la glándula adrenal o pueden sintetizarse en el laboratorio. Los esteroides androgénicos juegan un papel importante en muchos procesos fisiológicos, incluyendo el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales masculinas tales como masa muscular y ósea, crecimiento de la próstata, espermatogénesis, y el patrón de pelo masculino (Matsumoto, *Endocrinol. Met. Clin. N. Am.* 23:857-75 (1994)). Los andrógenos esteroideos endógenos incluyen testosterona y dihidrotestosterona ("DHT"). La testosterona es el principal esteroide secretado por los testículos y es el principal andrógeno circulante encontrado en el plasma de los machos. La testosterona es convertida en DHT por la enzima 5 alfa-reductasa en muchos tejidos periféricos. Así, se piensa que la DHT funciona como el mediador intracelular para la mayor parte de las acciones de los andrógenos (Zhou, et al., *Molec. Endocrinol.* 9:208-18 (1995)). Otros andrógenos esteroideos incluyen ésteres de testosterona, tales como ésteres cipionato, propionato, fenilpropionato, ciclopentilpropionato, isocarporato, enantato y decanoato y otros andrógenos sintéticos tales como 7-Metil-Nortestosterona ("MENT") y su éster acetato (Sundaram et al., "7 Alpha-Methyl-Nortestosterone (MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception," *Ann. Med.*, 25:199-205 (1993) ("Sundaram")). Como el AR está implicado en el desarrollo y función sexual masculina, el AR es una diana posible para llevar a cabo la contracepción masculina u otras formas de terapia hormonal sustitutiva.

La BMD (densidad mineral ósea) disminuye con la edad tanto en los hombres como en las mujeres. Las cantidades disminuidas de contenido mineral óseo (BMC) y la BMD se correlacionan con una fortaleza ósea disminuida y predisponen a los pacientes a la fractura.

25 La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por una baja masa ósea y deterioro del tejido óseo, con un incremento consecuente de la fragilidad ósea y susceptibilidad a la fractura. En EEUU, la afección afecta a más de 25 millones de personas y causa más de 1,3 millones de fracturas cada año, incluyendo 500.000 fracturas de columna vertebral, 250.000 de cadera y 240.000 de muñeca anualmente. Las fracturas de cadera son la consecuencia más grave de la osteoporosis, muriendo el 5-20% de los pacientes en un año, y quedando más del 50% de los supervivientes incapacitados. Las personas mayores son los que presentan mayor riesgo de osteoporosis, y por lo tanto se prevé que el problema incremente significativamente con el envejecimiento de la población. Se prevé que la incidencia de fracturas en todo el mundo se incremente tres veces en los próximos 60 años y un estudio estimó que habrá 4,5 millones de fracturas de cadera en todo el mundo en 2050.

35 Las mujeres presentan un riesgo mayor de osteoporosis que los hombres. Las mujeres experimentan una aceleración brusca de pérdida ósea durante los cinco años siguientes a la menopausia. Otros factores que incrementan el riesgo incluyen tabaquismo, abuso de alcohol, un estilo de vida sedentario y una ingesta baja de calcio. Sin embargo, la osteoporosis también aparece frecuentemente en los hombres. Está bien establecido que la densidad mineral ósea de los hombres disminuye con la edad. Las cantidades disminuidas de contenido mineral y densidad ósea se correlacionan con una fortaleza ósea disminuida y predispone a la fractura. Los mecanismos moleculares subyacentes a los efectos pleiotrópicos de las hormonas sexuales en los tejidos no reproductores se están empezando a entender pero está claro que las concentraciones fisiológicas de andrógenos y estrógenos juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis ósea a lo largo del ciclo de la vida. Consecuentemente, cuando se produce una privación de andrógenos o estrógenos hay un incremento resultante en la proporción de remodelado óseo que inclina el equilibrio de resorción y formación a favor de la resorción lo que contribuye a la pérdida global de masa ósea. En los hombres, la disminución natural de las hormonas sexuales en la madurez (disminución directa de andrógenos así como niveles más bajos de estrógenos derivados de la aromatización periférica de los andrógenos) está asociada con la fragilidad de los huesos. Este efecto también se observa en los machos que han sido castrados.

45 El desgaste muscular se refiere a la pérdida progresiva de masa muscular y/o al debilitamiento y degeneración progresiva de los músculos, incluyendo los músculos esqueléticos o voluntarios, que controlan el movimiento, músculos cardiacos, que controlan el corazón (cardiomiopáticos) y músculos lisos. El desgaste muscular crónico es una afección crónica (es decir, persiste durante un largo periodo de tiempo) caracterizada por la pérdida progresiva de masa muscular, debilitamiento y degeneración del músculo.

50 La pérdida de masa muscular que aparece durante el desgaste muscular puede caracterizarse por una degradación de proteínas musculares por catabolismo. El catabolismo de las proteínas ocurre debido a una velocidad anormalmente alta de degradación de proteínas, una velocidad anormalmente baja de síntesis de proteínas, o una combinación de ambas.

El catabolismo de las proteínas musculares, ya sea causado por un alto grado de degradación de proteínas o un bajo grado de síntesis de proteínas, da lugar a una disminución de la masa muscular y a desgaste muscular.

5 El desgaste muscular está asociado con patologías, enfermedades, dolencias o afecciones crónicas, neurológicas, genéticas o infecciosas. Éstas incluyen las Distrofias Musculares tales como la Distrofia Muscular de Duchenne y la Distrofia Miotónica; Atrofias Musculares tales como Atrofia Muscular Post-Polio (PPMA); Caquexias tales como Caquexia Cardíaca, Caquexia por SIDA y Caquexia por Cáncer, malnutrición, Lepra, Diabetes, Enfermedad Renal, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (COPD), Cáncer, fallo Renal de estadio avanzado, Sarcopenia, Enfisema, Osteomalacia, Infección por VIH, SIDA y Cardiomiopatía.

10 Además, otras circunstancias y afecciones están ligadas a y pueden causar desgaste muscular. Éstas incluyen lumbago crónico, edad avanzada, lesión en el sistema nervioso central (SNC), lesión en nervios periféricos, lesión en la médula espinal, lesión por químicos, daño en el sistema nervioso central (SNC), daño en los nervios periféricos, daño en la médula espinal, daño por productos químicos, quemaduras, pérdida de forma física por desuso que ocurre cuando una extremidad se inmoviliza, hospitalización durante un largo periodo de tiempo debida a enfermedad o lesión y alcoholismo.

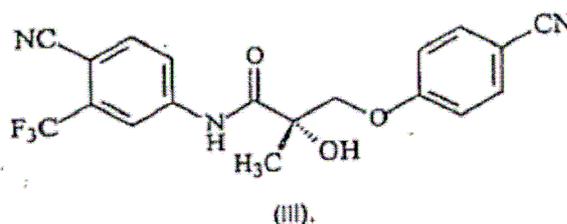
15 Una ruta de señalización del receptor de andrógenos (AR) intacta es crucial para el desarrollo apropiado de los músculos esqueléticos. Además, una ruta de señalización de AR intacta incrementa la masa muscular magra, fortaleza muscular y síntesis de proteínas musculares.

20 El desgaste muscular, si no se disminuye, puede tener consecuencias graves en la salud. Por ejemplo, los cambios que ocurren durante el desgaste muscular pueden dar lugar a un estado físico debilitado que es perjudicial para la salud de un individuo, lo que resulta en una susceptibilidad incrementada a la infracción y estado de comportamiento pobre. Además, el desgaste muscular es un factor predictivo fuerte de morbilidad y mortalidad en pacientes que padecen caquexia y SIDA.

25 Se necesitan urgentemente estrategias innovadoras tanto en los niveles de ciencia básica como clínicos para prevenir y tratar la osteoporosis y otros trastornos relacionados con los huesos y desgaste muscular, en particular desgaste muscular crónico, es decir, otros moduladores selectivos del receptor de andrógenos. La presente invención está dirigida a satisfacer esta necesidad, alternativa a los compuestos SARM conocidos a partir de WO 03 065992.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) representado por una estructura de fórmula (III):



30 El compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) según la presente invención puede ser un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o hidrato del compuesto representado por la estructura de fórmula (III), o cualquier combinación de éstos.

35 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos SARM de fórmula (III) y un vehículo o diluyente adecuado.

El compuesto de fórmula (III), o una composición que comprende el mismo, puede usarse para tratar a un sujeto que tiene un trastorno relacionado con los huesos.

El compuesto de fórmula (III), o una composición que comprende el mismo, puede usarse para incrementar la fortaleza de, o la masa de un hueso de un sujeto o para estimular la formación ósea en un sujeto.

40 El compuesto de fórmula (III) puede usarse para tratar, prevenir, suprimir, inhibir o reducir la incidencia de un trastorno de desgaste muscular en un sujeto.

El compuesto de fórmula (III) puede usarse para incrementar el rendimiento muscular, tamaño muscular, fortaleza muscular o cualquier combinación de éstos en un sujeto.

El compuesto de fórmula (III), o una composición que comprende el mismo, puede usarse para tratar la obesidad o diabetes asociada con un síndrome metabólico en un sujeto.

- 5 El compuesto de fórmula (III), o una composición que comprende el mismo, puede usarse para estimular o acelerar la recuperación después de un procedimiento quirúrgico.

El compuesto de fórmula (III), o una composición que comprende el mismo, puede usarse para estimular o suprimir la espermatogénesis en un sujeto masculino.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

- 10 **Fig 1:** Efecto de los SARM, DHT y PTH en la Diferenciación de las Células de Médula Ósea de Rata Hacia el Linaje Osteoblasto.

Fig 2: Efecto de los SARM, DHT y PTH en Osteoclastos Multinucleados TRAP Positivos.

Fig 3: Carga femoral máxima determinada por la flexión en 3 puntos del fémur.

Fig 4: Densidad mineral del hueso trabecular determinada por análisis pQCT del fémur distal.

- 15 **Fig 5:** Farmacología del compuesto III en ratas intactas.

Fig 6: Pesos de órganos de ratas castradas, tratadas con el compuesto III presentados como porcentaje del control intacto. *valor P < 0,05 frente a los controles intactos.

- 20 **Fig 7:** Curvas de respuesta a la dosis del mantenimiento del peso de los órganos para el compuesto III en ratas castradas. Los valores de E_{max} y DE_{50} para el elevador del ano (triángulos cerrados), próstata (círculos abiertos) y vesículas seminales (cuadrados cerrados) se obtuvieron por análisis de regresión no lineal usando el modelo sigmoideal de E_{max} en WinNonlin®.

Fig 8: Pesos de órganos de ratas castradas, tratadas con el Compuesto III presentados como un porcentaje del control intacto. *valor P < 0,05 frente a los controles intactos.

- 25 **Fig 9:** Curvas de respuesta a la dosis de recrecimiento del peso de los órganos para el compuesto III en ratas castradas. Los valores de E_{max} y DE_{50} para el elevador del ano (triángulos cerrados), próstata (círculos abiertos) y vesículas seminales (cuadrados cerrados) se obtuvieron por análisis de regresión no lineal usando el modelo sigmoideal de E_{max} en WinNonlin®.

Fig 10: Perfil de concentración en el plasma con el tiempo para el compuesto III en voluntarios humanos sanos con dosis oral en PEG3000.

- 30 **Fig 11:** Perfiles de concentración en el plasma con el tiempo para una disolución del compuesto III frente a formas de dosificación orales.

Fig 12: Perfiles de concentración en el plasma con el tiempo de varias formas de dosificación del compuesto III a 30 mg.

Fig 13: Dosis frente a AUC_{0-inf} para disoluciones orales (G100401)

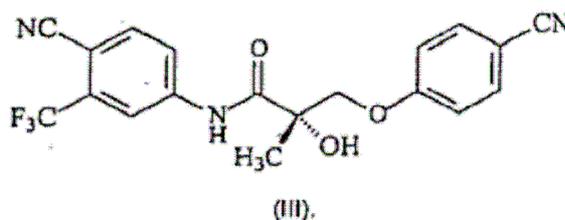
Fig 14: Dosis frente a C_{max} para disoluciones orales.

- 35 **Fig 15:** Reducción de colesterol por el compuesto III en ratas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

- 40 En la descripción detallada siguiente, se muestran numerosos detalles específicos con el fin de proporcionar un entendimiento a fondo de la invención. Sin embargo, se entenderá por los expertos en la técnica que la presente invención puede llevarse a la práctica sin estos detalles específicos. En otros casos, no se han descrito con detalle métodos, procedimientos y componentes muy conocidos con el fin de no complicar la presente invención.

En una realización, la invención proporciona un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) representado por una estructura de fórmula (III):



El compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) según la presente invención puede ser un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o hidrato del compuesto representado por la estructura de fórmula (III), o cualquier combinación de éstos.

- 5 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, que incluye los compuestos de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o hidrato o cualquier combinación de éstos y un vehículo o diluyente adecuado.

En una realización, esta invención proporciona un compuesto SARM, representado por una estructura de fórmula (III), y/o isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido o combinaciones de éstos.

- 10 En otra realización, esta invención proporciona un isómero óptico del compuesto SARM. En otra realización, esta invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto SARM. En otra realización, esta invención proporciona un hidrato del compuesto SARM. En otra realización, esta invención proporciona un N-óxido del compuesto SARM. En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto SARM, como se describe en la presente memoria, o, en otra realización, una combinación de un isómero óptico, sal farmacéuticamente
- 15 aceptable, hidrato, N-óxido de los compuestos SARM de la presente invención. El SARM de la presente invención puede aislarse a partir de una mezcla de los isómeros (R) y (S) o una mezcla racémica que comprende una cantidad igual de los isómeros (R) y (S). Es muy conocido en la técnica cómo preparar la forma ópticamente activa de la estructura (III) (por ejemplo, por resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral).

- 20 La invención incluye "sales farmacéuticamente aceptables" del SARM de esta invención, que pueden producirse, en una realización, usando un SARM sustituido con amino de estructura (III) y ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, ácido cítrico y ácido clorhídrico. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de los compuestos fenólicos, en otras realizaciones, por tratamiento con bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxido sódico. En otra
- 25 realización, los ésteres de los compuestos fenólicos pueden prepararse con ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, ésteres de ácido acético y ácido benzoico.

La invención también incluye N-óxidos de los sustituyentes amino del SARM de la presente invención. En otra realización, esta invención incluye además hidratos del compuesto SARM de estructura (III). En una realización, "hidrato" incluye hemihidrato, monohidrato, dihidrato o trihidrato.

Moduladores Selectivos del Receptor de Andrógenos (SARM)

- 30 Los moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) son una clase de agentes dirigidos al receptor de andrógenos (ARTA), que demuestran una actividad androgénica y anabólica de un ligando no esteroide para el receptor de andrógenos. El nuevo agente de estructura (III) es útil en los hombres para el tratamiento de una variedad de afecciones relacionadas con hormonas tales como disfunción sexual, líbido sexual disminuida, disfunción eréctil, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el humor, depresión, anemia,
- 35 pérdida de pelo, obesidad, hiperplasia benigna de la próstata y/o cáncer de próstata. Además, los SARM son útiles para la terapia de testosterona sustitutiva oral, y formación de imágenes de cáncer de próstata. Además, los SARM son útiles en las mujeres para el tratamiento de una variedad de afecciones relacionadas con hormonas tales como disfunción sexual, líbido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el humor, depresión, anemia, pérdida de pelo, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de
- 40 ovarios.

Tal y como se contempla en la presente memoria, esta invención proporciona un compuesto Modulador Selectivo del Receptor de Andrógenos (SARM). Los compuestos SARM, que son útiles para prevenir y tratar los trastornos de desgaste muscular y trastornos relacionados con los huesos, se clasifican como agonistas del receptor de andrógenos (agonistas de AR), agonistas parciales o antagonistas del receptor de andrógenos (antagonistas de AR).

- 45 Un agonista de un receptor es una sustancia que se une a los receptores y los activa. Un agonista parcial de un receptor es una sustancia que se une a los receptores y los activa parcialmente. Un antagonista de un receptor es una sustancia

que se une a los receptores y los inactiva. Tal y como se demuestra en la presente memoria, los compuestos SARM pueden tener un efecto selectivo de tejido, en el que, por ejemplo, un único agente es un agonista, agonista parcial y/o antagonista dependiendo del tejido en el que se expresa el receptor. Por ejemplo, los compuestos SARM pueden estimular el tejido muscular y simultáneamente inhibir el tejido de la próstata. Los SARM que son útiles para tratar y prevenir los trastornos de desgaste muscular son agonistas de AR, y, por lo tanto, son útiles para unirse a y activar el AR. Los SARM que son antagonistas de AR son útiles para unirse a e inactivar el AR. Los ensayos para determinar si un compuesto SARM es un agonista o antagonista de AR son muy conocidos para un experto en la técnica. Por ejemplo, la actividad agonista de AR puede determinarse monitorizando la capacidad de los compuestos SARM de mantener y/o estimular el crecimiento de tejidos que contienen AR tales como la próstata y las vesículas seminales, según se mide por peso. La actividad antagonista de AR puede determinarse monitorizando la capacidad de los compuestos SARM de inhibir el crecimiento de tejidos que contienen AR.

Los compuestos SARM pueden clasificarse como agonistas/antagonistas parciales de AR. Los SARM son agonistas de AR en algunos tejidos, causando una transcripción incrementada de los genes de respuesta a AR (por ejemplo, efecto anabólico muscular). En otros tejidos, estos compuestos funcionan como inhibidores competitivos de testosterona/DHT en el AR para prevenir los efectos agonistas de los andrógenos nativos. El término SARM o modulador selectivo del receptor de andrógenos se refiere a un compuesto que modula la actividad del receptor de andrógenos.

En un caso, el SARM tendrá actividad antagonista en una gónada de un sujeto y actividad agonista periféricamente, tal como, por ejemplo, en el músculo. Dicha actividad se demostró en la presente memoria, en términos de efectos en el tejido de la próstata frente a los del tejido del músculo elevador del ano, como se ejemplifica en la Figura 3, 4 ó 5.

En un caso, los compuestos SARM se unen reversiblemente o, en otro caso, irreversiblemente al receptor de andrógenos. En un caso, los compuestos SARM se unen reversiblemente al receptor de andrógenos. En otro caso, los compuestos SARM se unen irreversiblemente al receptor de andrógenos. Los compuestos SARM pueden contener un grupo funcional (etiqueta de afinidad) que permite la alquilación del receptor de andrógenos (es decir, formación de enlace covalente). Así, en este caso, los compuestos se unen irreversiblemente al receptor y, consecuentemente, no pueden ser desplazados por un esteroide, tal como los ligandos endógenos DHI y testosterona.

La modulación del receptor de andrógenos se refiere a la capacidad del compuesto de estimular o aumentar la señalización a través del receptor, y cualquiera o todos los efectos aguas abajo de la transducción de la señal del receptor.

La modulación del receptor de andrógenos también puede referirse a la capacidad del compuesto de disminuir o suprimir la señalización a través del receptor y cualquiera, o todos, los efectos aguas abajo de la transducción de la señal del receptor.

En otro caso, un SARM puede interactuar con un homólogo de un receptor de andrógenos. En un caso, el término "homólogo de un receptor de andrógenos" se refiere a receptores estructuralmente o, en otro caso, funcionalmente relacionados, cuya regulación se desea. En un caso, los SARM pueden interactuar con los receptores de estrógenos o, en otro caso, otras moléculas de la superficie celular que están implicadas en rutas anabólicas o, en otro caso, rutas esteroideogénicas o, en otro caso, rutas metabólicas.

En una realización, esta invención también proporciona una composición que comprende el SARM de esta invención.

En una realización, la composición es una composición farmacéutica que, en otra realización, es un gránulo, un comprimido, una cápsula, una cápsula micronizada y no micronizada, una disolución, una suspensión, una emulsión, un elixir, un gel, una crema, un supositorio o una formulación parenteral.

En una realización, las cápsulas micronizadas comprenden partículas que contienen el SARM de esta invención, en el que el término "micronizada" usado en la presente memoria se refiere a partículas que tienen un tamaño de partícula de menos de 100 micrómetros o, en otra realización, menos de 50 micrómetros o, en otra realización, menos de 35 micrómetros o, en otra realización, menos de 15 micrómetros o, en otra realización, menos de 10 micrómetros o, en otra realización, menos de 5 micrómetros.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse de cualquier manera eficaz, conveniente, incluyendo, por ejemplo, administración por administración intravascular (i.v.), intramuscular (i.m.), intranasal (i.n.), subcutánea (s.c.), sublingual, oral, rectal, intravaginal o por cualquier otro medio en el que el virus recombinante/composición puede administrarse al tejido (por ejemplo, aguja o catéter). Alternativamente, puede desearse la administración tópica para la aplicación en células mucosales, para aplicación en la piel u ocular. Otro método de administración es mediante aspiración o formulación en aerosol.

Para administración a mamíferos, y particularmente a seres humanos, se espera que el médico determinará la dosificación real y la duración del tratamiento, que será el más adecuado para un individuo y puede variar con la edad, peso y respuesta del individuo particular.

5 En una realización, las composiciones para administración pueden ser disoluciones estériles o, en otras realizaciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas. En una realización, las composiciones pueden comprender propileno glicol, polietileno glicol, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo, oleato de etilo o ciclodextrinas. En otra realización, las composiciones también pueden comprender agentes humectantes, emulsionantes y/o dispersantes. En otra realización, las composiciones también pueden comprender agua estéril o cualquier otro medio estéril inyectable.

10 En una realización, las composiciones de esta invención incluyen el SARM de esta invención o cualquier combinación de éste, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En una realización, "composición farmacéutica" puede significar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención junto con excipientes y/o vehículos adecuados útiles en los métodos de esta invención. En una realización, las composiciones comprenderán una cantidad terapéuticamente eficaz del SARM de esta invención. En una realización, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" puede referirse a la cantidad que proporciona un efecto terapéutico para una afección y régimen de administración dados. En una realización, dichas composiciones pueden administrarse por cualquier método conocido en la técnica.

20 En una realización, las composiciones de la presente invención se formulan como formas de dosificación orales o parenterales, tales como comprimidos no recubiertos, comprimidos recubiertos, píldoras, cápsulas, polvos, granulados, dispersiones o suspensiones. En otra realización, las composiciones de la presente invención se formulan para administración intravenosa. En otra realización, los compuestos de la presente invención se formulan en forma de pomada, crema o gel para administración transdérmica. En otra realización, los compuestos de la presente invención se formulan como un aerosol o pulverizador para aplicación nasal. En otra realización, las composiciones de la presente invención se formulan en una forma de dosificación líquida. Los ejemplos de formas de dosificación líquidas adecuadas incluyen disoluciones o suspensiones en agua, grasas y aceites farmacéuticamente aceptables, alcoholes u otros disolventes orgánicos, incluyendo ésteres, emulsiones, jarabes o elixires, disoluciones y/o suspensiones.

25 Los excipientes y vehículos adecuados pueden ser, según las realizaciones de la invención, sólidos o líquidos y el tipo se elige generalmente tomando como base el tipo de administración que se está usando. Los liposomas también pueden usarse para administrar la composición. Los ejemplos de vehículos sólidos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, gelatina y agar. Las formas de dosificación orales pueden contener agregantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes de color, agentes saporíferos, agentes inductores de flujo y agentes de fusión adecuados. Las formas de dosificación líquidas pueden contener, por ejemplo, disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agente de suspensión, diluyentes, edulcorantes, espesantes, y agentes de fusión adecuados. Las formas parenterales e intravenosas también deberán incluir minerales y otros materiales para hacerlas compatibles con el tipo de sistema de inyección o administración elegido. Por supuesto, también pueden usarse otros excipientes.

35 El SARM de esta invención puede administrarse a varias dosificaciones. En una realización, el SARM se administra a una dosificación de 0,1-200 mg al día. En una realización el SARM se administra a una dosis de 0,1-10 mg o, en otra realización, 0,1-25 mg, o en otra realización, 0,1-50 mg, o en otra realización, 0,3-15 mg, o en otra realización, 0,3-30 mg, o en otra realización, 0,5-25 mg, o en otra realización, 0,5-50 mg, o en otra realización, 0,75-15 mg, o en otra realización, 0,75-60 mg, o en otra realización, 1-5 mg, o en otra realización, 1-20 mg, o en otra realización, 3-15 mg, o en otra realización, 30-50 mg, o en otra realización, 30-75 mg, o en otra realización, 100-2.000 mg.

El SARM de esta invención puede administrarse a varias dosificaciones. En una realización el SARM se administra a una dosificación de 1 mg. En otra realización, el SARM se administra a una dosificación de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg ó 100 mg.

45 En una realización, los compuestos y composiciones de esta invención pueden usarse para cualquiera de los métodos de esta invención, como se describe en la presente memoria. En una realización, el uso del SARM o una composición que comprende el mismo, tendrá utilidad para inhibir, suprimir, aumentar o estimular una respuesta deseada en un sujeto, como entenderá un experto en la técnica. En otra realización, las composiciones pueden comprender además ingredientes activos adicionales, cuya actividad es útil para la aplicación particular para la que se está administrando el compuesto SARM.

50 La descripción proporciona el uso del compuesto SARM de esta invención, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos, para 1) tratar un trastorno relacionado con los huesos; 2) prevenir un trastorno relacionado con los huesos; 3) suprimir un trastorno relacionado con los huesos; 4) inhibir un trastorno relacionado con los huesos; 5) incrementar la fortaleza de un hueso en un sujeto; 5) incrementar la masa ósea

en un sujeto; 6) uso para la inhibición de la osteoclastogénesis. El compuesto SARM es un compuesto de fórmula III, como se describe en la presente memoria.

5 En un caso, el trastorno relacionado con los huesos es un trastorno genético o, en otro caso, está inducido como resultado de un régimen de tratamiento para una enfermedad dada. Por ejemplo, y en un caso, el SARM de esta invención es útil para tratar un trastorno relacionado con los huesos que surge como resultado de una terapia de privación de andrógenos, proporcionada en respuesta a carcinogénesis de próstata en un sujeto.

10 En un caso, la presente descripción proporciona un uso de un compuesto SARM para prevenir un trastorno relacionado con los huesos en un sujeto. En otro caso, la presente descripción proporciona un uso de un compuesto SARM para suprimir un trastorno relacionado con los huesos en un sujeto. En otro caso, la presente descripción proporciona un uso de un compuesto SARM para inhibir un trastorno relacionado con los huesos en un sujeto. En una realización, el compuesto SARM es de fórmula (III). En otra realización, el compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos.

15 En un caso, el trastorno relacionado con los huesos es osteoporosis. En otro caso, el trastorno relacionado con los huesos es osteopenia. En otro caso, el trastorno relacionado con los huesos es resorción ósea incrementada. En otro caso, el trastorno relacionado con los huesos es fractura ósea. En otro caso, el trastorno relacionado con los huesos es fragilidad ósea. En otro caso, el trastorno relacionado con los huesos es pérdida de BMD. En otro caso, el trastorno relacionado con los huesos es cualquier combinación de osteoporosis, osteopenia, resorción ósea incrementada, fractura ósea, fragilidad ósea y pérdida de BMD.

20 "Osteoporosis" se refiere, en un caso, a un adelgazamiento de los huesos con reducción de la masa ósea debido a la depleción de calcio y proteína ósea. En otro caso, osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por baja masa ósea y deterioro del tejido óseo, con un incremento consecuente de la fragilidad ósea y susceptibilidad a fractura. En los pacientes osteoporóticos, la fortaleza ósea es anormal, en un caso, con un incremento resultante del riesgo de fractura. En otro caso, la osteoporosis depleciona tanto el calcio como la proteína colágeno encontrados normalmente en el hueso, en un caso, lo que resulta bien en calidad ósea anormal o densidad ósea disminuida. En otro caso, los huesos que están afectados por osteoporosis pueden fracturarse sólo con una pequeña caída o daño que normalmente no causaría la fractura de un hueso. La fractura puede ser, en un caso, bien en la forma de rotura (como en la fractura de cadera) o colapso (como en una fractura de compresión de la columna vertebral). La columna vertebral, caderas y muñecas son las áreas comunes de fracturas óseas inducidas por osteoporosis, aunque también pueden ocurrir fracturas en otras áreas esqueléticas. La osteoporosis no chequeada puede dar lugar, en otro caso, a cambios en la postura, anomalía física y movilidad disminuida.

25 En un caso, la osteoporosis resulta de la privación de andrógenos. En otro caso, la osteoporosis sigue a la privación de andrógenos. En otro caso, la osteoporosis es osteoporosis primaria. En otro caso, la osteoporosis es osteoporosis secundaria. En otro caso, la osteoporosis es osteoporosis postmenopáusica. En otro caso, la osteoporosis es osteoporosis juvenil. En otro caso, la osteoporosis es osteoporosis idiopática. En otro caso, la osteoporosis es osteoporosis senil.

30 En otro caso, la osteoporosis primaria es osteoporosis primaria de Tipo I. En otro caso, la osteoporosis primaria es osteoporosis primaria de Tipo II.

35 La osteoporosis y la osteopenia son, en otro caso, enfermedades esqueléticas sistémicas caracterizadas por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo. "Deterioro de la microarquitectura" se refiere, en un caso, al adelgazamiento de la trabécula (definida más adelante) y a la pérdida de conexiones inter-trabeculares en el hueso. En otra realización, la "osteoporosis" se define como que tiene una BMD 2,5 desviaciones estándar (SD) o más por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una BMC 2,5 SD o más por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una BMD 2,0 SD o más por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una BMC 2,0 SD o más por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una BMD 3,0 SD o más por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una BMC 3,0 SD o más por debajo de la media del adulto joven. Cada definición de osteoporosis u osteopenia representa un caso separado de la presente invención.

40 En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una BMD 2,5 SD por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una BMC 25 SD por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una BMD 2,0 SD por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una BMC 2,0 SD por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una BMD 3,0 SD por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una BMC 3,0 SD por debajo de la media del adulto joven.

Los métodos para evaluar la osteoporosis y la osteopenia son muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, en un caso la BMD de un paciente, medida por densitometría y expresada en g/cm^2 , se compara con un "valor normal", que es la BMD media de adultos jóvenes del mismo sexo en su pico de masa ósea, lo que rinde una "puntuación T". En otro caso, la puntuación Z, la cantidad de pérdida ósea en un paciente, se compara con la pérdida esperada para individuos de la misma edad y sexo. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una puntuación T 2,5 SD o más por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una puntuación Z 2,5 SD o más por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una puntuación T 2,0 SD o más por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una puntuación Z 2,0 SD o más por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una puntuación T 3,0 SD o más por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una puntuación Z 3,0 SD o más por debajo de la media del adulto joven.

En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una puntuación T 2,5 SD por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una puntuación Z 2,5 SD por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una puntuación T 2,0 SD por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una puntuación Z 2,0 SD por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una puntuación T 3,0 SD por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, la "osteoporosis" se define como que tiene una puntuación Z 3,0 SD por debajo de la media del adulto joven. Cada definición de osteoporosis representa un caso separado de la presente invención.

El término "BMD" es, en un caso, un cálculo medido de la verdadera masa del hueso. La cantidad absoluta de hueso según se mide por BMD se correlaciona generalmente con la fortaleza ósea y su capacidad de soportar peso. Mediante la medición de la BMD, es posible predecir el riesgo de fractura de la misma manera que la medición de la presión sanguínea puede ayudar a predecir el riesgo de ictus.

La BMD, en un caso, puede medirse por técnicas de mapeo de BMD conocidas. En un caso, la densidad ósea de la cadera, columna vertebral, muñeca o calcáneo puede medirse por una variedad de técnicas. El método preferido para la medida de BMD es la densitometría de rayos x con doble nivel de energía (DEXA). La BMD de la cadera, columna vertebral antero-posterior (AP), columna vertebral lateral y muñeca puede medirse usando esta tecnología. La medida en cualquier sitio predice el riesgo global de fractura, pero la información de un sitio específico es el mejor factor predictivo de fractura en ese sitio. La tomografía computerizada cuantitativa (QCT) también se usa para medir BMD de la columna vertebral. Véanse, por ejemplo, "Nuclear Medicine: Quantitative Procedures" por Wahner H W, et al, publicado por Toronto Little, Brown & Co., 1983, páginas 107-132; "Assessment of Bone Mineral Part 1", J Nucl Medicine, p 1134-1141 (1984); y "Bone Mineral Density of The Radius" J Nucl Medicine 26: 13-39 (1985).

"Osteopenia" se refiere, en un caso, a tener una BMD o BMC entre 1 y 25 SD por debajo de la media del adulto joven. En otro caso, "osteopenia" se refiere a calcificación o densidad de los huesos disminuida. Este término engloba, en un caso, todos los sistemas esqueléticos en los que se indica dicha afección.

En un caso, el término "fractura ósea" se refiere a una rotura de huesos y engloba tanto fracturas óseas vertebrales como no vertebrales. El término "fragilidad ósea" se refiere, en un caso, a un estado debilitado de los huesos que los predispone a fracturas.

En un caso, el trastorno relacionado con los huesos se trata con un compuesto SARM de esta invención, o una combinación de éstos. En otro caso, pueden proporcionarse otros compuestos estimulantes de los huesos a un sujeto, antes de, simultáneamente con o después de la administración de un SARM o de unos SARM de esta invención. En un caso, dicho compuesto estimulante de los huesos puede comprender materiales naturales o sintéticos.

En un caso, el compuesto estimulante de los huesos puede comprender una proteína morfogenética ósea (BMP), un factor de crecimiento tal como factor de crecimiento epidérmico (EGF), un factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), un factor de crecimiento transformante ($\text{TGF-}\alpha$ o $\text{TGF-}\beta$), un factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF), un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), proteínas de erizo tales como erizo *sonic*, *indian* y *desert*, una hormona tal como hormona estimulante del folículo, hormona paratiroidea, péptido relacionado con la hormona paratiroidea, activinas, inhibinas, proteínas *frizzled*, *frzb* o *frazzled*, proteínas de unión a BMP tales como cordina y fetuina, una citoquina tal como IL-3, IL-7, GM-CSF, una quimioquina, tal como eotaxina, un colágeno, osteocalcina u osteonectina.

En otro caso, las composiciones para uso en el tratamiento de un trastorno óseo de esta invención pueden comprender un SARM o unos SARM de esta invención, un compuesto o compuestos estimulantes de los huesos adicionales y células osteogénicas. En un caso, una célula osteogénica puede ser una célula madre o célula progenitora, que puede inducirse para diferenciarse en un osteoblasto. En otro caso, la célula puede ser un osteoblasto.

En otro caso, pueden administrarse ácidos nucleicos que codifican compuestos estimulantes de los huesos al sujeto, lo que debe considerarse como parte de esta invención.

En un caso, la osteoporosis, osteopenia, resorción ósea incrementada, fractura ósea, fragilidad ósea o pérdida de BMD están causadas por un trastorno, disrupción o desequilibrio hormonal. En otro caso, estas afecciones ocurren independientemente de un trastorno, disrupción o desequilibrio hormonal. Cada posibilidad representa un caso separado de la presente invención.

5 En un caso, el trastorno, disrupción o desequilibrio hormonal comprende un exceso de una hormona. En otro caso, el trastorno, disrupción o desequilibrio hormonal comprende una deficiencia de una hormona. En un caso, la hormona es una hormona esteroide. En otro caso, la hormona es un estrógeno. En otro caso, la hormona es un andrógeno. En otro caso, la hormona es un glucocorticoide. En otro caso, la hormona es un corticosteroide. En otro caso, la hormona es Hormona Luteinizante (LH). En otro caso, la hormona es Hormona Estimulante del Folículo (FSH). En otro caso, el
10 trastorno, disrupción o desequilibrio hormonal está asociado con la menopausia. En otro caso, la deficiencia hormonal es un resultado de manipulación específica, como un producto lateral de tratar una enfermedad o trastorno en el sujeto. Por ejemplo, la deficiencia hormonal puede ser un resultado de la depleción de andrógenos en un sujeto, como una terapia para el cáncer de próstata en el sujeto.

15 En un caso, la presente descripción proporciona un uso del compuesto SARM de estructura (III) para incrementar la fortaleza de un hueso de un sujeto. En otra realización, el compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos. Así, incrementando la fortaleza de un hueso de un sujeto.

En otro caso, el sujeto tiene una osteoporosis. En otro caso, la osteoporosis es inducida por hormonas.

20 En un caso, la presente descripción proporciona un uso del compuesto SARM de fórmula (III) para incrementar la masa ósea de un sujeto. En otra realización, el compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos o una composición que comprende el mismo.

25 En otro caso, el sujeto tiene osteoporosis. En otro caso, la osteoporosis es inducida por hormonas. En otro caso, el sujeto tiene sarcopenia o caquexia. En otro caso, la presente descripción proporciona el incremento de masa ósea en el sujeto, que es masa ósea cortical. En otro caso, la masa ósea es masa ósea trabecular. En otro caso, la masa ósea es una masa ósea esponjosa.

En un caso, la presente descripción proporciona uso del compuesto SARM de fórmula (III) para estimular la formación ósea. En otra realización, el compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos o una composición que comprende el mismo.

30 En otro caso, el compuesto SARM de fórmula (III) estimula o aumenta la osteoblastogénesis. En otro caso, dicho compuesto SARM inhibe la proliferación de osteoblastos.

35 En un caso, la presente descripción proporciona la formación ósea a través de la estimulación o aumento de la proliferación de los osteoblastos. En un caso, el término "osteoblasto" se refiere a una célula que participa en la formación ósea. En un caso, la implicación de los osteoblastos en la formación ósea puede formar el tejido y depositar minerales en él, proporcionando al hueso su fortaleza. En otro caso, la presente descripción proporciona la formación ósea mediante la supresión de la inducción de los osteoclastos, o en otro caso, la actividad. En un caso, el término "osteoclasto" se refiere a una célula que participa en el remodelado óseo y en particular en la resorción ósea.

40 En un caso, las enfermedades o trastornos óseos se tratan por los métodos de la presente descripción mediante la estimulación de la formación ósea. En otro caso, los tratamientos de la presente descripción proporcionan el mantenimiento de la masa ósea. La masa ósea se mantiene por un equilibrio entre la actividad de los osteoblastos que forman el hueso y los osteoclastos que lo degradan. En un caso, los compuestos y métodos de la presente descripción proporcionan un medio mediante el cual dicho equilibrio se mantiene.

45 Las Figuras 1-2 demuestran que el compuesto SARM III inducía la diferenciación de las células de la médula ósea a osteoblastos inhibiendo así la inducción de osteoclastos, lo que indica efectos directos de los SARM tanto en los osteoblastos como en los osteoclastos, lo que sería útil para incrementar la masa ósea en los pacientes osteoporóticos.

50 En un caso, la presente descripción proporciona uso del compuesto SARM de esta invención, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos, para 1) tratar un trastorno de desgaste muscular; 2) prevenir un trastorno de desgaste muscular; 3) tratar, prevenir, suprimir, inhibir o reducir pérdida muscular debida a un trastorno de desgaste muscular; 4) tratar, prevenir, inhibir, reducir o suprimir el desgaste muscular debido a un trastorno de desgaste muscular; y/o 5) tratar, prevenir, inhibir, reducir o suprimir el catabolismo de proteínas musculares debido un trastorno de desgaste muscular. En una realización, el compuesto SARM es un compuesto de

fórmula (III) como se describe en la presente memoria. En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende el compuesto SARM III para uso en los métodos como se describe en la presente memoria.

5 En un caso, la presente descripción proporciona un uso del compuesto SARM III para tratar a un sujeto que padece un trastorno de desgaste muscular. En otra realización, el compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos o una composición que comprende el mismo. Así, tratando a un sujeto que padece un trastorno de desgaste muscular.

10 En otro caso, el uso de un compuesto SARM para tratar a un sujeto que padece un trastorno de desgaste muscular incluye administrar una composición farmacéutica que incluye el compuesto SARM. En otro caso, la etapa de administración incluye inyectar por vía intravenosa, intraarterial o intramuscular a dicho sujeto dicha composición farmacéutica en forma líquida; implantar subcutáneamente en dicho sujeto un gránulo que contiene dicha composición farmacéutica; administrar por vía oral a dicho sujeto dicha composición farmacéutica en una forma líquida o sólida; o aplicar por vía tópica en la superficie de la piel de dicho sujeto dicha composición farmacéutica.

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

20 Una afección o trastorno de desgaste se define en la presente memoria como una afección o trastorno que se caracteriza, al menos en parte, por una pérdida anormal, progresiva de masa de órganos o tejido. Una afección de desgaste puede ocurrir como un resultado de una patología tal como, por ejemplo, cáncer o una infección o puede deberse a un estado fisiológico o metabólico, tal como desuso por pérdida de forma física que puede ocurrir, por ejemplo, debido a reposo en cama prolongado o cuando una extremidad se inmoviliza, tal como en una escayola. Una afección de desgaste también puede estar asociada con la edad. La pérdida de masa corporal que ocurre durante una afección de desgaste puede caracterizarse por una pérdida de peso corporal total, o una pérdida de peso de órganos tal como una pérdida de masa ósea o muscular debida a una disminución en las proteínas tisulares.

25 En un caso, "desgaste de los músculos" o "desgaste muscular", usados en la presente memoria indistintamente, se refieren a la pérdida progresiva de masa muscular y/o al debilitamiento y degeneración progresivas de los músculos, incluyendo los músculos esqueléticos o voluntarios que controlan el movimiento, músculos cardíacos que controlan el corazón y músculos lisos. En un caso, la afección o trastorno de desgaste muscular es una afección o trastorno de desgaste muscular crónico. "Desgaste muscular crónico" se define en la presente memoria como la pérdida progresiva crónica (es decir, que persiste durante un periodo largo de tiempo) de masa muscular y/o al debilitamiento y degeneración progresiva crónica del músculo.

35 La pérdida de masa muscular que ocurre durante el desgaste muscular puede caracterizarse por una descomposición o degradación de proteínas musculares por el catabolismo de las proteínas musculares. El catabolismo de las proteínas ocurre debido a una proporción anormalmente alta de degradación de proteínas, una proporción anormalmente baja de síntesis de proteínas o una combinación de ambas. El catabolismo o depleción de proteínas, ya sea causado por un alto grado de degradación de proteínas o un bajo grado de síntesis de proteínas, da lugar a una disminución en la masa muscular y a desgaste muscular. El término "catabolismo" tiene su significado conocido comúnmente en la técnica, específicamente una forma de quemar energía del metabolismo.

40 El desgaste muscular puede ocurrir como un resultado de una patología, enfermedad, afección o trastorno. En una realización, la patología, dolencia, enfermedad o afección es crónica. En otra realización, la patología, dolencia, enfermedad o afección es genética. En otra realización, la patología, dolencia, enfermedad o afección es neurológica. En otra realización, la patología, dolencia, enfermedad o afección es infecciosa. Tal y como se describe en la presente memoria, las patologías, enfermedades, afecciones o trastornos para los que se administran los compuestos y composiciones de la presente invención son aquellas que directamente o indirectamente producen un desgaste (es decir, pérdida) de masa muscular, esto es un trastorno de desgaste muscular.

45 En un caso, el desgaste muscular en un sujeto es un resultado de que el sujeto tenga una distrofia muscular; atrofia muscular; atrofia muscular espinal-bulbar (SBMA) ligada a X, caquexia; malnutrición, tuberculosis, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), cáncer, fallo renal de estadio avanzado, sarcopenia, enfisema, osteomalacia o cardiomiopatía.

50 En otro caso, el trastorno de desgaste muscular se debe a infección con enterovirus, virus de Epstein-Barr, herpes zoster, VIH, tripanosomas, influenza, coxsackie, rickettsia, triquinela, esquistosoma o micobacteria.

Las distrofias musculares son enfermedades genéticas caracterizadas por la debilitación y degeneración progresivas de los músculos esqueléticos o voluntarios que controlan el movimiento. Los músculos del corazón y algunos otros

músculos involuntarios también están afectados en algunas formas de la distrofia muscular. Las formas principales de distrofia muscular (MD) son: distrofia muscular de duchenne, distrofia miotónica, distrofia muscular de duchenne, distrofia muscular de becker, distrofia muscular de cinturas, distrofia muscular facioescapulohumeral, distrofia muscular congénita, distrofia muscular oculofaríngea, distrofia muscular distal y distrofia muscular emery-dreifuss.

5 La distrofia muscular puede afectar a gente de todas las edades. Aunque algunas formas resultan aparentes en primer lugar en la infancia o niñez, otras pueden no aparecer hasta mediana edad o después. La MD de Duchenne es la forma más común, que afecta típicamente a los niños. La distrofia miotónica es la más común de estas enfermedades en los adultos.

10 La atrofia muscular (MA) se caracteriza por la pérdida por desgaste o disminución del músculo y una disminución en la masa muscular. Por ejemplo, la MA post-polio es un desgaste muscular que ocurre como parte del síndrome post-polio (PPS). La atrofia incluye debilitamiento, fatiga muscular y dolor.

15 Otro tipo de MA es atrofia muscular espinal-bulbar ligada a X (SBMA - también conocida como Enfermedad de Kennedy). Esta enfermedad surge a partir de un defecto en el gen del receptor de andrógenos en el cromosoma X, afecta sólo a hombres, y su inicio es en la niñez. Como la causa primaria de la enfermedad es una mutación en el receptor de andrógenos, la sustitución de andrógenos no es una estrategia terapéutica actual. Hay algunos estudios investigacionales en los que se proporciona propionato de testosterona exógeno para reforzar los niveles de andrógeno con la esperanza de superar la insensibilidad a andrógenos y quizá proporcionar un efecto anabólico. Aún, el uso de niveles suprafiológicos de testosterona para la suplementación tendrá limitaciones y otras complicaciones potencialmente graves.

20 La caquexia es el debilitamiento y pérdida de peso causadas por una enfermedad o como un efecto secundario de una dolencia. La caquexia cardiaca, es decir, un desgaste de proteínas musculares tanto del músculo cardiaco como esquelético, es una característica de fallo cardiaco congestivo. La caquexia por cáncer es un síndrome que ocurre en pacientes con tumores sólidos y malignidades hematológicas y se manifiesta por pérdida de peso con depleción masiva de masa tanto de tejido adiposo como muscular magro.

25 La caquexia también se observa en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), miopatía asociada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y/o el debilitamiento/desgaste muscular es una manifestación clínica relativamente común del SIDA. Los individuos con miopatía asociada a VIH o debilitamiento o desgaste muscular experimentan típicamente una pérdida de peso significativa, debilitamiento muscular generalizado o proximal, flacidez y atrofia muscular.

30 La sarcopenia es una enfermedad debilitante que afecta a los pacientes mayores y enfermos crónicos y se caracteriza por la pérdida de masa y función muscular. Además, una masa corporal magra incrementada está asociada con morbilidad y mortalidad disminuidas para determinados trastornos de desgaste muscular. Además, otras circunstancias y afecciones están ligadas a, y pueden causar trastornos de desgaste muscular. Por ejemplo, los estudios han mostrado que en casos graves de lumbago crónico, existe desgaste muscular paraespinal.

35 El desgaste muscular también está asociado con la edad avanzada. Se cree que el debilitamiento general en edad avanzada se debe a desgaste muscular. A medida que el cuerpo envejece, una proporción creciente de músculo esquelético se reemplaza por tejido fibroso. El resultado es una reducción significativa de fortaleza, rendimiento y resistencia musculares.

40 La hospitalización durante un largo periodo de tiempo debida a enfermedad o lesión, o la pérdida de forma física por desuso que ocurre, por ejemplo cuando una extremidad se inmoviliza, también puede dar lugar a desgaste muscular. Los estudios han mostrado que en pacientes que padecen lesiones, enfermedades crónicas, quemaduras, trauma o cáncer, que están hospitalizados durante largos periodos de tiempo, existe un desgaste muscular unilateral duradero con una disminución consecuente de la masa corporal.

45 Las lesiones o daño en el sistema nervioso central (SNC) también están asociadas con trastornos de desgaste muscular. Las lesiones o daño en el SNC pueden ser, por ejemplo, causadas por enfermedades, trauma o químicos. Los ejemplos son lesión o daño nervioso central, lesión o daño nervioso periférico y lesión o daño en la médula espinal.

En otro caso, el desgaste muscular puede ser un resultado del alcoholismo, y puede tratarse con los compuestos y composiciones de la invención.

50 En un caso, la presente descripción proporciona un uso de un compuesto SARM de fórmula (III) para prevenir un trastorno de desgaste muscular en un sujeto. El compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos. En otro caso, la administración comprende administrar una composición farmacéutica que comprende dicho SARM y/o su isómero óptico, metabolito, sal

farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido o cualquier combinación de éstos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Así, previniendo un trastorno de desgaste muscular en un sujeto.

5 En un caso, la invención proporciona un uso de un compuesto SARM de fórmula (III) para tratar afecciones de desgaste muscular asociadas con enfermedades crónicas. El compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos o una composición que comprende el mismo. En otro caso, el uso de dicho compuesto SARM se administra oralmente a dicho sujeto.

10 En un caso, la presente descripción proporciona un uso de los compuestos SARM III para prevenir un trastorno de desgaste muscular en un sujeto, en otro caso, suprimir un trastorno de desgaste muscular en un sujeto, en otro caso inhibir un trastorno de desgaste muscular en un sujeto, en otro caso reducir la incidencia de un desgaste muscular en un sujeto. El compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos o una composición que comprenda el mismo.

En otro caso, la presente descripción proporciona el uso del compuesto SARM de esta invención o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos o una composición que comprenda el mismo, para tratar, prevenir, suprimir, inhibir o reducir la incidencia de un trastorno de desgaste muscular en un sujeto.

15 En otro caso, la presente descripción proporciona el uso del SARM de esta invención, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos o una composición que comprenda el mismo, para incrementar el rendimiento muscular, tamaño muscular, fortaleza muscular o cualquier combinación de éstos en un sujeto.

20 En otro caso, el SARM y las composiciones de esta invención son útiles para estimular o acelerar la recuperación después de un procedimiento quirúrgico.

En un caso, la presente descripción proporciona un uso del compuesto SARM III para reducir la masa grasa en un sujeto. El compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero, derivado, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, polimorfo, cristal, impureza, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos o una composición que comprenda el mismo.

25 En otro caso, la presente descripción proporciona el uso del compuesto SARM de esta invención, que tiene la estructura de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos o una composición que comprenda el mismo, para tratar la obesidad o diabetes asociada con un síndrome metabólico en un sujeto.

30 En otro caso, el sujeto tiene un desequilibrio, trastorno o enfermedad hormonal. En otro caso, el sujeto tiene menopausia.

En un caso, la presente descripción proporciona un uso del compuesto SARM III para incrementar una masa magra en un sujeto. El compuesto SAM es de fórmula III o su isómero óptico, metabolito, derivado, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos. Así, incrementado una masa grasa en un sujeto.

35 En otro caso, el sujeto tiene un desequilibrio, trastorno o enfermedad hormonal. En otro caso, el sujeto tiene menopausia.

40 Las Figuras 3-7 demuestran que el Compuesto III es anabólico aunque mínimamente androgénico, por lo que dichos compuestos pueden ser útiles para tratar grupos de pacientes en los que los andrógenos estaban contraindicados en el pasado. Se mostró que el Compuesto III estimula el crecimiento muscular, ya sea en presencia o ausencia de testosterona a la vez que ejerce efectos anti-proliferativos en la próstata, así, en un caso, el SARM de esta invención restaura la masa muscular perdida en pacientes con sarcopenia o caquexia.

45 En un caso, el SARM de esta invención se administra por vía intravenosa, mediante la inyección de la composición farmacéutica en forma líquida al sujeto. En otro caso, el SARM de esta invención se administra por vía intra-arterial, mediante la inyección de la composición farmacéutica en forma líquida al sujeto. En otro caso, el SARM de esta invención se administra por vía intramuscular, mediante la inyección de la composición farmacéutica en forma líquida al sujeto. En otro caso, el SARM de esta invención se administra por vía subcutánea, mediante el implante de un gránulo que contiene la composición farmacéutica en el sujeto. En otro caso, los SARM de esta invención se administran por vía oral mediante la administración de la composición farmacéutica en una forma líquida o sólida al sujeto. En otro caso, los SARM de esta invención se administran por vía tópica mediante la aplicación de la composición farmacéutica en la superficie de la piel del sujeto.

- 5 La presente descripción proporciona, en un caso, el uso del compuesto III en un método seguro y eficaz para tratar, prevenir, suprimir, inhibir o reducir la pérdida de músculo y/o el catabolismo de las proteínas musculares debido a desgaste muscular. La invención es útil, en otro caso, para tratar a un sujeto que padece un trastorno de desgaste muscular o, en otro caso, para tratar un trastorno relacionado con los huesos. En una realización, el sujeto es un sujeto mamífero.
- 10 En otro caso, la presente descripción se refiere al uso del compuesto SARM III en un método para prevenir, suprimir, inhibir o reducir la incidencia de obesidad en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, N-óxido o cualquier combinación de éstos, en una cantidad eficaz para prevenir, suprimir, inhibir o reducir la incidencia de obesidad en el sujeto.
- 15 En un caso, el compuesto SARM de la presente invención altera los niveles de leptina en un sujeto. En otro caso, el compuesto SARM disminuye los niveles de leptina. En otra realización, el compuesto SARM de la presente invención incrementa los niveles de leptina en un sujeto. Se sabe que la leptina tiene un efecto en el apetito en la pérdida de peso en ratones obesos y así se ha implicado en la obesidad.
- 20 El SARM de esta invención, en un caso, afecta los niveles circulantes o, en otro caso, tisulares de la leptina. En un caso, el término "nivel/es de leptina" se refiere al nivel sérico de leptina. Tal y como se contempla en la presente memoria, el compuesto SARM de la presente invención tiene un efecto en la leptina *in vitro* e *in vivo*. Los niveles de leptina pueden medirse por métodos conocidos para un experto en la técnica, por ejemplo, por kits de ELISA disponibles comercialmente. Además, los niveles de leptina pueden determinarse en ensayos *in vitro*, o en ensayos *in vivo*, por cualquier método conocido para un experto en la técnica.
- 25 Como la leptina está implicada en el control del apetito, pérdida de peso, ingesta de alimentos y gasto energético, modular y/o controlar los niveles de leptina es una estrategia terapéutica útil para tratar, prevenir, inhibir o reducir la incidencia de obesidad en sujetos que padecen obesidad. Modular el nivel de leptina puede resultar en una pérdida de apetito, una reducción de la ingesta de alimentos y un incremento en el gasto energético en el sujeto, y así puede contribuir al control y tratamiento de la obesidad.
- El término "obesidad" se define, en un caso, como un incremento en el peso corporal más allá del límite del requerimiento esquelético y físico, como resultado de la acumulación excesiva de grasa en el cuerpo.
- 30 El término "trastorno metabólico asociado con la obesidad" se refiere, en un caso, a un trastorno que resulta de, es una consecuencia de, está exacerbado por o es secundario a la obesidad. Los ejemplos no limitativos de dicho trastorno son osteoartritis, diabetes mellitus Tipo II, presión sanguínea incrementada, ictus y enfermedad cardíaca.
- El término "osteoartritis" se refiere, en otro caso, a una enfermedad articular degenerativa no inflamatoria que ocurre sobre todo en personas mayores, caracterizada por la degeneración del cartilago articular, hipertrofia de los huesos y los márgenes y cambios en la membrana sinovial. Se acompaña, en otros casos, de dolor y rigidez, particularmente después de una actividad prolongada.
- 35 El término "diabetes", en un caso, se refiere a la ausencia relativa o absoluta de insulina que da lugar a un metabolismo de carbohidratos descontrolado. La mayor parte de los pacientes pueden clasificarse clínicamente como que tienen bien diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM o diabetes de Tipo I) o diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM o diabetes de Tipo II).
- 40 El término "presión sanguínea incrementada" o "hipertensión" se refiere, en otros casos, a una presión sanguínea repetidamente alta por encima de 140 sobre 90 mmHg. La presión sanguínea crónicamente elevada puede causar cambios en los vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo, adelgazamiento del músculo cardíaco, fallo renal y daño cerebral.
- 45 El término "ictus" se refiere, en otros casos, a daño en las células nerviosas en el cerebro debido a un suministro insuficiente de sangre causado frecuentemente por el estallido de un vaso sanguíneo o un coágulo sanguíneo. El término "enfermedad cardíaca", en otros casos se refiere al mal funcionamiento de la función y actividad normales del corazón, incluyendo fallo cardíaco.
- 50 Además recientemente se ha mostrado que los andrógenos están implicados en el cometido de las células pluripotenciales mesenquimáticas en el linaje miogénico y bloquear la diferenciación en linaje adipogénico (Singh et al., Endocrinology, 2003, jul 24). De acuerdo con esto, los compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos pueden ser útiles en los métodos para bloquear la adipogénesis y/o alterar la diferenciación de células madre, como se describe en la presente memoria.

- 5 En otro caso, la presente descripción se refiere al uso del compuesto SARM III en un método para estimular, incrementar o facilitar la pérdida de peso en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de éstos, en una cantidad eficaz para estimular, incrementar o facilitar la pérdida de peso en el sujeto.
- 10 En otro caso, la presente descripción se refiere al uso del compuesto III en un método para disminuir, suprimir, inhibir o reducir el apetito de un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de éstos, en una cantidad eficaz para disminuir, suprimir, inhibir o reducir el apetito del sujeto.
- 15 En otro caso, la presente descripción se refiere al uso del compuesto SARM III en un método para alterar la composición corporal de un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de éstos, en una cantidad eficaz para alterar la composición corporal del sujeto. En un caso, alterar la composición corporal comprende alterar la masa corporal magra, la masa corporal sin grasa o una combinación de éstas.
- 20 En otro caso, la presente descripción se refiere al uso del compuesto SARM III en un método para alterar la composición corporal magra o la masa corporal sin grasa de un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de éstos, en una cantidad eficaz para alterar la composición corporal magra o la masa corporal sin grasa del sujeto.
- 25 En otro caso, la presente descripción se refiere al uso del compuesto SARM III en un método para convertir grasa en músculo magro en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de éstos, en una cantidad eficaz para convertir grasa en músculo magro en el sujeto.
- 30 En otro caso, la presente descripción se refiere al uso del compuesto SARM III en un método para tratar un trastorno metabólico asociado con la obesidad en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de esta invención y/o su isómero óptico, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de éstos, en una cantidad eficaz para tratar el trastorno metabólico asociado con la obesidad en el sujeto.
- 35 En otro caso, la presente descripción se refiere al uso del compuesto SARM III en un método para prevenir, suprimir, inhibir o reducir un trastorno metabólico asociado con la obesidad en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de esta invención y/o su isómero, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de éstos, en una cantidad eficaz para prevenir, suprimir, inhibir o reducir el trastorno metabólico asociado con la obesidad en el sujeto.
- 40 En un caso, el trastorno metabólico asociado con la obesidad es hipertensión. En otro caso, el trastorno es osteoartritis. En otro caso, el trastorno es diabetes mellitus de Tipo II. En otro caso, el trastorno es presión sanguínea incrementada. En otro caso, el trastorno es ictus. En otra realización, el trastorno es enfermedad cardíaca.
- 45 En otro caso, la presente descripción se refiere al uso del compuesto SARM III en un método para disminuir, suprimir, inhibir o reducir la adipogénesis en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de éstos, en una cantidad eficaz para disminuir, suprimir, inhibir o reducir la adipogénesis en el sujeto.
- 50 En otro caso, la presente descripción se refiere al uso del compuesto SARM III en un método para alterar la diferenciación de las células madre en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de éstos, en una cantidad eficaz para alterar la diferenciación de las células madre en el sujeto.
- En otro caso, la presente descripción se refiere al uso del compuesto SARM III en un método para alterar el nivel de leptina en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de éstos, en una cantidad eficaz para alterar el nivel de leptina en el sujeto. En una realización, alterar el nivel de leptina comprende disminuir el nivel de leptina en el sujeto.

5 En otro caso, la presente descripción se refiere al uso del compuesto SARM III en un método para disminuir, suprimir, inhibir o reducir el nivel de leptina en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de éstos, en una cantidad eficaz para disminuir, suprimir, inhibir o reducir el nivel de leptina en el sujeto.

10 En un caso, el SARM que es útil para a) tratar, prevenir, suprimir, inhibir o reducir la obesidad; b) estimular, incrementar o facilitar la pérdida de peso; c) disminuir, suprimir, inhibir o reducir el apetito; d) alterar la composición corporal; e) alterar la masa corporal magra o la masa corporal sin grasa; f) convertir grasa en músculo magro; g) tratar, prevenir, suprimir, inhibir o reducir un trastorno metabólico asociado con la obesidad, por ejemplo, hipertensión, osteoartritis, diabetes mellitus de Tipo II, presión sanguínea incrementada, ictus, o enfermedad cardíaca; h) disminuir, suprimir, inhibir o reducir la adipogénesis; i) alterar la diferenciación de células madre; y/o j) alterar el nivel de leptina, es un compuesto representado por la estructura de fórmula (III).

15 En un caso, el SARM de esta invención encuentra utilidad para tratar o detener la progresión de, o tratar los síntomas de la diabetes. En otro caso, el SARM de esta invención es útil para tratar co-morbididades relacionadas con la diabetes. Estas afecciones incluyen: hipertensión, enfermedad cerebrovascular, enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias, degeneración macular, retinopatía diabética (enfermedad ocular) y ceguera, cataratas-inflamación sistémica (caracterizada por la elevación de los marcadores inflamatorios tales como velocidad de sedimentación de los eritrocitos o proteína C reactiva), defectos de nacimiento, diabetes relacionada con el embarazo, pre-eclampsia e hipertensión en el embarazo, enfermedad renal (insuficiencia renal, fallo renal) enfermedad nerviosa (neuropatía diabética), infecciones fúngicas superficiales y sistémicas, fallo cardíaco congestivo, gota/hiperuricemia, obesidad, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso (esteatohepatitis no alcohólica, o NASH), y enfermedades de la piel relacionadas con la diabetes tales como Necrobiosis Lipóidica Diabeticorum (NLD), Ampollas de la diabetes (Bullosis Diabeticorum), Xantomatosis Eruptiva, Esclerosis Digital, Granuloma Anular Diseminado, y Acanthisis Nigricans.

25 En un caso, la presente descripción proporciona el uso del compuesto SARM III en un método para a) tratar, prevenir, suprimir o inhibir la aterosclerosis; b) tratar, prevenir, suprimir o inhibir el daño hepático debido a depósitos de grasa que comprende la etapa de administrar al sujeto el modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, N-óxido, o cualquier combinación de éstos o una composición que comprende el mismo, en una cantidad eficaz para tratar, prevenir o inhibir la aterosclerosis y daño hepático debido a depósitos de grasa.

30 En un caso, el SARM es útil para a) tratar, prevenir, suprimir, inhibir o reducir la aterosclerosis; b) tratar, prevenir, suprimir o inhibir el daño hepático debido a depósitos de grasa.

35 En un caso aterosclerosis se refiere a una enfermedad lenta, compleja que puede empezar con el daño a la capa más profunda de la arteria. En otro caso, las causas del daño en la pared arterial pueden incluir a) niveles elevados de colesterol en la sangre; b) presión sanguínea alta; c) tabaquismo; d) diabetes. En otro caso, la afección se puede tratar en un fumador, a pesar del hecho de que el tabaquismo empeora en gran medida la aterosclerosis y acelera su crecimiento en las arterias coronarias, la aorta y las arterias de las piernas. De manera similar, en otro caso, el compuesto de fórmula (III) descrito puede ser útil para tratar sujetos con un historial familiar de enfermedad cardiovascular prematura que tienen un riesgo incrementado de aterosclerosis.

40 En un caso, el daño hepático debido a depósitos de grasa se refiere a la acumulación de grasa en las células hepáticas formando un Hígado Graso que puede estar asociado con o puede dar lugar a la inflamación del hígado. Esto puede causar fibrosis y endurecimiento del hígado. Cuando la fibrosis se extiende, se denomina cirrosis. En otro caso, la grasa se acumula en el hígado como obesidad. En otro caso, el hígado graso está asociado con diabetes mellitus, altos triglicéridos en sangre, y un gran uso de alcohol. En otro caso, el hígado graso puede ocurrir con determinadas enfermedades tales como tuberculosis y malnutrición, cirugía de bypass intestinal para obesidad, exceso de vitamina A en el cuerpo o el uso de determinados fármacos tales como ácido valproico (marcas comerciales: Depakene/Depakote) y corticosteroides (cortisona, prednisona). Algunas veces, el hígado graso ocurre como una complicación del embarazo.

45 En un caso, los métodos de uso para tratar un sujeto son cuando el sujeto es un ser humano y, en otro caso, cuando el sujeto es un hombre o, en otro caso, cuando el sujeto es una mujer.

50 En otro caso, la presente descripción proporciona el uso del SARM de esta invención, o una composición que comprende el mismo, para estimular o suprimir la espermatogénesis en un sujeto masculino. Algunos SARM presentan, entre otras, actividad androgénica, que a su vez estimula la espermatogénesis. En otro caso, los SARM presentan actividad antagonista en las gónadas de un sujeto, que a su vez, puede suprimir la espermatogénesis. En un caso, el SARM puede usarse por lo tanto como contraceptivo.

Los ejemplos siguientes se presentan con el fin de ilustrar más completamente las características del compuesto Modulador Selectivo del Receptor de Andrógenos (SARM) de fórmula III y las realizaciones preferidas de la invención. Sin embargo, no debe considerarse de ninguna forma que limitan el amplio alcance de la invención.

Ejemplos

5 **Ejemplo 1:**

Efectos del compuesto III Modulador Selectivo del Receptor de Andrógenos (SARM) en la Diferenciación de Células Progenitoras a Osteoblastos y Osteoclastos.

Materiales y Métodos:

Químicos

10 El compuesto III, THT y PTH se prepararon a concentraciones que varían de 1nM-1µM.

Animales

Se sacrificaron ratas hembra de cuatro meses de edad por eutanasia y los fémures se extrajeron de los animales. Los fémures se limpiaron de todos los tejidos musculares y conectivos y se almacenaron en hielo en Medio Mínimo Esencial (MEM) con penicilina, Estreptomicina y Fungizona hasta que las células se cultivaron.

15 **Cultivo de Células de Médula Ósea**

Todos los materiales de cultivo celular se obtuvieron de Invitrogen (Carisbad, CA). Los fémures se lavaron en primer lugar en etanol al 70% y se lavaron tres veces con 5 ml de penicilina y de estreptomina. Los dos extremos de los fémures se rompieron y las células de la médula ósea se lavaron con 15 ml de MEM con penicilina, Estreptomina y Fungizona en un tubo cónico de 50 ml y se almacenaron en hielo. Se realizó el mismo procedimiento con todos los fémures. Las células de la médula ósea se juntaron y se centrifugaron a 1.000 rpm durante 5 min en una centrífuga clínica. Las células se resuspendieron en MEM sin rojo de fenol suplementado con 10% suero tratado con carbón, penicilina, estreptomina y fungizona. Las células se trituraron a través de una aguja de 22g, se contaron en un microscopio y se plaquearon a 1,5 millones de células por pocillo en una placa de 6 pocillos en MEM sin rojo de fenol suplementado con 15% suero tratado con carbón, penicilina, estreptomina, 300 ng/ml de fungizona, 0,28 mM ácido ascórbico y 10 mM β-glicerofosfato para que se diferencien en el linaje fibroblasto/osteoblasto y a 2,5 millones de células por pocillo en una placa de 24 pocillos en MEM sin rojo de fenol suplementado con 10% suero tratado con carbón, penicilina, estreptomina y 300 ng/ml de fungizona para que se diferencien en el linaje osteoclasto. El medio se cambió en el día 2 y las células se trataron con la hormona indicada. Los cultivos de osteoclastos se realizaron en presencia de 50 ng Ligando RANK y 10 ng de GM-CSF para inducir la osteoclastogénesis. El medio se cambió completamente cada tres días para los cultivos de osteoclastos. Para los cultivos de fibroblastos, la mitad del medio de cultivo se cambió cada tres días para dejar los factores de crecimiento secretados por las células.

Tinción de las Células

Al final de los 12 días, las células se fijaron en 10% formalina tamponada para los cultivos de fibroblastos y 4% formaldehído en PBS para los cultivos de osteoclastos. Los fibroblastos se tiñeron para actividad fosfatasa alcalina y la D.O. a 405 nm se midió usando un espectrofotómetro como se ha descrito previamente. Los osteoclastos se tiñeron para Actividad Fosfatasa Ácida Tartrato Resistente (TRAP) y las células que tenían 2 o más núcleos se contaron en microscopio y se representaron como se ha indicado previamente.

Resultados

40 **Los SARM son inductores potentes de la diferenciación de células de la médula ósea hacia el linaje osteoblasto y osteoclasto**

Los andrógenos ejercen efectos anabólicos en el hueso y la ausencia de andrógenos bajo condiciones tales como la terapia de privación de andrógenos en el cáncer de próstata y en la edad avanzada han indicado claramente los beneficios de los andrógenos como una hormona protectora de los huesos. Sin embargo, el uso de andrógenos ectópicos está limitado debido a sus efectos secundarios y también debido al riesgo de la conversión de los andrógenos en estrógenos.

Con el fin de determinar si un SARM podría ser terapéutico obviando los efectos secundarios anteriores, se evaluaron varios moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) en términos de su capacidad de tener efectos protectores en el hueso, con menos efectos secundarios, como se observa con la hormona parental. La eficacia de la Di-

5 hidrotosterona (DHT) y la hormona Paratiroidea (PTH) se compararon con un SARM, el Compuesto III en términos de su capacidad de diferenciar células primarias de la médula ósea de rata hacia el linaje osteoblasto y osteoclasto (Figuras 1 y 2). Las células de la médula ósea de ratas se cultivaron en presencia o ausencia de las hormonas indicadas anteriormente durante 12 días en medio de cultivo y se evaluaron en términos de su diferenciación hacia el linaje osteoblasto u osteoclasto.

10 La DHT y el Compuesto III todos incrementaron la diferenciación de las células primarias de la médula ósea hacia el linaje osteoblasto según se mide por la actividad fosfatasa alcalina (ALP) de las células (Fig. 1). A concentración 1 μ M, DHT y el SARM indujeron la actividad ALP de manera comparable mientras que a las concentraciones menores de 100 nM y 10 nM, el Compuesto III mostró una mejor inducción que DHT. PTH, otra hormona anabólica del hueso, indujo la tinción de ALP sólo a alta concentración pero no a concentraciones menores.

15 La Fig. 2 muestra un incremento claro en el número de osteoclastos multinucleados TRAP positivos, cuando las células se incubaron en presencia de ligando RANK y GM-CSF. El tratamiento de las células con DHT o SARM inhibió significativamente la proliferación de osteoclastos multinucleados TRAP positivos inducida por el ligando RANK y GM-CSF. PTH inhibió la inducción a concentraciones más altas, sin embargo, a concentraciones menores, PTH incrementó el número de osteoclastos TRAP positivos. El estradiol inhibió la osteoclastogénesis, a todas las dosificaciones evaluadas.

Ejemplo 2:

Efectos de sarm en el hueso solo y en combinación con el agente antiresorción, alendronato

Materiales y Métodos:

20 Se obtuvieron sesenta ratas Sprague-Dawley hembras, vírgenes, intactas de Charles River Laboratories (Wilmington, MA) y con una edad de 23 semanas. Los animales se estabularon 2-3 por jaula y se aclimataron a un ciclo de 12-h luz/oscuridad. Se proporcionaron alimento (7012C LM-485 Dieta Esterilizable de Ratón/Rata, Harlan Teklad, Madison, WI) y agua *ad libitum*. El Comité Institucional de Cuidado y Uso Animal de la Universidad de Tennessee revisó y aprobó el protocolo animal para este estudio.

25 Se realizaron cirugías simuladas u ovariectomías en el Día 0. El estudio estaba comprendido por seis grupos de tratamiento como sigue: (1) intacto + vehículo, (2) intacto + COMPUESTO III, (3) OVX + vehículo, (4) OVX + COMPUESTO III, (5) OVX + alendronato (6) OVX + alendronato + COMPUESTO III. Las dosis (200 L) se administraron diariamente mediante alimentación por sonda oral en un vehículo de DMSO:PEG300 (10:90) empezando el Día 1. Los animales se sacrificaron en el Día 45 del estudio. Los fémures se extrajeron, se limpiaron de tejido blando y se almacenaron en gasa empapada de disolución salina a -20°C hasta el análisis. Nueve animales murieron durante el curso del estudio. Estas muertes se atribuyeron a las complicaciones quirúrgicas que surgieron de las ovariectomías y a errores técnicos durante la dosificación oral (es decir, disolución de dosificación administrada en los pulmones). Los grupos de dosis se listan en la Tabla 1.

Tabla 1. Grupos de tratamiento

Grupo	Estado Gonadal	Tratamiento	Dosis	Animales/grupo
1	Intacto	Vehículo	N/A	9
2	Intacto	COMPUESTO III	3 mg/día	9
3	OVX	Vehículo	N/A	7
4	OVX	COMPUESTO III	3 mg/día	8
5	OVX	Alendronato	1 mg/día	10
		Alendronato	+ 1 mg/día	
6	OVX	COMPUESTO III	+ 3 mg/día	8

35 Los fémures izquierdos se enviaron a Skele Tech Inc. (Bothell, WA) para resistencia biomecánica (flexión en tres puntos) y análisis pQCT. Se usaron un Stratec XCT RM y software asociado (Stratec Medizintechnik GmbH, Pforzheim, Alemania. Versión de Software 5.40 C) para el análisis pQCT. El fémur se analizó tanto en las regiones de la diáfisis media como distal. El análisis de la diáfisis media se realizó en la región al 50% de la longitud del fémur. El análisis distal se realizó en la región al 20% de la longitud del fémur empezando en el extremo distal. Se usó una sección de 0,5 mm perpendicular al eje largo del fémur para el análisis. Se determinaron el contenido mineral óseo total, área ósea total,

40

densidad mineral ósea total, contenido mineral óseo cortical, área cónica del hueso, densidad mineral ósea cortical, grosor cortical, perímetro periosteal (circunferencia) y perímetro endosteal en la diáfisis media del fémur. En el fémur distal, se determinaron el contenido mineral óseo total, área ósea total, densidad mineral ósea total, contenido mineral óseo trabecular, área ósea trabecular y densidad mineral ósea trabecular. Después del análisis pQCT, se determinó la Resistencia femoral por un ensayo de flexión en tres puntos. Se midió el diámetro anterior posterior (APD) (unidad mm) en el punto medio de la diáfisis femoral con un calibrador electrónico. El fémur se puso en los soportes inferiores de una fijación de flexión en tres puntos con el lado anterior del fémur hacia abajo en una Máquina de Ensayo Mecánico Instron (Instron 4465 retroajustado a 5500) (Camon, MA). La longitud (L) entre los soportes inferiores se ajustó a 14 mm. El dispositivo de carga superior se alineó con el centro de la diáfisis femoral. La carga se aplicó a una velocidad de desplazamiento constante de 6 mm/min hasta que el fémur se rompió. La máquina de ensayo mecánico midió directamente la carga máxima (F_n) (unidad N), rigidez (S) (unidades: N/mm) y la energía absorbida (W) (unidad mJ). El momento de inercia del área axial (I) (unidad mm⁴) se calculó por el software durante el análisis pQCT de la diáfisis media femoral. El estrés (σ) (unidades: N/m²), módulo elástico (E) (unidad Mpa) y resistencia (T) (unidades: mJ/m³) se calcularon con las fórmulas siguientes: $\sigma = (F_u * L * (a/2)) / (4 * I)$; módulo elástico: $B = S * L^3 / (48 * I)$; y resistencia: $T = 3 * W * (APD/2)^2 / (L * I)$.

El análisis estadístico se realizó por el Ensayo de la T de Student. Los valores P menores de 0,05 se consideraron como diferencias estadísticamente significativas.

Resultados:

La carga femoral máxima se determinó por una flexión en 3 puntos del fémur. Los resultados se muestran en la Figura 3. No se observaron diferencias entre los grupos control de vehículo intacto (210 N) y vehículo OVX (212 N). Observamos tendencias en los grupos tratados con el COMPUESTO III con la carga máxima incrementándose hasta 224 y 233 newtons en los grupos intacto y OVX, respectivamente. Los grupos de alendronato (213 N) y alendronato + COMPUESTO III (270 N) no fueron diferentes de los controles.

La densidad mineral ósea trabecular se analizó por pQCT en el fémur distal. Los resultados se muestran en la Figura 4. Observamos pérdida ósea trabecular significativa después de OVX. La densidad ósea trabecular disminuyó de 379 a 215 mg/mm³ en los grupos control de vehículo intacto y OVX, respectivamente. En los animales intactos tratados con COMPUESTO III, observamos un ligero incremento en la densidad ósea trabecular hasta 398 mg/mm³. En los animales OVX tratados con el COMPUESTO III, observamos un incremento significativo sobre el grupo control vehículo OVX hasta 406 mg/mm³. El alendronato incrementó la densidad ósea trabecular hasta 480 mg/mm³. La terapia de combinación de Alendronato y COMPUESTO III mostró efectos aditivos incrementando la densidad ósea trabecular hasta 552 mg/mm³.

Ejemplo 3

Actividad Androgénica y Anabólica en Ratas Intactas y ORX

Materiales y Métodos:

Se obtuvieron ratas Sprague-Dawley machos que pesaban aproximadamente 200 g de Harlan Bioproducts for Science (Indianapolis, IN). Los animales se mantuvieron en un ciclo de 12-h luz/oscuridad con alimento (7012C LM-485 Dieta Esterilizable de Ratón/Rata, Harlan Teldad, Madison, WI) y agua disponible *ad libitum*. El protocolo de los animales fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso Animal de la Universidad de Tennessee. Se evaluó la actividad anabólica y androgénica del Compuesto III en animales intactos y también se evaluó la respuesta a la dosis en animales orquidectomizados (ORX) de forma aguda. También se evaluaron los efectos regenerativos del Compuesto III en ratas crónicamente ORX (9 días).

El compuesto se pesó y se disolvió en 10% DMSO (Fisher) diluido con PEG 300 (Acros Organics, NJ) para la preparación de las concentraciones de dosificación apropiadas. Los animales se estabularon en grupos de 2 a 3 animales por jaula. Los animales intactos y ORX se asignaron aleatoriamente a uno de siete grupos que consistieron en 4 a 5 animales por grupo. A los grupos control (intacto y ORX) se administró el vehículo diariamente. El Compuesto III se administró mediante alimentación por sonda oral a las dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/día a los grupos intacto y ORX.

Los animales castrados (en el día uno del estudio) se asignaron aleatoriamente a grupos de dosis (4-5 animales/grupo) de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/día para la evaluación de la respuesta a la dosis. La dosis empezó nueve días después de la ORX y se administró diariamente mediante alimentación por sonda oral durante catorce días. Los animales se sacrificaron con anestesia (ketamina/xilazina, 87:13 mg/kg) después de un régimen de dosificación de 14 días y se registraron los pesos corporales. Además, se extrajeron la próstata ventral, vesículas seminales y el músculo elevador del ano, se pesaron individualmente, se normalizaron respecto al peso corporal y se expresaron como un

porcentaje del control intacto. Se usó el ensayo de a T de Student para comparar los grupos de dosis individuales con el grupo control intacto. La significancia se definió *a priori* como un valor $P < 0,05$. Como una medida de la actividad androgénica, se evaluaron los pesos de la próstata ventral y la vesícula seminal, mientras que el peso del músculo elevador del ano se evaluó como una medida de la actividad anabólica. Se tomó sangre de la aorta abdominal, se centrifugó y los sueros se congelaron a -80°C antes de la determinación de los niveles séricos de hormonas. Se determinaron las concentraciones séricas de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH) por el University of Virginia Center para Research in Reproduction Ligand Assay and Analysis Core (NICHD (SCCPRR) Subvención U54-HD28934).

Resultados:

Los pesos de la próstata después del tratamiento con el Compuesto III fueron $111\% \pm 21\%$, $88\% \pm 15\%$, $77\% \pm 17\%$, $71\% \pm 16\%$, $71\% \pm 10\%$ y $87\% \pm 13\%$ de los controles intactos después de dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/día, respectivamente (Figura 5). De manera similar, los pesos de la vesícula seminal disminuyeron hasta $94\% \pm 9\%$, $77\% \pm 11\%$, $80\% \pm 9\%$, $73\% \pm 12\%$, $77\% \pm 10\%$ y $88\% \pm 14\%$ de los controles intactos después de dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/día, respectivamente. Se observaron incrementos significativos en los pesos del músculo elevador del ano de los animales simulados, sin embargo, en todos los grupos de dosis, cuando se comparan con los controles intactos. Los pesos del músculo elevador del ano fueron $120\% \pm 12\%$, $116\% \pm 7\%$, $128\% \pm 7\%$, $134\% \pm 7\%$, $125\% \pm 9\%$ y $146\% \pm 17\%$ de los controles intactos correspondientes a los grupos de dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1,0 mg/día, respectivamente. Los resultados se presentan gráficamente en la Figura 5.

El Compuesto III mantuvo parcialmente el peso de la próstata después de la orquidectomía. El peso de la próstata en los controles ORX tratados con vehículo disminuyó hasta $5\% \pm 1\%$ de los controles intactos. A las dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1,0 mg/día, el Compuesto III mantuvo los pesos de la próstata a $8\% \pm 2\%$, $20\% \pm 5\%$, $51\% \pm 19\%$, $56\% \pm 9\%$, $80\% \pm 28\%$ y $74\% \pm 12,5\%$ de los controles intactos, respectivamente. En los controles castrados, el peso de la vesícula seminal disminuyó hasta $13\% \pm 2\%$ de los controles intactos. El Compuesto III mantuvo parcialmente los pesos de la vesícula seminal en animales ORX. Los pesos de la vesícula seminal de los animales tratados con fármaco fueron $12\% \pm 4\%$, $17\% \pm 5\%$, $35\% \pm 10\%$, $61\% \pm 15\%$, $70\% \pm 14\%$ y $80\% \pm 6\%$ de los controles intactos, después de dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1,0 mg/día, respectivamente. En los controles ORX el peso del músculo elevador del ano disminuyó hasta $55\% \pm 7\%$ de los controles intactos. Observamos un efecto anabólico en el músculo elevador del ano de los animales tratados con el Compuesto III. El Compuesto III mantuvo completamente los pesos del músculo elevador del ano a dosis $> 0,1$ mg/día. Las dosis $> 0,1$ mg/día resultaron en incrementos significativos del peso del elevador del ano comparados con los observados en los controles intactos. Los pesos del músculo elevador del ano como un porcentaje de los controles intactos fueron $59\% \pm 6\%$, $85\% \pm 9\%$, $112\% \pm 10\%$, $122\% \pm 16$, $127 \pm 12\%$ y $129,66\% \pm 2\%$ para los grupos de dosis 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1,0 mg/día, respectivamente. Los resultados se presentan gráficamente en la Figura 6. Los valores E_{\max} y DE_{50} se determinaron en cada tejido por análisis de regresión no lineal en WinNonlin® y se presentan en la Figura 7. Los valores E_{\max} fueron $83\% \pm 25\%$, $85\% \pm 11\%$ y $131\% \pm 2\%$ para próstata, vesículas seminales y elevador del ano, respectivamente. La DE_{50} en próstata, vesículas seminales y elevador del ano fue $0,09 \pm 0,07$, $0,17 \pm 0,05$ y $0,02 \pm 0,01$ mg/día, respectivamente.

Análisis de Hormonas en Suero

Los datos de LH y FSH en suero para los animales se presentan en la Tabla 1. LH disminuyó de una manera dependiente de la dosis tanto en animales intactos como castrados. Después de dosis $> 0,1$ mg/día, los niveles de LH estuvieron por debajo del límite de la cuantificación ($0,07$ ng/mL). La dosis $0,1$ mg/día en animales ORX retornó los niveles de LH a los observados en los controles intactos. Se observaron efectos similares con FSH. En los animales intactos, se observó una disminución significativa en los niveles de FSH con las dosis de 0,75 y 1 mg/día. En los animales ORX, se observó una disminución dependiente de la dosis en los niveles de FSH. Las dosis del Compuesto III $> 0,1$ mg/día en los animales ORX retornaron los niveles de FSH a los de los controles intactos.

Tabla 1. Niveles de LH y FSH en suero de los animales en el Brazo 1 y Brazo 2. ^a $P < 0,05$ frente a los Controles Intactos. ^b $P < 0,05$ frente a los Controles ORX.

Compuesto III (mg/día)	Hormona Luteinizante		Hormona Estimulante del Folículo	
	Intacto (ng/ml)	ORX (ng/ml)	Intacto (ng/ml)	ORX (ng/ml)
Vehículo	$0,281 \pm 0,126^b$	$9,66 \pm 1,13^a$	$6,40 \pm 1,58^b$	$43,45 \pm 4,97^a$
0,01	$0,195 \pm 0,106^b$	$8,45 \pm 2,44^a$	$5,81 \pm 0,31^b$	$36,23 \pm 7,75^a$

Compuesto III (mg/día)	Hormona Luteinizante		Hormona Estimulante del Folículo	
	Intacto (ng/ml)	ORX (ng/ml)	Intacto (ng/ml)	ORX (ng/ml)
0,03	0,176 ± 0,092 ^b	4,71 ± 1,72 ^{a,b}	5,74 ± 0,78 ^b	40,15 ± 3,33 ^a
0,1	0,177 ± 0,058 ^b	0,778 ± 0,479 ^b	6,60 ± 1,06 ^b	20,69 ± 3,52 ^{a,b}
0,3	< LOQ	< LOQ	5,32 ± 1,80 ^b	8,73 ± 2,25 ^b
0,75	< LOQ	< LOQ	4,30 ± 0,62 ^{a,b}	7,19 ± 1,11 ^b
1	< LOQ	< LOQ	4,38 ± 0,42 ^{a,b}	6,33 ± 0,70 ^b

Actividad Androgénica y Anabólica Después de Dosificación Retardada

El Compuesto III restauró parcialmente tanto el peso de la próstata como de la vesícula seminal en los animales ORX. Las próstatas se restauraron a 9% ± 3%, 11% ± 3%, 23% ± 5%, 50% ± 13%, 62% ± 12% y 71% ± 5%, mientras que las vesículas seminales se restauraron a 7% ± 1%, 9% ± 1%, 23% ± 8%, 49% ± 5%, 67% ± 12% y 67% ± 11% de los controles intactos para los grupos de dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1,0 mg/día, respectivamente. El Compuesto III restauró completamente el peso del músculo elevador del ano a dosis > 0,1 mg/día. Los pesos del músculo elevador del ano se restauraron hasta 56% ± 7%, 82% ± 9%, 103% ± 11%, 113% ± 11%, 121% ± 7% y 120% ± 7%, correspondiente a dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1,0 mg/día, respectivamente. Los resultados se presentan gráficamente en la Figura 8. Los valores E_{max} y DE₅₀ se determinaron en cada tejido por análisis de regresión no lineal en WinNonlin® y se presentan en la Figura 9. Los valores E_{max} fueron 75% ± 8%, 73% ± 3% y 126% ± 4% para próstata, vesículas seminales y elevador del ano, respectivamente. La DE₅₀ en próstata, vesículas seminales y elevador del ano fue 0,22 ± 0,05, 0,21 ± 0,02 y 0,013 ± 0,01 mg/día, respectivamente.

Ejemplo 4:

Caracterización farmacocinética del nuevo compuesto anabólico oral SARM III: El primer análisis en voluntarios masculinos sanos

Materiales y Métodos

Se dosificaron cohortes de un máximo de 12 voluntarios masculinos sanos en cada nivel de dosis (9 activo, 3 placebo) en un diseño de estudio aleatorizado, doble ciego. Se reclutaron ocho cohortes (con edad 18-45 años) y cada cohorte recibió una única dosis oral correspondiente bien a 1, 3, 10, 30 ó 100 mg de compuesto III (o placebo con un volumen igual de PEG 300) en disolución ó 3 ó 30 mg en cápsulas experimentales. El efecto de la micronización (es decir, reducción del tamaño de las partículas) se investigó en la farmacocinética del compuesto III en la forma de dosificación oral sólida de 30 mg. Las muestras para la evaluación farmacocinética del fármaco parental se tomaron durante hasta 72 horas después de la dosificación.

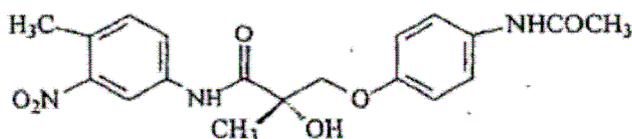
Resultados

Las dosis del compuesto III en disoluciones basadas en PEG300 a 1, 3, 10, 30 y 100 mg se absorbieron rápidamente desde el tracto gastrointestinal. Todos los niveles de dosis resultaron en concentraciones plasmáticas del compuesto III que fueron cuantificables mediante el último punto de tiempo recogido (72 horas) (Figura 10-12). La exposición (C_{max} y AUC) al compuesto III incrementó con dosis crecientes y fue lineal para disoluciones sobre un intervalo de dosis 1 a 100 mg. T_{max} se consiguió entre 0,8 y 2,3 horas (valor medio = 1,0 hora) para el compuesto III en disolución y entre 3,2 y 3,9 horas después de las formulaciones orales sólidas (Figura 13 y 14). La vida media de eliminación terminal varió de 19 a 22 horas (valor medio = 20 horas) para las disoluciones de 1-100 mg y la cápsula de 3 mg y se incrementó con las cápsulas de 30 mg hasta 27 y 31 horas para las micronizadas y no micronizadas, aunque no significativamente (p>0,1). El aclaramiento oral estuvo inversamente asociado con la vida media, con la cápsula no micronizada de 30 mg presentando la vida media más larga y el menor aclaramiento comparado con las otras formas y cantidades de dosificación. La cápsula no micronizada de 3 mg y la disolución tuvieron la misma biodisponibilidad pero a la dosis más alta (30 mg) la micronización mejoró la biodisponibilidad oral (p<0,05) (Figura 12). Como se sugiere por un segundo pico consistente durante la fase de eliminación del fármaco, es posible que la recirculación enterohepática a través del sistema hepatobiliar juegue un papel en la redistribución del fármaco parental.

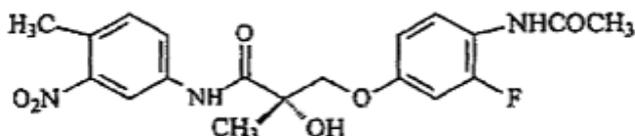
Ejemplo 5 (comparativo)**Actividad anabólica y androgénica de los sarm**

5 Materiales. Los SARM se sintetizan esencialmente según los métodos descritos en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Número 2004/0014975 A1. Las bombas osmóticas Alzet (modelo 2002) se obtuvieron de Alza Corp. (Palo Alto, CA).

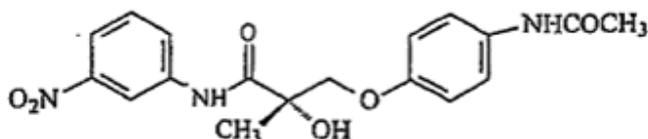
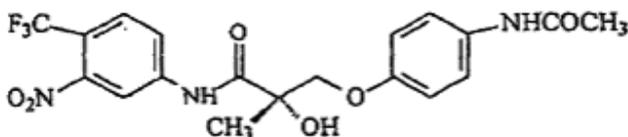
Los SARM ensayados comprenderán lo siguiente:



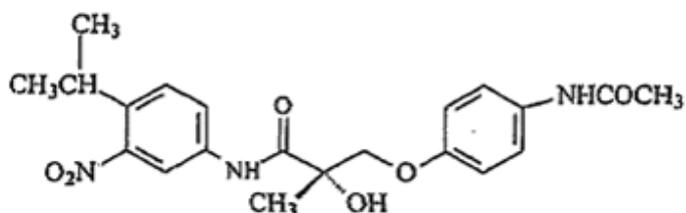
Y



10 Y su actividad se comparará con la de:



y



15 *Diseño del Estudio.* Ratas Sprague-Dawley machos inmaduros, que pesan 90 a 100 g, se distribuyen aleatoriamente en grupos, con al menos 5 animales por grupo. Un día antes del comienzo del tratamiento con el fármaco, los animales se sacan individualmente de la jaula, se pesan y se anestesian con una dosis intraperitoneal de ketanima/xilazina (87/13 mg/kg; aproximadamente 1 mL por kg). Cuando están anestesiadas apropiadamente (es decir, sin respuesta a pellizco en la pata), se marcan las orejas de los animales para propósitos de identificación. Los animales se ponen en una almohadilla estéril y se lavan su abdomen y escroto con betadine y alcohol al 70%. Los testículos se extraen con una

incisión escrotal en la línea media, usándose una sutura estéril para ligar el tejido supra-testicular antes de la extracción quirúrgica de cada testículo. El sitio de la herida quirúrgica se cierra con grapas de herida de acero inoxidable estériles y el sitio se limpia con betadine. Se deja que los animales se recuperen en una almohadilla estéril (hasta que son capaces de ponerse de pie) y se devuelven a su jaula.

- 5 Veinticuatro horas después, los animales se vuelven a anestésiar con ketamina/xilazina y se pone una bomba osmótica Alzet (modelo 2002) que contiene el compuesto SARM subcutáneamente en la región escapular. Las bombas osmóticas contienen el tratamiento apropiado (como se ha descrito en el Ejemplo 3) disuelto en polietilén glicol 300 (PEG300). Las bombas osmóticas se llenan con la disolución apropiada un día antes del implante. Los animales se monitorizan diariamente para signos de toxicidad aguda al tratamiento con el fármaco (por ejemplo, letargia, pelo áspero).
- 10 Después de 14 días de tratamiento con el fármaco, las ratas se anestésian con ketamina/xilazina. Los animales se sacrifican por ex-sanguinación bajo anestesia. Se toma una muestra de sangre por venipunción de la aorta abdominal y se envía para un análisis de células sanguíneas completo. Una parte de la sangre se pone en un tubo separado, se centrifuga a 12.000 g durante 1 minuto y la capa de plasma se recoge y se congela a -20°C . Las próstatas ventrales, vesículas seminales, músculo elevador del ano, hígado, riñones, bazo, pulmones y corazón se extraen, se limpian de
- 15 tejido extraño, se pesan y se ponen en viales que contienen formalina tamponada neutra al 10%. Los tejidos conservados se someten a análisis histopatológicos.

Para el análisis de los datos, los pesos de todos los órganos se normalizan respecto al peso corporal y se analizan para cualquier diferencia estadísticamente significativa por ANOVA de un único factor. Los pesos de la próstata y la vesícula seminal se usan como índices para la evaluación de la actividad androgénica y el peso del músculo elevador del ano se usa para evaluar la actividad anabólica.

El propionato de testosterona (TP), a dosis crecientes, se usa como el control positivo de los efectos anabólicos y androgénicos. Los efectos de los compuestos particulares pueden compararse así con los de TP.

Se espera que los pesos de la próstata, vesícula seminal y músculo elevador del ano en las ratas castradas, tratadas con vehículo disminuyan significativamente debido a la ablación de la producción endógena de andrógenos. La administración exógena de propionato de testosterona, un esteroide androgénico y anabólico, se espera que incremente los pesos de la próstata, vesícula seminal y músculo elevador del ano en las ratas castradas de una manera dependiente de la dosis. Los SARM se evaluarán comparativamente para su efecto en los pesos de la próstata, vesícula seminal y músculo elevador del ano en las ratas castradas. Los compuestos que muestran una menor potencia y actividad intrínseca en el incremento de los pesos de la próstata y vesícula seminal, pero una potencia y actividad intrínseca mayores en el incremento del peso del músculo elevador del ano, se considerarán androgénicos pobres aunque anabólicos, y representan compuestos que serían útiles en la terapia, por ejemplo, del cáncer de próstata o para tratar efectos secundarios asociados con terapias actuales para el cáncer de próstata, tales como, por ejemplo, terapia de privación de andrógenos.

Ejemplo 6

Reducción por sarm de los niveles de colesterol

Materiales y Métodos

Cien ratas Sprague-Dawley (50 machos y 50 hembras) se dividieron en cinco grupos ($n=10$ por sexo por grupo), representando vehículo solo (PEG300: 40% Cavalol® [75/25 (v/v)]), y cuatro grupos de dosis del Compuesto III. Se administró a los animales el Compuesto III una vez al día por alimentación por sonda oral según su peso corporal más reciente con dosis de 0, 3, 10, 30 ó 100 mg/kg. Durante el periodo del estudio, las ratas tuvieron acceso a agua y a una dieta de laboratorio estándar de Harlan Taldad Rodent Chow *ad libitum*. Después de 28 días consecutivos de dosificación, los animales ayunaron toda la noche, se tomaron muestras de sangre y se procesaron para rendir suero. Los niveles en suero de colesterol total se determinaron usando un método de ensayo automático de laboratorio.

Resultados

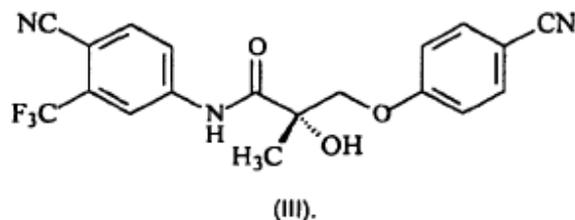
45 Las ratas macho y hembra en el grupo de vehículo solo (0 mg/kg) tuvieron valores de colesterol total en suero de $92\pm 13,5$ y 102 ± 13 mg/dL, respectivamente. Estos valores se consideran en el intervalo histórico normal para el laboratorio de ensayo. Las dosis orales diarias del Compuesto III en o por encima de 3 mg/kg causaron una reducción significativa de los niveles de colesterol total tanto en las ratas macho como hembra. A 3 mg/kg, comparado con los animales control vehículo, se indicó una reducción de aproximadamente 30% en el colesterol total en el que los machos

50 y las hembras tuvieron $63\pm 17,4$ y $74\pm 14,2$ mg/dL, respectivamente. Aunque se indicó un efecto mayor ligero en el grupo de la dosis más alta (100 mg/kg al día), en general, no se observó una relación de respuesta a la dosis en la reducción de los niveles de colesterol total en la rata Sprague-Dawley. Los resultados se presentan gráficamente en la Figura 15.

Se evaluará el efecto de los SARM en causar toxicidad aguda, como se mide por ensayos hematológicos de diagnóstico y el examen visual de los animales que reciben tratamientos, así como la supresión de la hormona luteinizante (LH) o la hormona estimulante del folículo (FSH), como se ha descrito en el Ejemplo 4 anterior de la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM), representado por una estructura de fórmula (III):



- 5
2. El compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de éstos.
 3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto SARM de la reivindicación 1 ó 2 y un vehículo o diluyente adecuado.
 4. La composición de la reivindicación 3, que comprende además alendronato.

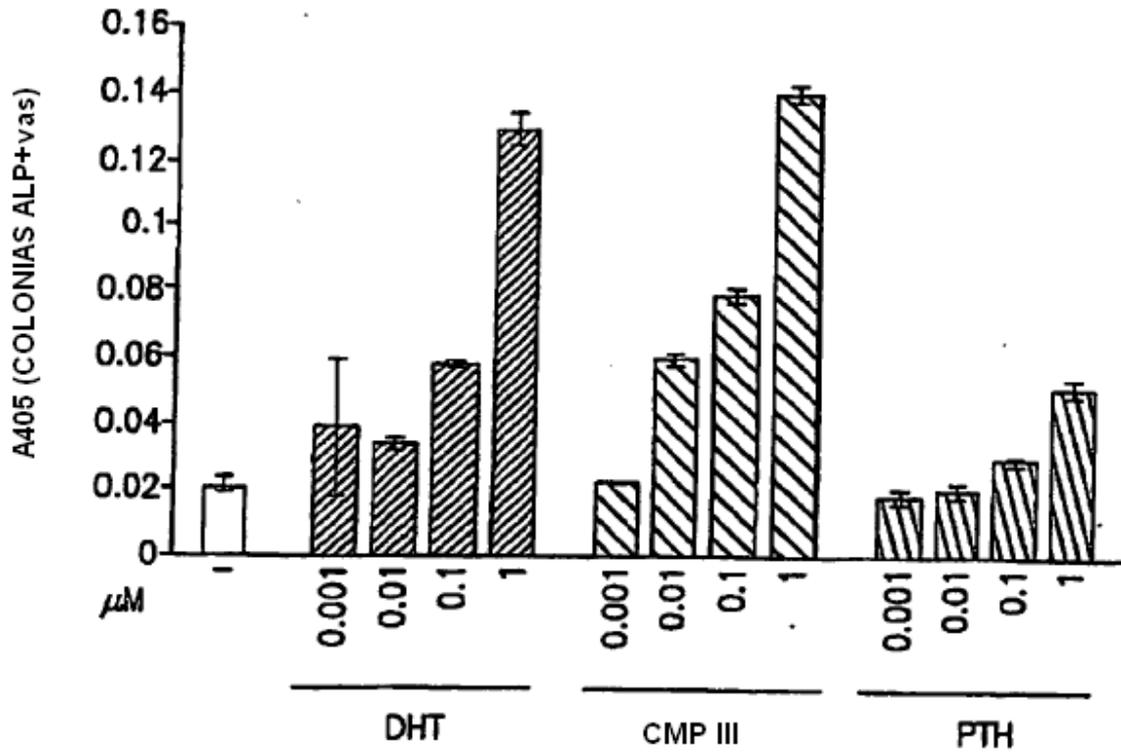


FIG.1

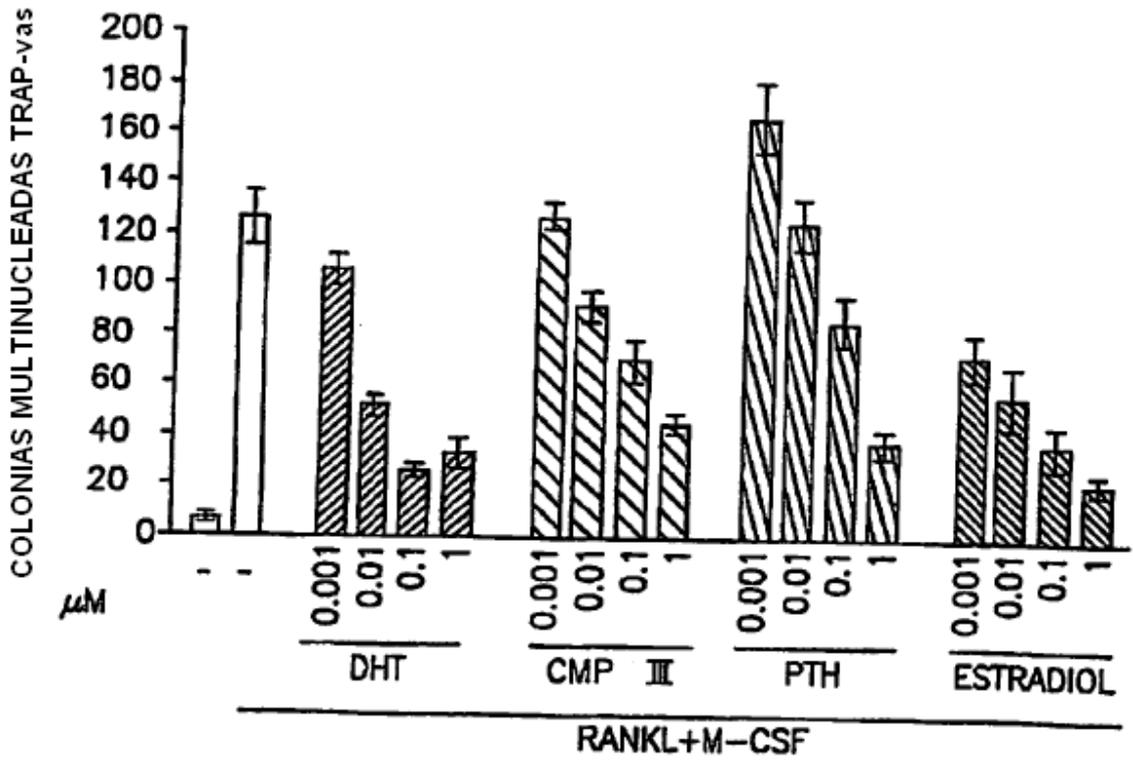
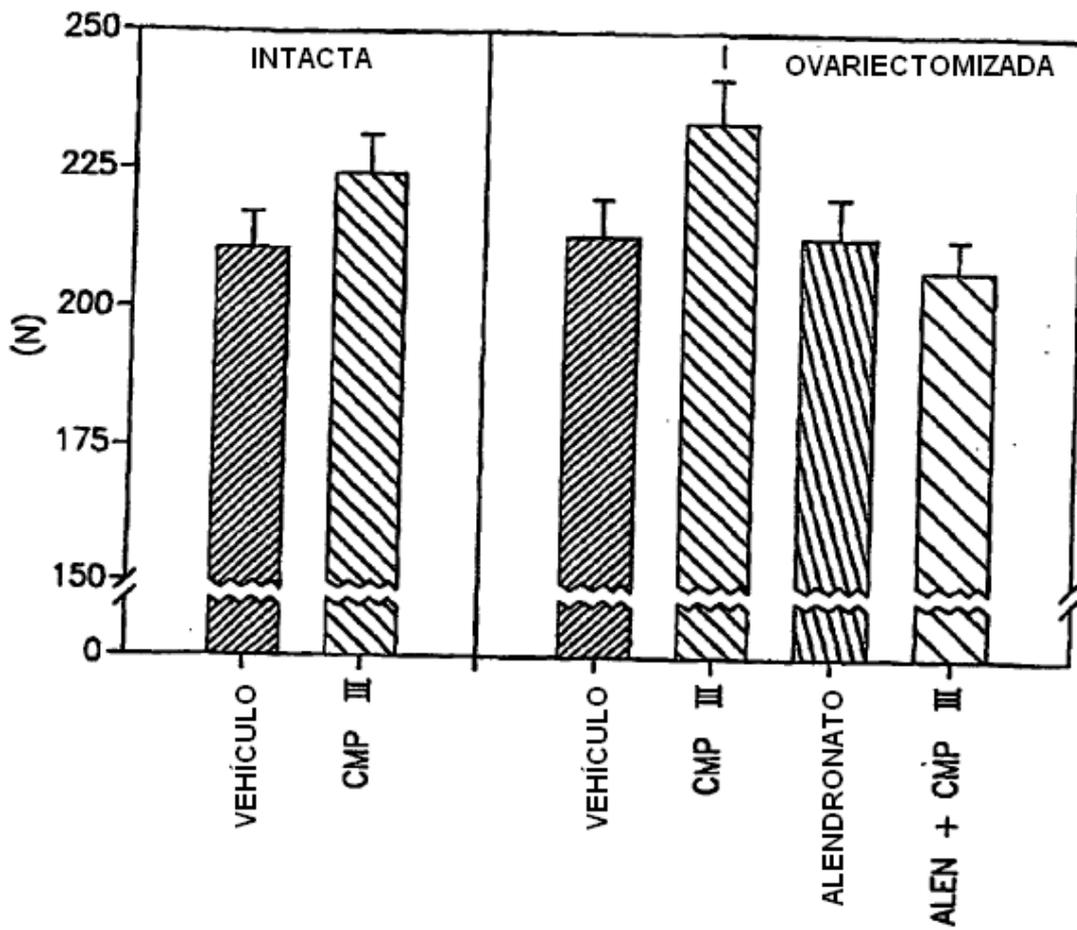
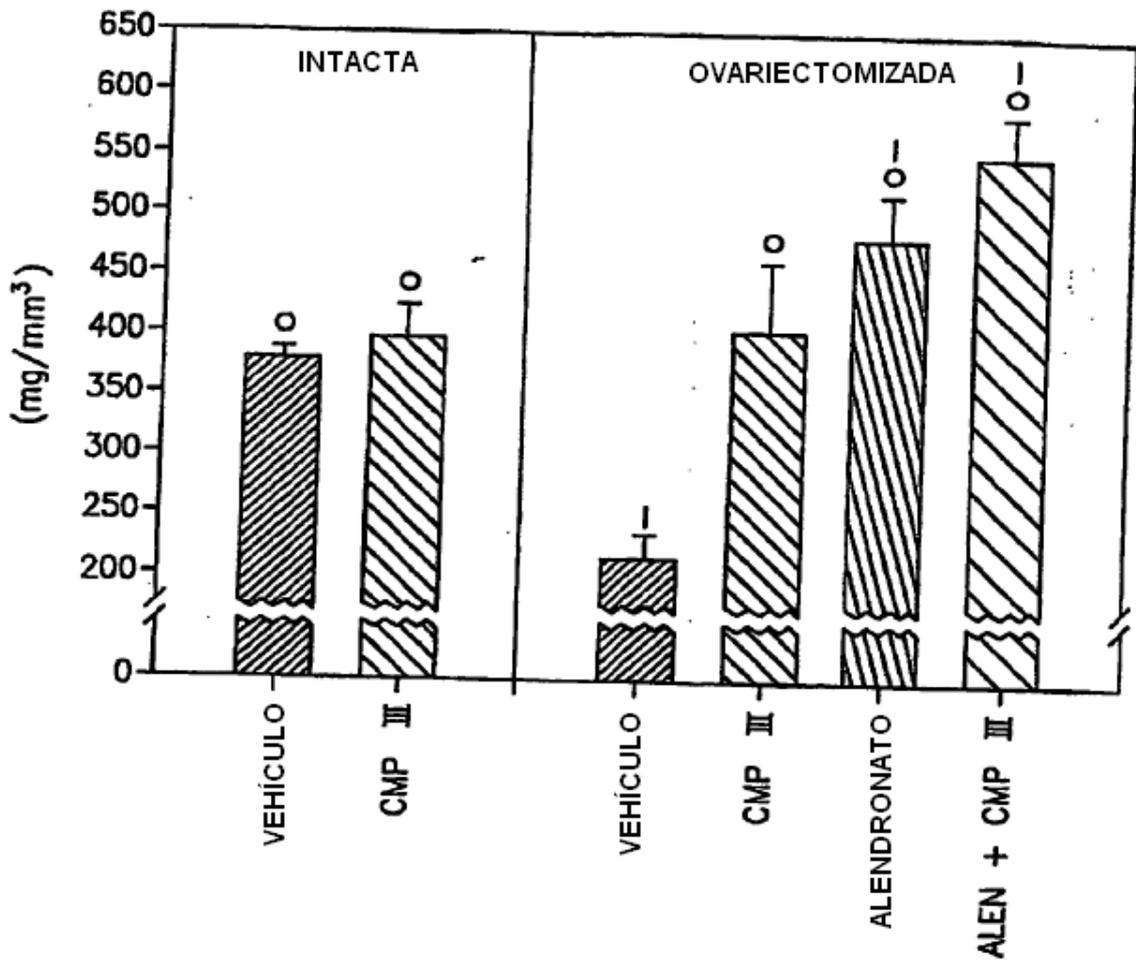


FIG.2



[†]P<0.05 frente a CONTROLES VEHICULO INTACTO

FIG.3



^IP<0.05 frente a CONTROLES VEHÍCULO INTACTO
^OP<0.05 frente a CONTROLES VEHÍCULO OVX

FIG.4

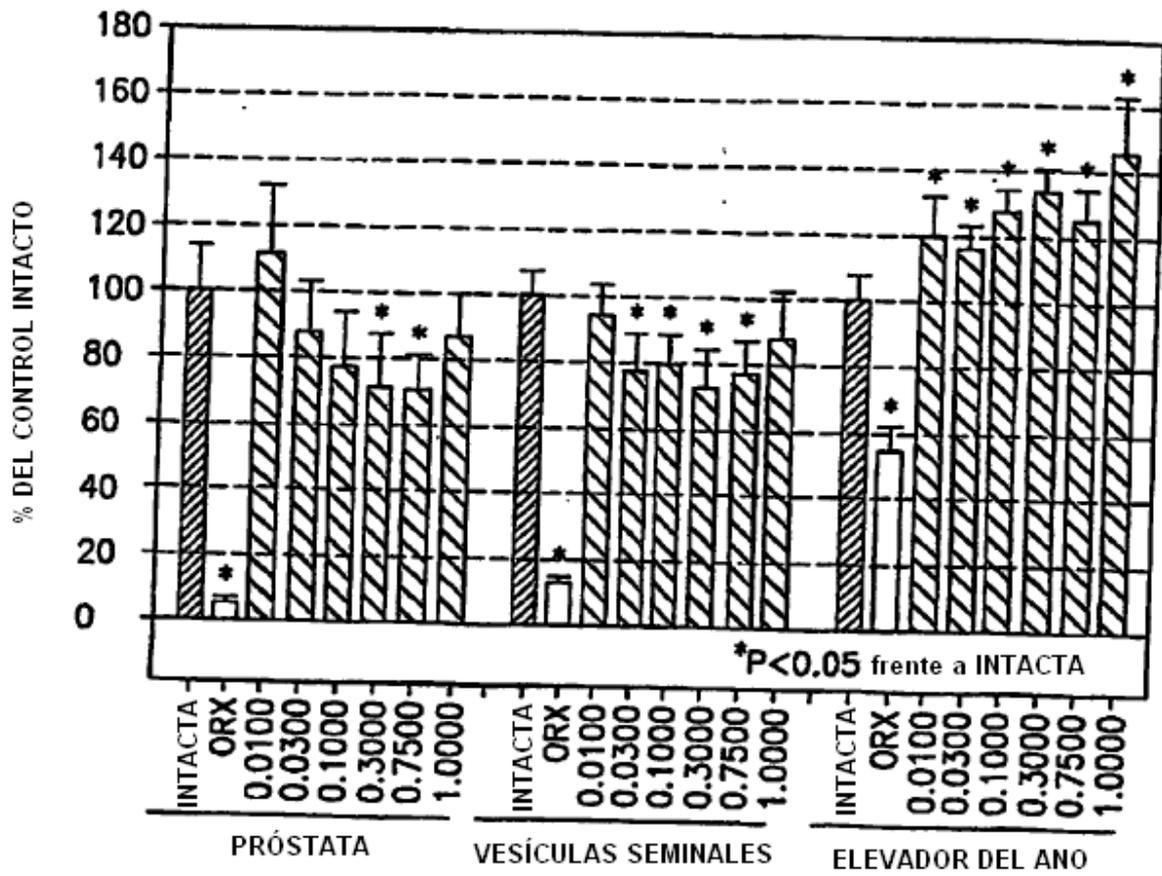


FIG.5

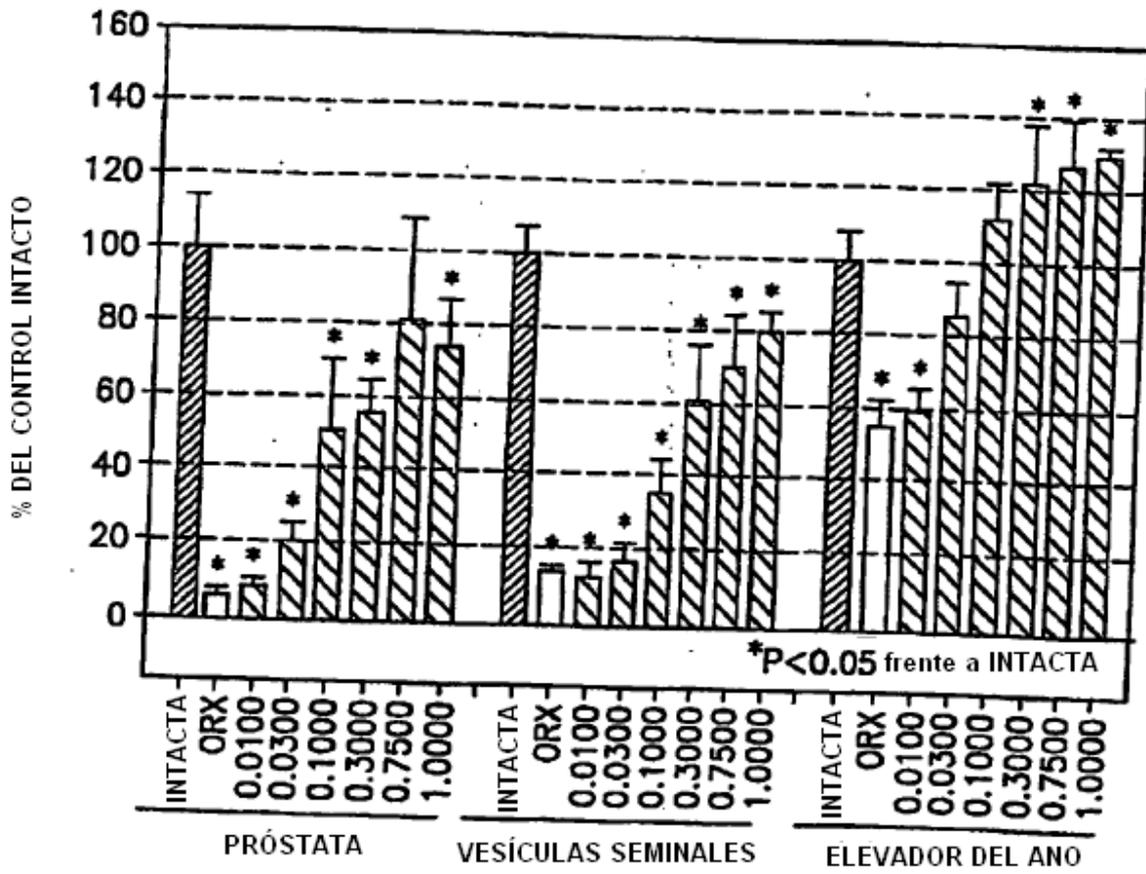


FIG.6

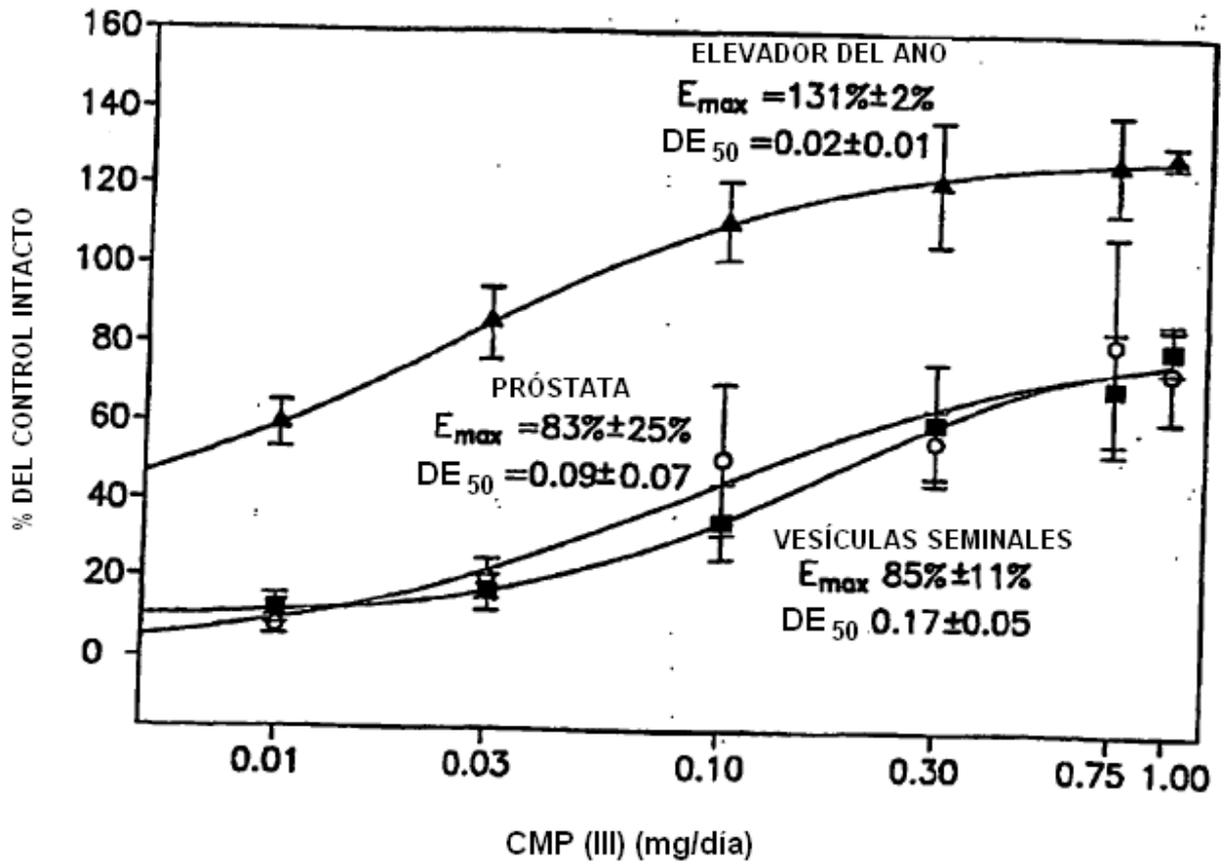


FIG.7

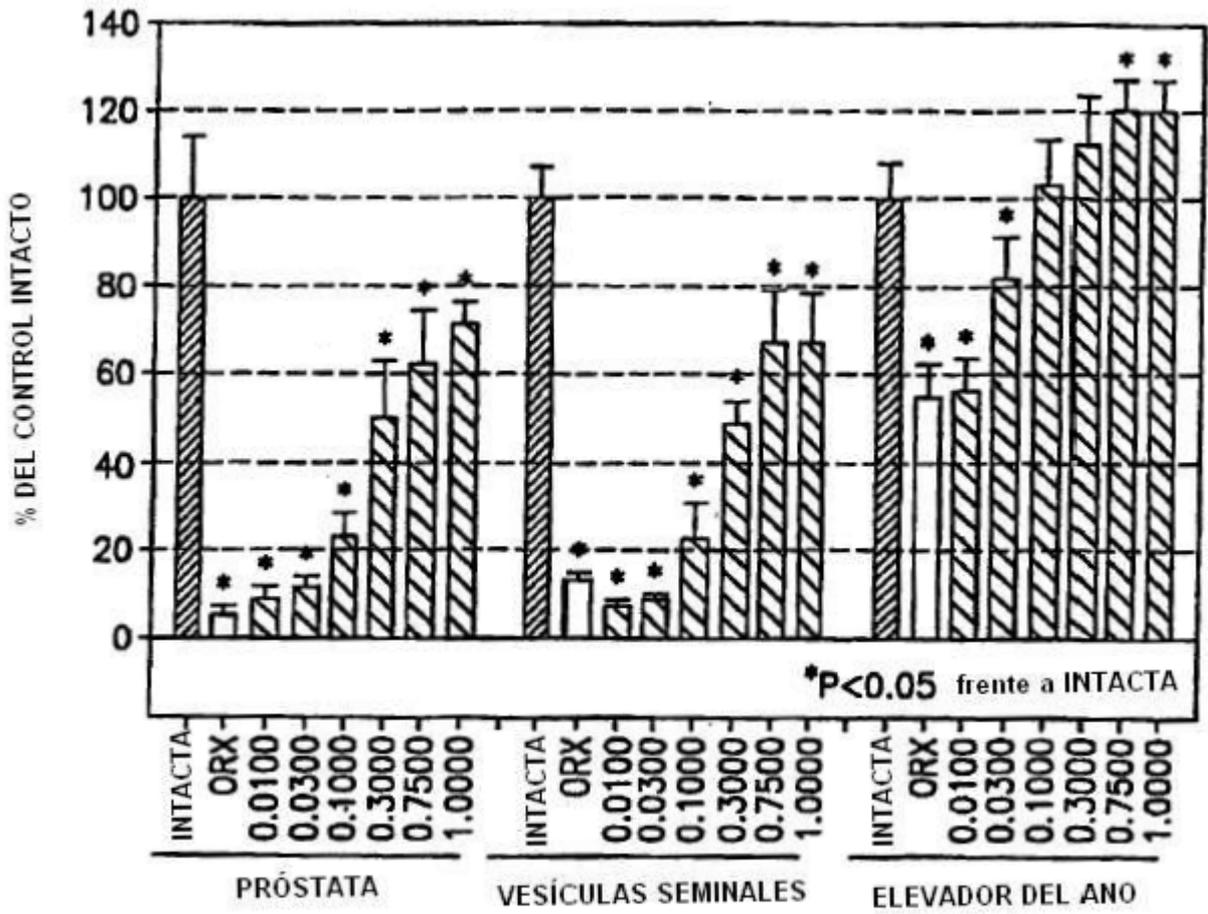


FIG.8

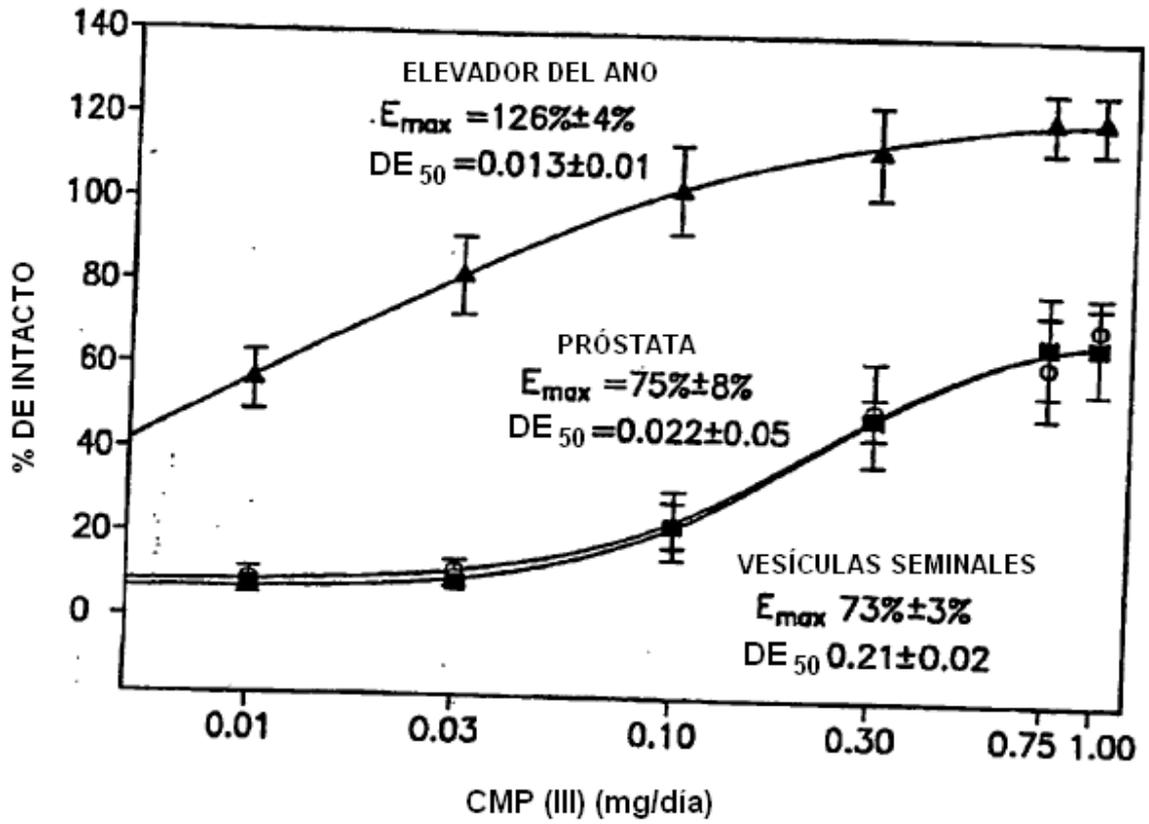


FIG.9

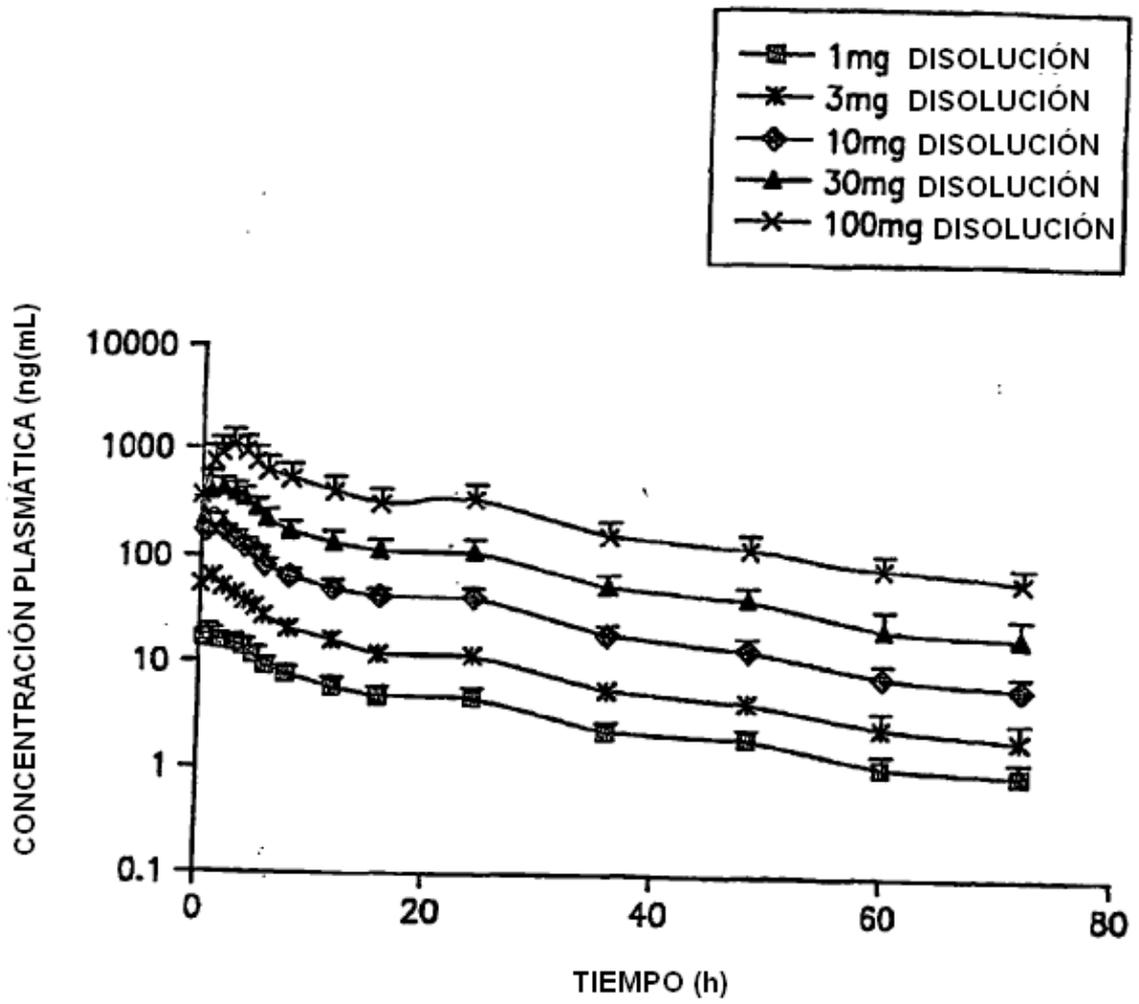


FIG.10

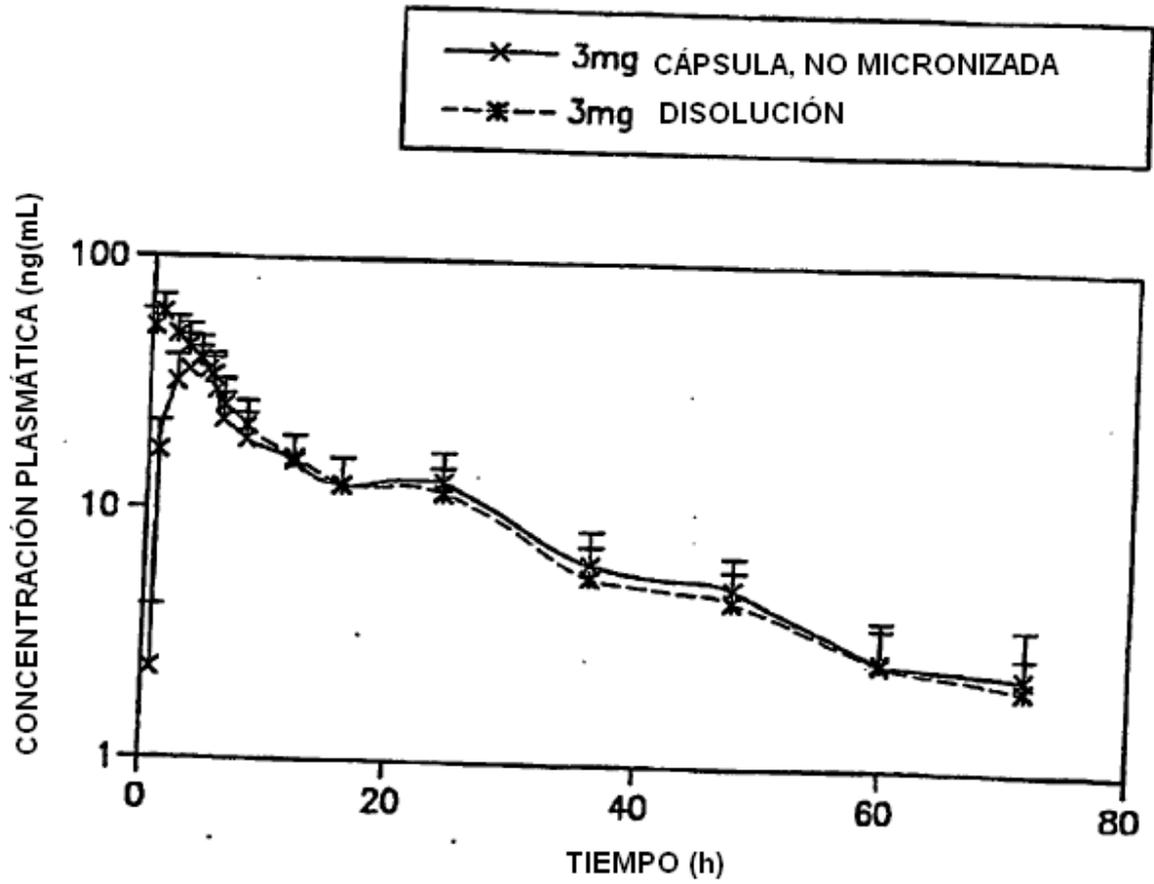


FIG.11

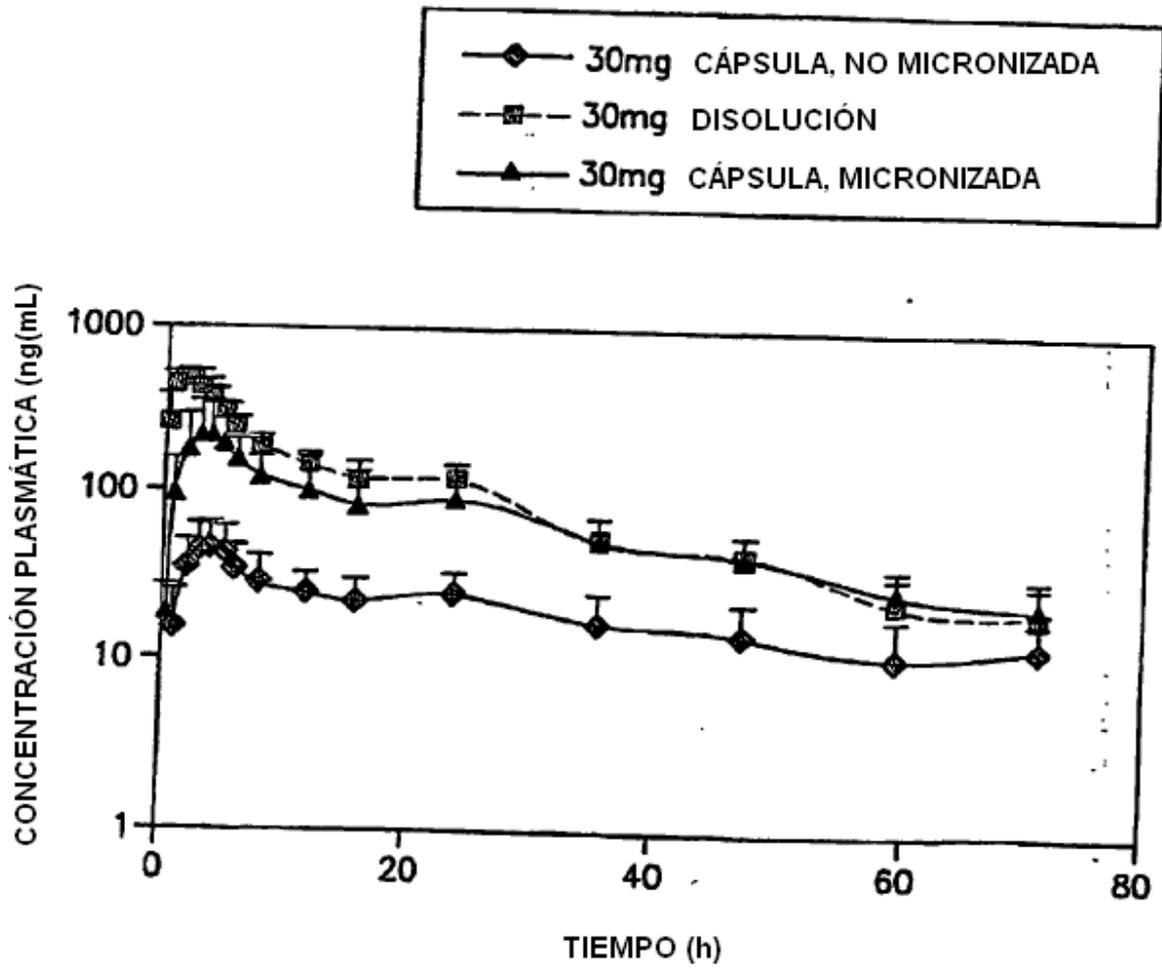


FIG.12

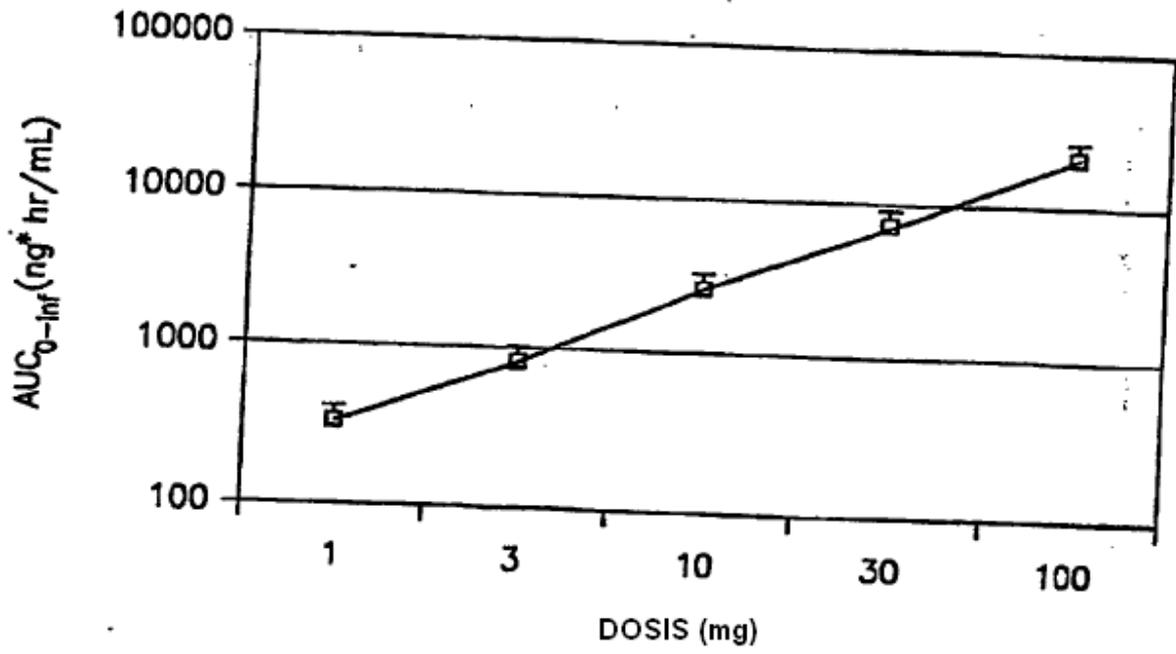


FIG.13.

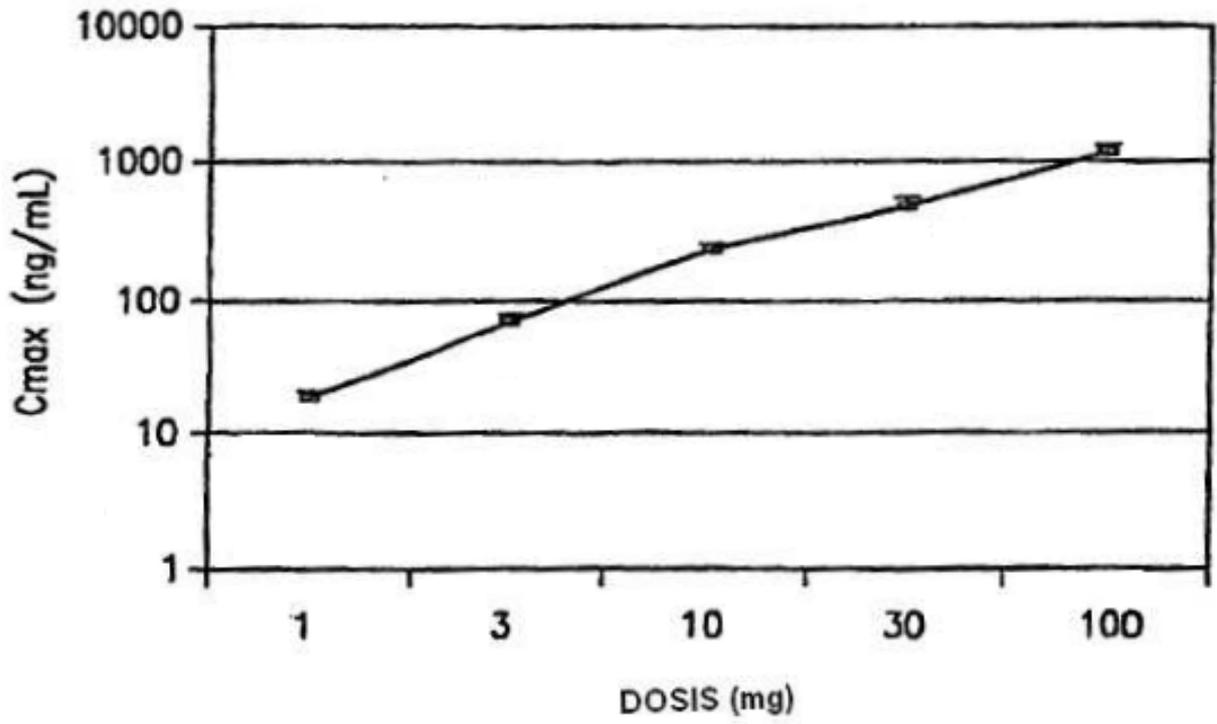
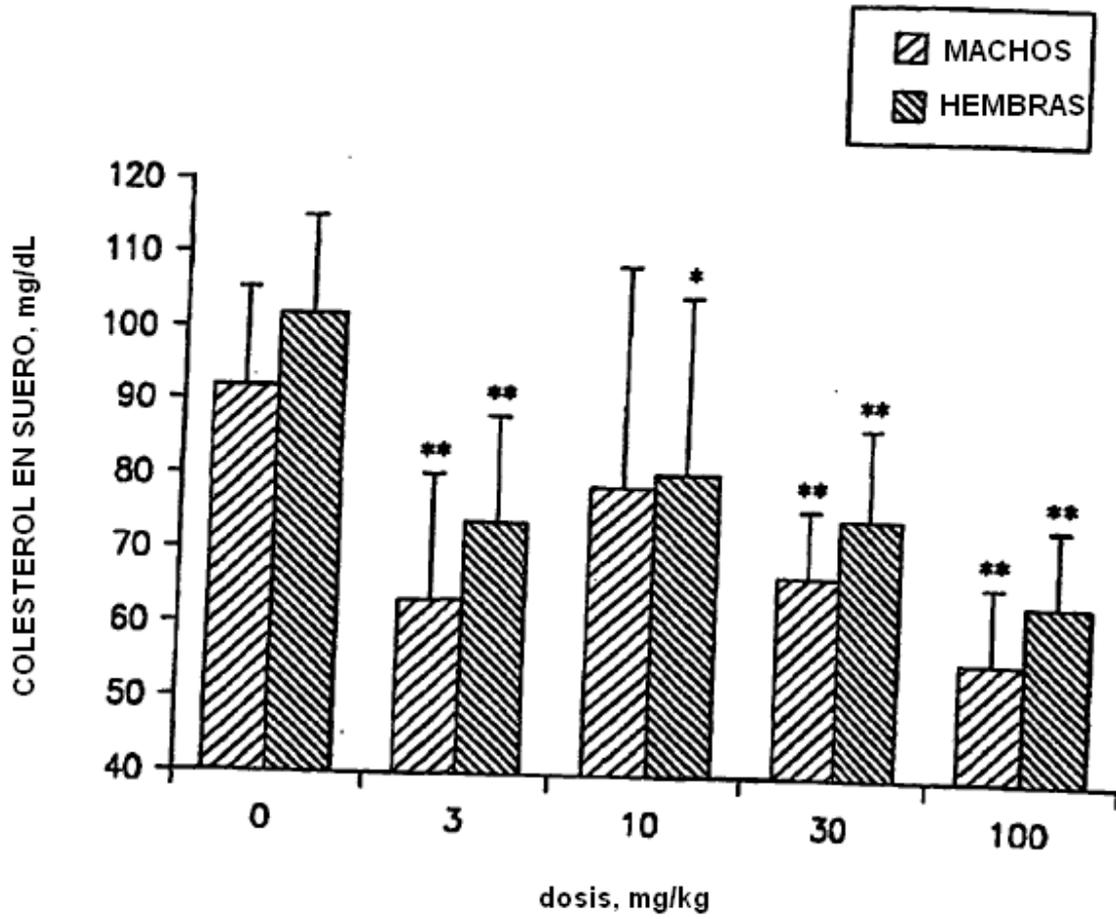


FIG.14



* P<0.05; **P<0.01

FIG.15