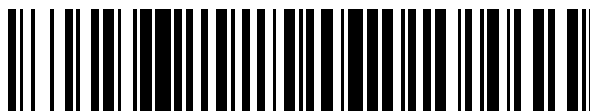


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 129**

51 Int. Cl.:

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 231/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2004** **E 04701496 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013** **EP 1592658**

54 Título: **Síntesis en gran escala de moduladores selectivos del receptor de andrógenos**

30 Prioridad:

13.01.2003 US 439416 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.08.2013

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH
FOUNDATION (100.0%)
211 Conference Center Building 600 Henley
Street
Knoxville, TN 37996-4122 , US**

72 Inventor/es:

**STEINER, MITCHELL, S.;
CHUNG, KIWON;
DALTON, JAMES;
MILLER, DUANE, D. y
VEVERKA, KAREN, A.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 420 129 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

Síntesis en gran escala de moduladores selectivos del receptor de andrógenos

Campo De La Invención

La presente invención se refiere a procesos de síntesis para la preparación de una nueva clase de agentes de
 5 direccionamiento del receptor de andrógenos (ARTA), que exhiben la actividad androgénica y anabólica de un
 ligando no esterooidal para el receptor de andrógenos. Los agentes definen una nueva subclase de compuestos, que
 son moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARMS) útiles para a) anticoncepción masculina; b)
 10 tratamiento de una diversidad de afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo afecciones asociadas con la
 Disminución de Andrógenos en los Varones Ancianos (ADAM), tales como fatiga, depresión, libido disminuida,
 disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad,
 sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, y alteraciones en el estado de ánimo y la cognición; c) tratamiento de
 15 afecciones asociadas con la Disminución de Andrógenos en la Mujer (ADIF), tales como disfunción sexual, libido
 sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado
 de ánimo, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad y endometriosis; d) tratamiento y/o prevención de la pérdida
 crónica de masa muscular; e) disminución de la incidencia de, detención o causa de una regresión del cáncer de
 próstata; f) reemplazamiento oral de andrógenos; g) prevención y/o tratamiento de condiciones de ojo seco; h)
 20 tratamiento y/o prevención de la hiperplasia prostática benigna (BPH); i) inducción de apoptosis en una célula de
 cáncer; j) tratamiento y/o prevención de cánceres de los órganos sexuales femeninos tales como cáncer de mama,
 cáncer de útero y cáncer de ovario; y/u otras áreas clínicas terapéuticas y/o diagnósticas.

20 Antecedentes De La Invención

El receptor de andrógenos ("AR") es una proteína reguladora de la transcripción activada por ligandos que media la
 inducción del desarrollo y la función sexual masculinos por su actividad con andrógenos endógenos. Los
 andrógenos se conocen generalmente como las hormonas sexuales masculinas. Las hormonas androgénicas son
 25 esteroides, que son producidos en el cuerpo por los testículos y el córtex de la cápsula suprarrenal o pueden ser
 sintetizados en el laboratorio. Los esteroides androgénicos juegan un papel importante en muchos procesos
 fisiológicos, que incluyen el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales masculinas tales como
 musculatura y masa ósea, crecimiento de la próstata, espermatogénesis, y el patrón de pelo masculino (Matsumoto,
 Endocrinol. Met. Clin. N. Am. 23:857-75 (1994)). Los andrógenos esteroidales endógenos incluyen testosterona y
 30 dihidrotestosterona ("DHT"). La testosterona es el esteroide principal secretado por los testículos y es el andrógeno
 circulante primario encontrado en el plasma de los varones. La testosterona se convierte en DHT por la enzima 5-
 alfa-reductasa en muchos tejidos periféricos. Por ello se cree que DHT sirve como el mediador intracelular para la
 mayoría de las acciones androgénicas (Zhou, et al., Molec. Endocrinol. 9:208-18 (1995)). Otros andrógenos
 esteroidales incluyen ésteres de testosterona, tales como los ésteres cipionato, propionato, fenilpropionato,
 35 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")). Dado que el AR está implicado en
 el desarrollo y la función sexuales de los varones, el AR es una diana verosímil para conseguir la anticoncepción
 masculina u otras formas de terapia de reemplazamiento hormonal.

El crecimiento mundial de la población y la concienciación social por la planificación familiar han estimulado una gran
 40 cantidad de investigaciones acerca de la contracepción. La contracepción es una cuestión difícil en cualquier
 circunstancia. La misma está cargada de estigmas culturales y sociales, implicaciones religiosas, y, sin duda alguna,
 con problemas de salud importantes. Esta situación se exacerba únicamente cuando la cuestión se enfoca en la
 contracepción masculina. A pesar de la disponibilidad de dispositivos contraceptivos adecuados, históricamente, la
 sociedad ha considerado que las mujeres son responsables de las decisiones contraceptivas y sus consecuencias.
 45 Aunque la preocupación acerca de las enfermedades transmitidas sexualmente ha hecho que los hombres estén
 más concienciados de la necesidad de desarrollar hábitos sexuales seguros y responsables, las mujeres cargan
 todavía a menudo con la mayor parte de la elección de contraceptivos. Las mujeres tienen numerosas elecciones,
 desde dispositivos mecánicos temporales tales como esponjas y diafragmas hasta dispositivos químicos temporales
 50 tales como espermicidas. Las mujeres tienen también a su disposición opciones más permanentes, tales como
 dispositivos físicos que incluyen DIUs y diafragmas cervicales así como tratamientos químicos más permanentes
 tales como píldoras para control de la natalidad e implantes subcutáneos. En cambio, hasta la fecha, las únicas
 opciones disponibles para los hombres incluyen el uso de condones y la vasectomía. Sin embargo, el uso de
 condones no goza del favor de muchos hombres debido a la sensibilidad sexual reducida, la interrupción en la
 55 espontaneidad sexual, y la posibilidad importante de embarazo causada por rotura o uso defectuoso. Las
 vasectomías tampoco se ven favorecidas. Si estuvieran disponibles para los hombres métodos más cómodos de
 control de la natalidad, particularmente métodos a largo plazo que no requieran actividad preparativa
 inmediatamente antes de un acto sexual, tales métodos podrían aumentar significativamente la probabilidad de que
 los hombres adquirieran más responsabilidad en cuanto a la contracepción.

La administración de los esteroides sexuales masculinos (v.g., testosterona y sus derivados) ha resultado
 60 particularmente prometedora a este respecto debido a las propiedades combinadas de supresión de la

gonadotropina y la sustitución de andrógenos de estos compuestos (Steinberger et al., "Effect of Chronic Administration of Testosterone Enanthate on Sperm Production and Plasma Testosterone, Follicle Stimulating Hormone, and Luteinizing Hormone Levels: A Preliminary Evaluation of a Possible Male Contraceptive, Fertility and Sterility 28:1320-28 (1977)). La administración crónica de dosis altas de testosterona anula por completo la producción de semen (azoospermia) o reduce la misma a un nivel muy bajo (oligospermia). El grado de supresión espermatogénica necesaria para producir infertilidad no se conoce con precisión. Sin embargo, un informe reciente de la Organización Mundial de la Salud demostró que inyecciones intramusculares semanales de enantato de testosterona dan como resultado azoospermia u oligospermia severa (es decir, menos de 3 millones de espermatozoides por ml) e infertilidad en el 98% de los hombres que recibieron la terapia (World Health Organization Task Force on Methods And Regulation of Male Fertility, "Contraceptive Efficacy of Testosterone-Induced Azoospermia and Oligospermia in Normal Men," Fertility and Sterility 65:821-29 (1996)).

han sido desarrollados una diversidad de ésteres de testosterona, que son absorbidos más lentamente después de inyección intramuscular y dan así como resultado un efecto androgénico mayor. El enantato de testosterona es el más extensamente utilizado de estos ésteres. Si bien el enantato de testosterona ha resultado valioso en términos de establecer la factibilidad de agentes hormonales para contracepción masculina, el mismo presenta varias desventajas, que incluyen la necesidad de inyecciones semanales y la presencia de niveles pico suprafsiológicos de testosterona inmediatamente después de la inyección intramuscular (Wu, "Effects of Testosterone Enanthate in Normal Men: Experience From a Multicenter Contraceptive Efficacy Study," Fertility and Sterility 65:626-36 (1996)).

Ligandos esteroidales que fijan el AR y actúan como andrógenos (v.g. enantato de testosterona) o como antiandrógenos (v.g. acetato de ciproterona) se conocen y se utilizan clínicamente desde hace muchos años (Wu, 1988). Aunque se utilizan en clínica antiandrógenos no esteroidales para el cáncer de próstata dependiente de hormonas, no se han publicado andrógenos no esteroidales. Por esta razón, la investigación sobre andrógenos útiles para contracepción y reemplazamiento de hormonas masculinas se ha enfocado exclusivamente en compuestos esteroidales.

El cáncer de próstata es uno de los cánceres que se presenta más frecuentemente entre los hombres en los Estados Unidos, con centenares de miles de nuevos casos diagnosticados cada año. Lamentablemente, más del 60% de los casos de nuevo diagnóstico de cáncer de próstata ocurre que están patológicamente adaptados, sin curación alguna y con pronóstico fatal. Un enfoque para este problema consiste en descubrir el cáncer de próstata más tempranamente mediante programas de cribado y reducir con ello el número de pacientes de cáncer de próstata avanzado. Otra estrategia, no obstante, consiste en desarrollar fármacos para prevenir el cáncer de próstata. Una tercera parte de todos los hombres de más de 50 años de edad tienen una forma latente de cáncer de próstata que puede activarse convirtiéndose en la forma clínica de cáncer de próstata amenazadora para la vida. Se ha demostrado que la frecuencia de tumores prostáticos latentes aumenta sustancialmente con cada diez años de vida a partir de los 50 años (5,3-14%) hasta los 90 (40-80%). El número de personas con cáncer de próstata latente es el mismo en todas las culturas, grupos étnicos y razas, pero la frecuencia de cáncer clínicamente agresivo es notablemente diferente. Esto sugiere que factores ambientales pueden jugar un papel en la activación del cáncer de próstata latente. Por tanto, el desarrollo de estrategias de tratamiento y prevención contra el cáncer de próstata puede producir el máximo impacto global tanto médica como económicamente.

La "BPH (hiperplasia prostática benigna)" es una dilatación no maligna de la glándula prostática, y es la anomalía proliferativa no maligna más común encontrada en cualquier órgano interno y la causa principal de morbilidad en el varón adulto. La BPH ocurre en más del 75% de los varones de más de 50 años, alcanzando una prevalencia de 88% hacia la década novena. La BPH da frecuentemente como resultado un estrechamiento gradual de la porción de la uretra que atraviesa la próstata (uretra prostática). Esto hace que los pacientes experimenten una urgencia frecuente de orinar debido al vaciado incompleto de la vejiga y la urgencia de micción. La obstrucción del flujo urinario puede conducir también a una falta general de control sobre la micción, con inclusión de dificultad de iniciar la micción cuando se desea, así como dificultad en la prevención del flujo urinario debido a la incapacidad para vaciar la orina de la vejiga, condición conocida como incontinencia urinaria de rebose, que puede conducir a obstrucción urinaria y a fracaso urinario.

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por pérdida de masa ósea y deterioro del tejido óseo, con un aumento consiguiente en la fragilidad del hueso y la propensión a la fractura. En los Estados Unidos, la afección afecta a más de 25 millones de personas y causa más de 1,3 millones de fracturas cada año, con inclusión de 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, falleciendo del 5 al 20% de los pacientes en el transcurso de un año, y quedando incapacitados más del 50% de los supervivientes. Los ancianos presentan el grado máximo de osteoporosis, y se predice por tanto que el problema aumentará significativamente con el envejecimiento de la población. Se prevé que la incidencia mundial de fracturas aumentará al triple durante los próximos 60 años, y un estudio ha estimado que se producirán 4,5 millones de fracturas de cadera mundialmente en 2050.

Las mujeres presentan un mayor riesgo de osteoporosis que los hombres. Las mujeres experimentan un aceleración brusca de pérdida ósea durante los 5 años que siguen a la menopausia. Otros factores que aumentan el riesgo

incluyen el hábito de fumar, el abuso de alcohol, un estilo de vida sedentario y una baja ingesta de calcio. Sin embargo, la osteoporosis se presenta también frecuentemente en los varones. Está perfectamente establecido que la densidad mineral ósea de los varones disminuye con la edad. Las cantidades reducidas de contenido y densidad mineral óseo(a) están correlacionadas con una fuerza ósea disminuida, y predisponen a fractura. Los mecanismos moleculares que subyacen en los efectos pleiotrópicos de las hormonas sexuales en los tejidos no reproductores están sólo comenzando a ser entendidos, pero está claro que las concentraciones fisiológicas de andrógenos y estrógenos juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis ósea a todo lo largo del ciclo vital. Por consiguiente, cuando ocurre privación de andrógenos o estrógenos hay un aumento resultante en la tasa de remodelación ósea que desequilibra el balance de resorción y formación a favor de la resorción que contribuye a la pérdida global de masa ósea. En los varones, la disminución natural de hormonas sexuales durante la madurez (tanto disminución directa de los niveles de andrógenos como niveles más bajos de estrógenos derivados de la aromatización periférica de los andrógenos) está asociada con la fragilidad ósea. Este efecto se observa también en varones que han sido castrados.

La disminución de andrógenos en el varón anciano (ADAM) se refiere a una disminución progresiva en la producción de andrógenos, común en los varones después de la madurez. El síndrome se caracteriza por alteraciones en los dominios físicos e intelectuales que están correlacionados con y pueden corregirse por manipulación del medio androgénico. La ADAM se caracteriza bioquímicamente por una disminución no sólo en andrógeno sérico, sino también en otras hormonas, tales como hormona del crecimiento, melatonina y deshidroepiandrosterona. Las manifestaciones clínicas incluyen fatiga, depresión, libido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, obesidad, sarcopenia, osteopenia, anemia, y alteraciones en el estado de ánimo y la cognición.

La Deficiencia de Andrógenos en la Mujer (ADIF) se refiere a una diversidad de afecciones hormonalmente relacionadas incluidas, comunes en las mujeres después de la edad madura. El síndrome se caracteriza por disfunción sexual, libido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado de ánimo, anemia, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, y endometriosis. Adicionalmente, cánceres de los órganos sexuales femeninos tales como cáncer de mama, cáncer de útero y cáncer de ovario están relacionados con las hormonas.

El desgaste muscular se refiere a la pérdida progresiva de masa muscular y/o al debilitamiento y degeneración progresivos de los músculos, con inclusión de los músculos esqueléticos o voluntarios, que controlan el movimiento, los músculos cardiacos, que controlan el corazón (cardiomiopáticos) y la musculatura lisa. El desgaste muscular crónico es una afección crónica (es decir persistente durante un largo periodo de tiempo) caracterizado por pérdida progresiva de masa muscular, debilitamiento y degeneración de los músculos. La pérdida de masa muscular que ocurre durante el desgaste muscular puede caracterizarse por una descomposición o degradación de las proteínas musculares. La degradación de las proteínas ocurre debido a una tasa anormalmente alta de degradación de las proteínas, una tasa anormalmente baja de síntesis de proteínas, o una combinación de ambas. La degradación de las proteínas, sea causada por un alto grado de degradación proteínica o un grado bajo de síntesis proteínica, conduce a una disminución en la masa muscular y a desgaste muscular. El desgaste muscular está asociado con patologías, enfermedades, dolencias o afecciones crónicas, neurológicas, genéticas o infecciosas. Éstas incluyen Distrofias Musculares tales como la Distrofia Muscular de Duchenne y la Distrofia Miotónica; Atrofias Musculares tales como la Atrofia Muscular Post-Polio (PPMA); Caquexias tales como Caquexia Cardíaca, Caquexia por SIDA y Caquexia por Cáncer, desnutrición, Lepra, Diabetes, Enfermedad Renal, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (COPD), Cáncer, Insuficiencia Renal en fase terminal, Enfisema, Osteomalacia, Infección de HIV, SIDA, y Cardiomiopatía. Adicionalmente, otras circunstancias y afecciones están ligadas a y pueden causar desgaste muscular. Éstas incluyen dolor crónico en la parte inferior de la espalda, edad avanzada, lesión del sistema nervioso central (CNS), lesión de nervios periféricos, lesión de la columna vertebral, agresión por productos químicos, deterioro del sistema nervioso central (CNS), deterioro de nervios periféricos, deterioro de la columna vertebral, deterioro por productos químicos, quemaduras, descondicionamiento por falta de uso que ocurre cuando se inmoviliza un miembro, hospitalización de larga duración debida a dolencia o lesión, y alcoholismo. El desgaste muscular, si no se combate, puede tener consecuencias funestas para la salud. Por ejemplo, los cambios que ocurren durante el desgaste muscular pueden conducir a un estado físico debilitado que es perjudicial para la salud del individuo, dando como resultado una propensión incrementada a infecciones, nivel funcional deficiente y propensión a las lesiones.

Se necesitan urgentemente nuevos enfoques innovadores tanto al nivel de ciencia básica como a niveles clínicos a fin de desarrollar compuestos que sean útiles para a) anticoncepción masculina, b) tratamiento de una diversidad de afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo afecciones asociadas con la Disminución de Andrógenos en los Varones Ancianos (ADAM), tales como fatiga, depresión, libido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, y alteraciones en el estado de ánimo y la cognición; c) tratamiento de afecciones asociadas con la Disminución de Andrógenos en la Mujer (ADIF), tales como disfunción sexual, libido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad y endometriosis; d) tratamiento y/o prevención de la pérdida crónica de masa muscular; e) disminución de la incidencia de, detención o causa de una regresión del cáncer de próstata; f) reemplazamiento oral de andrógenos; g) tratamiento y/o prevención de la hiperplasia prostática benigna (BPH); i) tratamiento y/o prevención de cánceres

de los órganos sexuales femeninos tales como cáncer de mama, cáncer de útero y cáncer de ovario; y/u otras áreas clínicas terapéuticas y/o diagnósticas.

Tucker et al (J. Med Chem (1988), 31, 885.887; y J. Med Chem (1988), 31, 954-959) da a conocer la síntesis y resolución de 4'-ciano-3-[(4-fluorofenil)sulfonyl][2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)-propionamida (bicalutamida), un antiandrógeno no esterooidal útil en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. Tucker (Patente de los Estados Unidos No. 4.636.505) da a conocer compuestos de N-(fenilo sustituido)-3-alkil-, aril- y heteroarilsulfonyl-2-hidroxi-2-alkil- y haloalkil-propanamida, métodos para su preparación, y su utilidad en el tratamiento de la enfermedad prostática maligna o benigna o de condiciones de enfermedad dependientes de andrógenos. Kirkovsky et al (J. Med Chem (2000), 43, 581-590) da a conocer la síntesis de ligandos de afinidad quirales no esterooidales que son análogos de bicalutamida que llevan grupos electrófilos en el anillo aromático B. Miller et al (Patentes de Estados Unidos Núms. 6.160.011 y 6.071.957) da a conocer los compuestos agonistas no esterooidales, su preparación y su uso en terapia hormonal masculina y en el tratamiento del cáncer de próstata. Estas referencias exponen todas ellas métodos de preparación de compuestos agonistas no esterooidales que tienen un enlace tio, sulfóxido o sulfona. Adicionalmente, los procesos dados a conocer en estas referencias no son adecuados para preparación en gran escala, dado que uno o más de los pasos dan como resultado mezclas de productos, y por tanto implican procedimientos de purificación que conducen finalmente a un rendimiento bajo. WO 02/16310 da a conocer una nueva subclase de compuestos que son moduladores de receptor de andrógenos con selectividad tisular (SARM), que son útiles para terapia oral de reemplazamiento de testosterona, contracepción masculina, mantenimiento del deseo sexual en las mujeres, tratamiento del cáncer de próstata y obtención de imágenes de cáncer de próstata. Estos compuestos tienen actividad in-vivo para una actividad androgénica y anabólica de un ligando no esterooidal para el receptor de andrógenos. Este documento da a conocer también una nueva clase de compuestos agonistas no esterooidales, y composiciones que contienen los compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos o los compuestos agonistas no esterooidales.

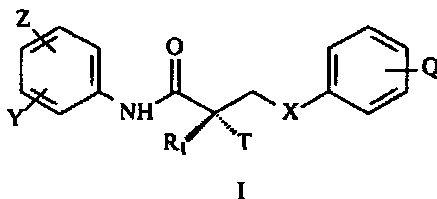
Existe necesidad en la técnica de desarrollar métodos de síntesis para sintetizar compuestos agonistas no esterooidales que puedan utilizarse para síntesis en gran escala, y que proporcionen productos de alta pureza con rendimiento elevado.

Sumario De La Invención

En una realización, la presente invención se refiere a un proceso de síntesis para la preparación de una nueva clase de agentes de direccionamiento al receptor de andrógenos (ARTA), que exhiben la actividad androgénica y anabólica de un ligando no esterooidal para el receptor de andrógenos. Los agentes definen una nueva subclase de compuestos, que son moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARMs) útiles para a) contracepción masculina; b) tratamiento de una diversidad de afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo afecciones asociadas con la Disminución de Andrógenos en los Varones Ancianos (ADAM), tales como fatiga, depresión, líbido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, y alteraciones en el estado de ánimo y la cognición; c) tratamiento de afecciones asociadas con la Disminución de Andrógenos en la Mujer (ADIF), tales como disfunción sexual, líbido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad y endometriosis; d) tratamiento y/o prevención de la pérdida crónica de masa muscular; e) disminución de la incidencia de, detección o causa de una regresión del cáncer de próstata; f) reemplazamiento oral de andrógenos; g) prevención y/o tratamiento de condiciones de ojo seco; h) tratamiento y/o prevención de la hiperplasia prostática benigna (BPH); i) inducción de apoptosis en una célula de cáncer; j) tratamiento y/o prevención de cánceres de los órganos sexuales femeninos tales como cáncer de mama, cáncer de útero y cáncer de ovario; y/u otras áreas clínicas terapéuticas y/o diagnósticas.

El proceso de la presente invención es adecuado para preparación en gran escala, dado que todos los pasos dan lugar a compuestos de alta pureza, evitando así procedimientos de purificación complicados que finalmente reducen el rendimiento. Así pues, la presente invención proporciona métodos para la síntesis de compuestos agonistas no esterooidales, que pueden utilizarse para síntesis industrial en gran escala, y que proporcionan productos de alta pureza con rendimiento elevado.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) representado por la estructura de la fórmula I:



en donde

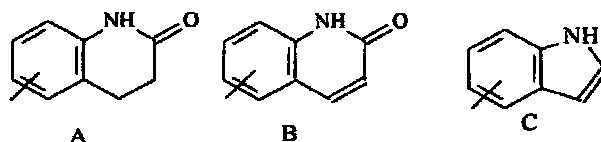
X es O;

T es OH, OR, NHCOCH₃, o NHCOR;

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

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

5 Q es alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCH₃, NHCSRNH₂SO₂CH₃, NH₂SO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al cual está unido es un sistema de anillos condensados representado por la estructura A, B o C:

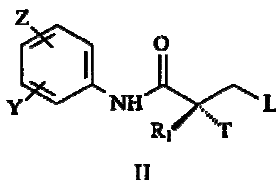


10 R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH; en donde dicho alquilo es un grupo C₁-C₁₂ de cadena lineal o cadena ramificada y R₁ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, o CF₂CF₃;

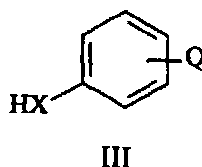
comprendiendo el proceso los pasos de:

acoplamiento de una amida de fórmula II:

15



en donde Z, Y, R₁ y T son como se define arriba y L es un grupo lábil, con un compuesto de fórmula III:



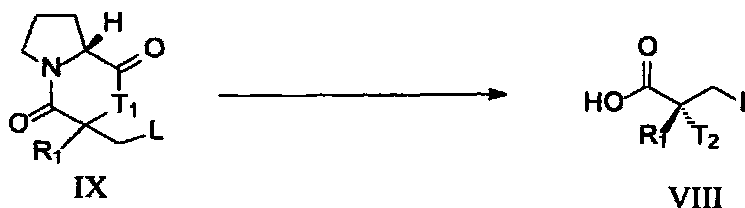
20 en donde Q y X son como se define arriba, produciendo así el compuesto de fórmula I; y purificación del producto de fórmula I por combinación de una solución alcohólica que comprende el compuesto I con agua, a fin de cristalizar dicho compuesto.

En una realización, el paso de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de una base. En otra realización, el grupo lábil L es Br.

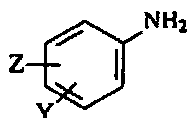
25 En una realización, el alcohol es etanol. En otra realización, el paso de purificación comprende cristalizar el compuesto de fórmula I a partir de la mezcla de etanol y agua. En otra realización, el paso de cristalización comprende mezclar una solución etanólica que comprende el compuesto I con agua, a fin de cristalizar el compuesto de fórmula I. En otra realización, el proceso comprende adicionalmente el paso de recoger el compuesto de fórmula I por filtración.

30 En una realización, la amida de la fórmula II se prepara por

a) conversión de un compuesto cíclico de fórmula IX en donde L y R₁ son como se define arriba y T₁ es O o NH, en un compuesto de fórmula VIII en donde L y R₁ son como se define arriba y T₂ es OH o NH₂:

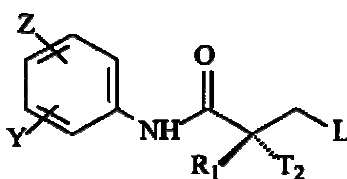


b) reacción de una amina de fórmula VII:



VII

en donde Z e Y son como se define arriba, con el ácido carboxílico de fórmula VIII en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir una amida de fórmula IIA; y



IIA

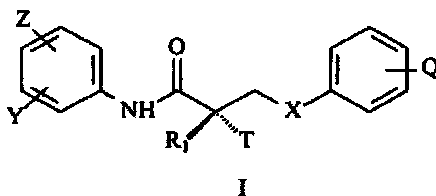
5

c) opcionalmente, conversión de T₂ en T.

En una realización, el paso (a) se lleva a cabo en presencia de HBr.

Adicionalmente, en otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) representado por la estructura de fórmula I:

10



I

en donde

X es O;

T es OH, OR, NHCOCH₃, o NHCOR;

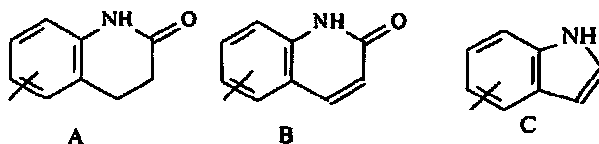
15

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

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

Q es alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCF₃, NHCSCF₃, NHCSRNH₂SO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al cual está unido es un sistema de anillos condensados representado por la estructura A, B o C:

20



A

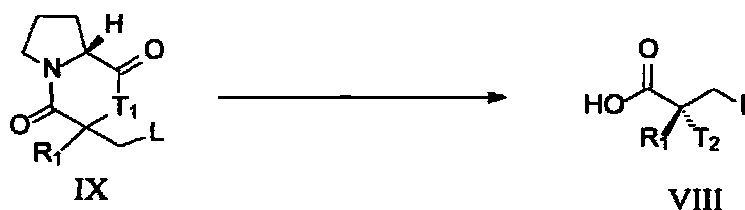
B

C

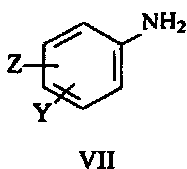
25

R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH; en donde dicho alquilo es un grupo C₁-C₁₂ de cadena lineal o cadena ramificada, y R₁ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, o CF₂CF₃; comprendiendo el proceso los pasos de:

a) conversión de un compuesto cíclico de fórmula IX en donde R₁ es como se define arriba, L es un grupo lábil, y T₁ es O o NH, en un compuesto de fórmula VIII en donde L y R₁ son como se define arriba y T₂ es OH o NH₂:

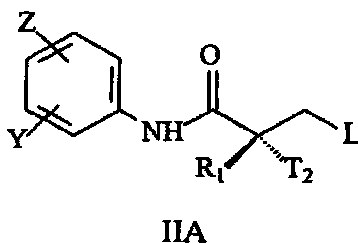


b) reacción de una amina de fórmula VII:

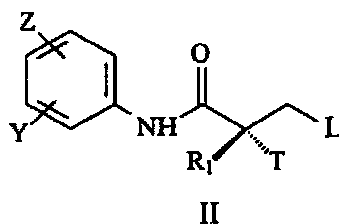


5

en donde Z e Y son como se define arriba, con el ácido carboxílico de fórmula VIII en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir una amida de fórmula IIA:

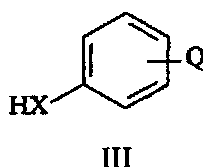


c) opcionalmente, conversión de T₂ en T para generar un compuesto de fórmula II:



d) acoplamiento de la amida de fórmula II con un compuesto de fórmula III:

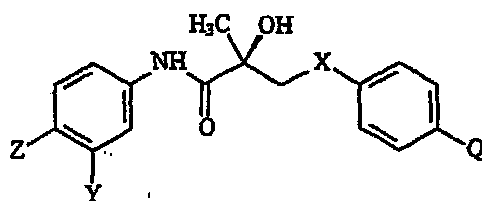
10



en donde Q y X son como se define arriba, obteniendo de este modo el compuesto de fórmula I; y
e) purificación del compuesto de fórmula I obtenido por combinación de una solución etanólica que comprende el compuesto I con agua, a fin de cristalizar dicho compuesto.

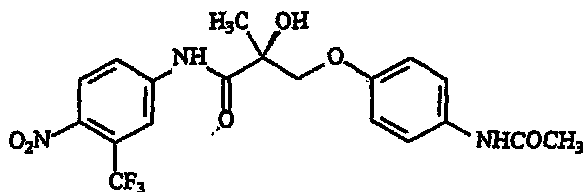
15 En una realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula I en donde T es OH. En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula I en donde R₁ es CH₃. En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula I en donde Z es NO₂. En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula I en donde Z es CN. En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula I en donde Y es CF₃. En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula I en donde Q es NHCOCH₃. En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula I en donde Q es F.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar in compuesto modulador selectivo de andrógenos representado por la estructura de fórmula IV:



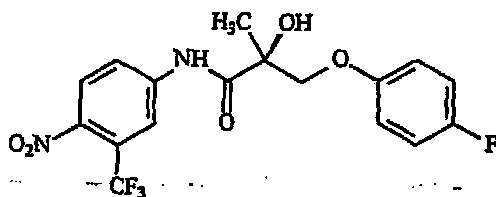
IV

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos representado por la estructura de fórmula (1):



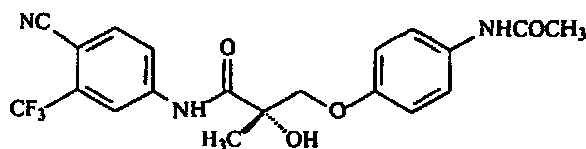
(1)

5 En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos representado por la estructura de fórmula (2):



(2)

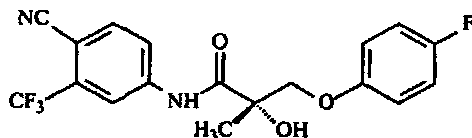
En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos representado por la estructura de fórmula (3):



(3)

10

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos representado por la estructura de fórmula (4):



(4)

15

En otra realización, el proceso comprende adicionalmente el paso de convertir el modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) en su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos. En otra realización, el compuesto SARM tiene actividad androgénica y anabólica *in-vivo* de un ligando no esteroideal para el receptor de andrógenos.

20

Los nuevos compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos de la presente invención, sea solos o como una composición farmacéutica, son útiles para a) contracepción masculina; b) tratamiento de una diversidad de afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo afecciones asociadas con la Disminución de Andrógenos en

los Varones Ancianos (ADAM), tales como fatiga, depresión, líbido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, y alteraciones en el estado de ánimo y la cognición; c) tratamiento de afecciones asociadas con la Disminución de Andrógenos en la Mujer (ADIF), tales como disfunción sexual, líbido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad y endometriosis; d) tratamiento y/o prevención de la pérdida crónica de masa muscular; e) disminución de la incidencia de, detención o causa de una regresión del cáncer de próstata; g) prevención y/o tratamiento de condiciones de ojo seco; h) tratamiento y/o prevención de la hiperplasia prostática benigna (BPH); i) inducción de apoptosis en una célula de cáncer; j) tratamiento y/o prevención de cánceres de los órganos sexuales femeninos tales como cáncer de mama, cáncer de útero y cáncer de ovario; y/u otras áreas clínicas terapéuticas y/o diagnósticas.

Los compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos de la presente invención ofrecen una ventaja importante sobre el tratamiento con andrógenos esteroidales dado que se ha demostrado in-vivo que los compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos de la presente invención tienen una actividad androgénica anabólica de un ligando no esteroidal para el receptor de andrógenos. Así, los compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos tienen una actividad androgénica y anabólica de un ligando no esteroidal para el receptor de andrógenos y no irán acompañados de efectos secundarios graves, modos de administración incómodos, o costes elevados, y presentarán todavía las ventajas de biodisponibilidad oral, ausencia de reactividad cruzada con otros receptores esteroidales, y semi-vidas biológicas largas.

20 Descripción Detallada De La Invención

En una realización, la presente invención proporciona un proceso de síntesis para la preparación de una nueva clase de agentes de direccionamiento al receptor de andrógenos (ARTA) que exhiben la actividad androgénica y anabólica de un ligando no esteroidal para el receptor de andrógenos. Los agentes definen una nueva subclase de compuestos que son moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM), que son útiles para a) 25 contracepción masculina; b) tratamiento de una diversidad de afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo afecciones asociadas con la Disminución de Andrógenos en los Varones Ancianos (ADAM), tales como fatiga, depresión, líbido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, y alteraciones en el estado de ánimo y la cognición; c) 30 tratamiento de afecciones asociadas con la Disminución de Andrógenos en la Mujer (ADIF), tales como disfunción sexual, líbido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad y endometriosis; d) tratamiento y/o prevención de la pérdida crónica de masa muscular; e) disminución de la incidencia de, detención o causa de una regresión del cáncer de próstata; f) reemplazamiento oral de andrógenos; g) prevención y/o tratamiento de 35 condiciones de ojo seco; h) tratamiento y/o prevención de la hiperplasia prostática benigna (BPH); i) inducción de apoptosis en una célula de cáncer; j) tratamiento y/o prevención de cánceres de los órganos sexuales femeninos tales como cáncer de mama, cáncer de útero y cáncer de ovario; y/u otras áreas clínicas terapéuticas y/o diagnósticas.

En la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. de Serie 10/277108, cedida a los Cesionarios de la presente invención, los Solicitantes dan a conocer un proceso para preparación de compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM). En el proceso expuesto, el producto SARM se purifica utilizando hexano como 40 disolvente de purificación. Sin embargo, se sabe que el hexano es neurotóxico, dado que se metaboliza rápidamente a 2,5-hexanodiona. Así pues, cualesquiera disolventes residuales que quedan después de la síntesis podrían dar como resultado una toxicidad indeseable después de la administración del compuesto SARM.

Como se demuestra en esta memoria, los Solicitantes han encontrado sorprendente e inesperadamente que cuando 45 el paso de purificación de los compuestos SARM se realiza en presencia de un disolvente orgánico no tóxico y agua, tal como etanol y agua, por ejemplo por recristalización a partir de una mezcla de etanol y agua, se obtiene un producto de alta pureza con estabilidad cristalina excelente y con altos rendimientos. Adicionalmente, el uso de un disolvente orgánico no tóxico/agua para purificación es seguro y económico, y evita cualesquiera riesgos biológicos que podrían surgir del uso de disolventes orgánicos tóxicos tales como hexano. En una realización, el disolvente 50 orgánico no tóxico es etanol.

Así, en una realización, la presente invención proporciona un proceso de síntesis para preparar los compuestos SARM descritos en esta memoria, que implica un paso de purificación que comprende cristalización del producto SARM utilizando una mezcla de un disolvente orgánico no tóxico y agua. En una realización, el disolvente orgánico no tóxico es etanol. En una realización particular, el paso de cristalización comprende mezclar una solución etanólica 55 que comprende el compuesto SARM con agua, a fin de cristalizar el compuesto SARM. En una realización adicional, el proceso comprende además el paso de recoger el compuesto SARM por filtración.

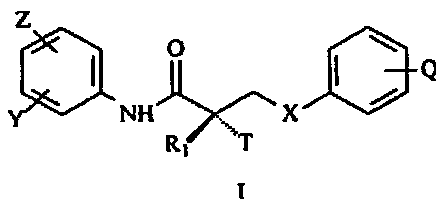
El proceso de la presente invención es adecuado para preparación en gran escala, dado que todos los pasos dan lugar a compuestos de alta pureza, evitando así procedimientos complicados de purificación que finalmente disminuyen el rendimiento. Así pues, la presente invención proporciona métodos para la síntesis de compuestos 60 agonistas no esteroidales, que pueden ser utilizados para síntesis industrial en gran escala, y que proporcionan

productos de alta pureza con rendimiento elevado. Adicionalmente, los métodos descritos por la presente invención utilizan reactivos y pasos de purificación seguros, respetuosos con el medio ambiente y económicos, evitando así cualesquiera problemas toxicológicos indeseables que pueden presentarse en caso del uso de reactivos tóxicos, ambientalmente inaceptables o biológicamente inestables.

- 5 Sería evidente para una persona experta en la técnica que cualquier disolvente orgánico no tóxico es adecuado en los métodos de la presente invención, por ejemplo alcoholes tales como metanol o etanol, compuestos aromáticos tales como tolueno y xileno, DMSO, THF, acetato de etilo, metil-t-butil-éter, heptano, ciclohexano y análogos. Adicionalmente, cualquier combinación de tales disolventes es adecuada para uso en los métodos de la presente invención, tal como acetato de etilo/heptano, tetrahidrofurano (THF)/heptano, acetato de etilo/metil-t-butil-éter
- 10 (MTBE), THF/MTBE, y análogos.

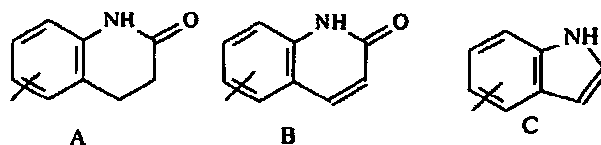
- En una realización, el disolvente orgánico no tóxico es etanol. Es adecuado cualquier grado y nivel de pureza del etanol. En una realización, el etanol es etanol puro. En otra realización, el etanol es una solución etanólica que contiene desnaturizantes, tales como tolueno, metanol y análogos. Por ejemplo, un grado adecuado de etanol es etanol que contiene los desnaturizantes tolueno (5%), metanol (5%, 10%), isopropanol (5%), acetato de etilo (1%,
- 15 4%), acetona (7%), gasolina o cualquier combinación de tales desnaturizantes.

De acuerdo con lo anterior, en una realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) representado por la estructura de la fórmula I:



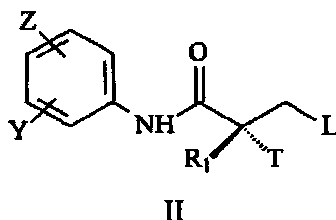
en donde

- 20 X es O;
T es OH, OR, NHCOCH₃, o NHCOR;
Z es NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR o CONHR;
Y es CF₃, F, I, Br, Cl, CN, C(R)₃ o Sn(R)₃;
Q es alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR,
- 25 NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHSCF₃, NHCSRNH₂SO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al cual está unido es un sistema de anillos condensados representado por la estructura A, B o C:

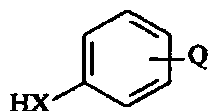


- 30 R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arilo, fenilo, halógeno, alquenilo u OH; en donde dicho alquilo es un grupo C₁-C₁₂ de cadena lineal o cadena ramificada, y R₁ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, o CF₂CF₃; comprendiendo el proceso los pasos de:

acoplamiento de una amida de fórmula II:



- 35 en donde Z, Y, R₁ y T son como se define arriba y L es un grupo lábil, con un compuesto de fórmula III:



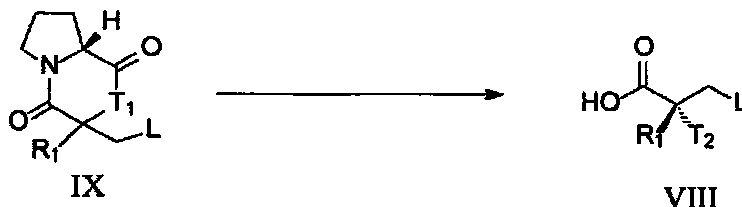
III

en donde Q y X son como se define arriba, produciendo de este modo el compuesto de fórmula I; y purificación del compuesto de fórmula I por combinación de una solución alcohólica que comprende compuesto I con agua, a fin de cristalizar dicho compuesto.

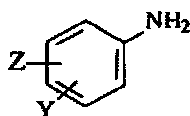
5 En una realización, el alcohol es etanol. En otra realización, el paso de purificación comprende cristalizar el compuesto de fórmula I a partir de la mezcla de etanol y agua. En otra realización, el paso de cristalización comprende mezclar una solución etanólica que comprende compuesto I con agua, a fin de cristalizar el compuesto de fórmula I. En otra realización, el proceso comprende adicionalmente el paso de recoger el compuesto de fórmula I por filtración.

10 En una realización, la amida de fórmula II se prepara por

a) conversión de un compuesto cíclico de fórmula IX en donde L y R₁ son como se define arriba y T₁ es O o NH, en un compuesto de fórmula VIII en donde L y R₁ son como se define arriba y T₂ es OH o NH₂;

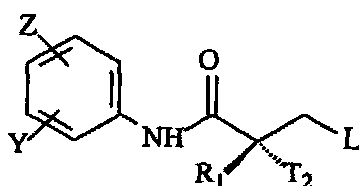


b) reacción de una amina de fórmula (VII):



VII

en donde Z e Y son como se define arriba, con el ácido carboxílico de fórmula VIII en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir una amida de fórmula IIA; y

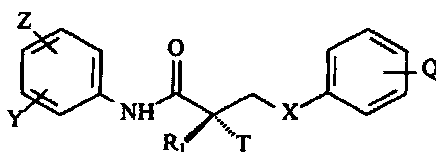


IIA

c) opcionalmente, conversión de T₂ en T.

20 En una realización, el paso (a) se lleva a cabo en presencia de H_{Br}.

Adicionalmente, en otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) representado por la estructura de fórmula I:



I

en donde

X es O;

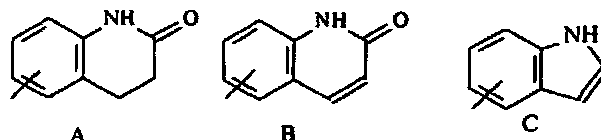
T es OH, OR, NHCOCH₃, o NHCOR;

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

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

5 Q es alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCF₃, NHCSRNH₂SO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al cual está unido es un sistema de anillos condensados representado por la estructura A, B o C:

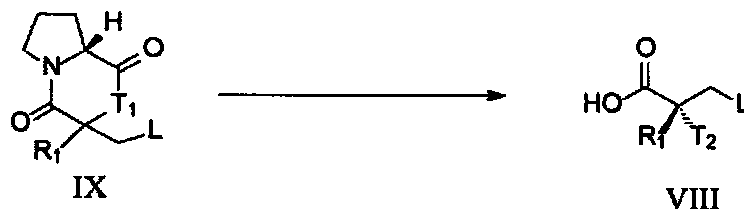
10



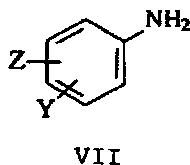
R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH; en donde dicho alquilo es un grupo C₁-C₁₂ de cadena lineal o cadena ramificada, y R₁ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, o CF₂CF₃; comprendiendo el proceso los pasos de:

15

a) conversión de un compuesto cíclico de fórmula IX en donde R₁ es como se define arriba, L es un grupo lábil y T₁ es O o NH, en un compuesto de fórmula VIII en donde L y R₁ son como se define arriba y T₂ es OH o NH₂;

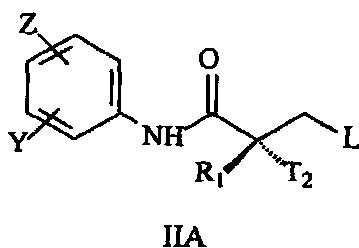


b) reacción de una amina de fórmula (VII):



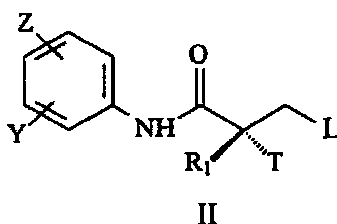
20

en donde Z e Y son como se define arriba, con el ácido carboxílico de fórmula VIII en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir una amida de fórmula IIA;

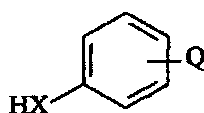


c) opcionalmente, conversión de T₂ en T para generar un compuesto de fórmula II:

25



d) acoplamiento de la amida de fórmula II con un compuesto de fórmula III:



III

en donde Q y X son como se define arriba; y

e) purificación del compuesto de fórmula I obtenido por combinación de una solución etanólica que comprende el compuesto I con agua, a fin de cristalizar dicho compuesto.

- 5 Los expertos en la técnica comprenderán que cuando T₁ en el compuesto IX es O o NH, T₂ en el compuesto VIII es OH o NH₂, respectivamente. De acuerdo con ello, en el caso en que T es OR, NHCOCH₃ o NHCOCHR, la reacción implicará adicionalmente la conversión de T₂ en estos restos. Así, cuando T en el compuesto I es OR, la reacción implicará un paso adicional de conversión del OH en OR por reacción con, por ejemplo, un haluro de alquilo R-X. Cuando T en el compuesto I es NHCOR o NHCOCH₃, la reacción implicará un paso adicional de conversión del NH₂ en NHCOR o NHCOCH₃, por reacción con, por ejemplo, el cloruro de acilo correspondiente CICOR o ClCOCH₃.

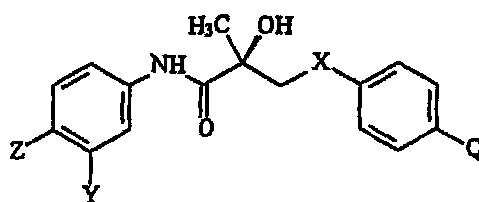
10 Los expertos en la técnica entenderán que la cantidad de agua y etanol utilizada puede optimizarse para proporcionar el rendimiento máximo de producto SARM cristalizado, y/o el producto SARM con la máxima estabilidad y calidad de los cristales. Por ejemplo, en esta memoria se da a conocer que la ratio de etanol a agua puede ser 20:1. En esta memoria se da a conocer que la ratio puede ser 15:1. En esta memoria se da a conocer que la ratio puede ser 10:1. En esta memoria se da a conocer que la ratio puede ser 8:1. En esta memoria se da a conocer que la ratio puede ser 5:1. En esta memoria se da a conocer que la ratio puede ser 3:1. En esta memoria se da a conocer que la misma es 2:1. En esta memoria se da a conocer que la ratio puede ser 1:1. En esta memoria se da a conocer que la ratio de agua a etanol puede ser 20:1. En esta memoria se da a conocer que la ratio puede ser 15:1. En esta memoria se da a conocer que la ratio puede ser 10:1. En esta memoria se da a conocer que la ratio puede ser 8:1. En esta memoria se da a conocer que la ratio puede ser 5:1. En esta memoria se da a conocer que la ratio puede ser 3:1. En esta memoria se da a conocer que la misma puede ser 2:1.

Adicionalmente, el orden en el que se mezclan el etanol y el agua puede optimizarse para proporcionar el rendimiento y/o la calidad máximos del compuesto SARM. Por ejemplo, en una realización, una solución etanólica que comprende el compuesto SARM puede verse en agua, o puede añadirse lentamente a agua. En otra realización, puede añadirse agua lentamente en partes alícuotas o en una sola parte alícuota a una solución etanólica que comprende el compuesto SARM.

Adicionalmente, otros parámetros tales como tiempo de cristalización, temperatura, etc. pueden modificarse a fin de proporcionar los resultados óptimos. Por ejemplo, la temperatura de cristalización puede ser 0°C, (-) 10-0°C, 0-5°C, 5°-10°C, 10°C-20°C, o la temperatura ambiente (20-25°C). Los tiempos de cristalización pueden variar desde minutos a horas o a días, dependiendo de las condiciones particulares utilizadas.

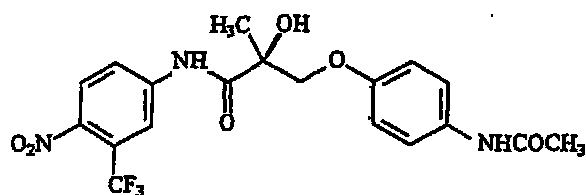
En una realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula I en donde T es OH. En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula I en donde R₁ es CH₃. En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula I en donde Z es NO₂. En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula I en donde Z es CN. En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula I en donde Y es CF₃. En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula I en donde Q es NHCOCH₃. En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula I en donde Q es F.

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos representado por la estructura de fórmula IV:



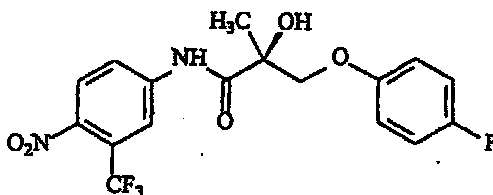
IV

- 45 En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos representado por la estructura de fórmula 1:



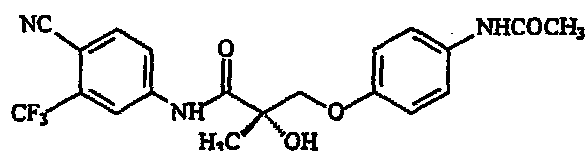
(1)

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos representado por la estructura de fórmula (2):



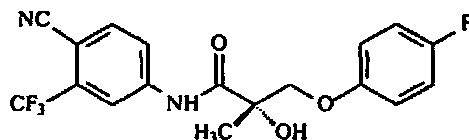
(2)

- 5 En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos representado por la estructura de fórmula (3):



(3)

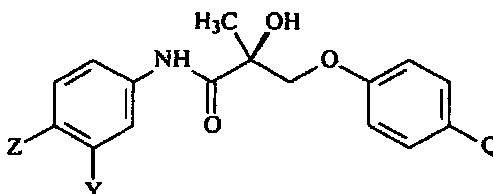
En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos representado por la estructura de fórmula (4):



(4)

10

En esta memoria se da a conocer un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo de andrógenos representado por la estructura de fórmula XV:



XV

- 15 En una realización, el acoplamiento de los compuestos II y III se lleva a cabo en presencia de una base. Puede utilizarse cualquier base adecuada que desprotonice el hidrógeno del resto -XH (por ejemplo como un resto fenol en el que X es O) y permita el acoplamiento. Ejemplos no limitantes de bases son carbonatos tales como carbonatos alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio (Na₂CO₃), carbonato de potasio (K₂CO₃) y carbonato de cesio (Cs₂CO₃); bicarbonatos tales como bicarbonatos de metal alcalino, por ejemplo bicarbonato de sodio (NaHCO₃), bicarbonato de potasio (KHCO₃), hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio (NaH), hidruro de potasio (KH), e hidruro de litio (LiH), y análogos.
- 20

El grupo lábil L se define en esta memoria como cualquier grupo eliminable considerado habitualmente para reacciones químicas, como será conocido por las personas expertas en la técnica. Grupos lábiles adecuados son

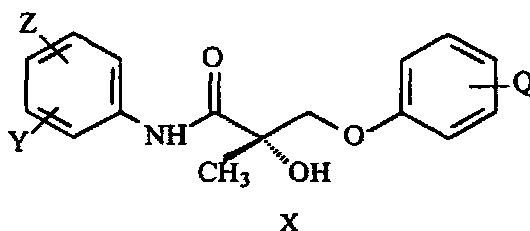
halógenos, por ejemplo F, Cl, Br e I; ésteres alquil-sulfonato (-OSO₂R), en donde R es un grupo alquilo, por ejemplo metanosulfonato (mesilato), trifluorometanosulfonato, etanosulfonato, 2,2,2-trifluoroetanosulfonato, perfluorobutanosulfonato; ésteres aril-sulfonato (-OSO₂Ar) en donde Ar es un grupo arilo, por ejemplo p-toluilsulfonato (tosilato), bencenosulfonato, que puede estar insustituido o sustituido con metilo, cloro, bromo, nitro y análogos; NO₃, NO₂, o sulfato, sulfito, fosfato, fosfito, carboxilato, iminoéster, N₂ o carbamato.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente o diluyente inerte adecuado tal como, por ejemplo tetrahidrofurano, dietil-éter, aminas aromáticas tales como piridina; hidrocarburos alifáticos y aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), y dimetilacetamida (DMAC). La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura comprendida en el intervalo, por ejemplo, de -20 a 120°C, por ejemplo a o cerca de la temperatura ambiente.

El reactivo de acoplamiento es un reactivo capaz de convertir el ácido carboxílico VIII en un derivado reactivo del mismo, permitiendo así el acoplamiento con la amina (VII) para formar un enlace amida. Un derivado reactivo adecuado de un ácido carboxílico es, por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo un cloruro de acilo formado por la reacción del ácido y un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido y un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo un éster formado por la reacción del ácido y un fenol tal como pentafluorofenol, un éster tal como trifluoroacetato de pentafluorofenilo o un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, butanol o N-hidroxibenzotriazol; una acil-azida, por ejemplo una azida formada por la reacción del ácido y una azida tal como difenilfosforil-azida; un cianuro de acilo, por ejemplo un cianuro formado por la reacción de un ácido y un cianuro tal como cianuro de dietilfosforilo; o el producto de la reacción del ácido y una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida.

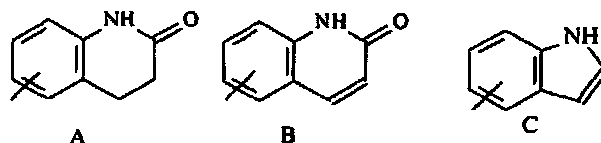
La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente o diluyente inerte adecuado como se describe anteriormente en esta memoria, adecuadamente en presencia de una base tal como trietilamina, y a una temperatura comprendida en el intervalo que se ha descrito arriba.

Adicionalmente, se da a conocer en esta memoria un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) que tiene la actividad androgénica y anabólica *in-vivo* de un ligando no esterooidal para el receptor de andrógenos, el compuesto representado por la estructura de fórmula X:



en donde

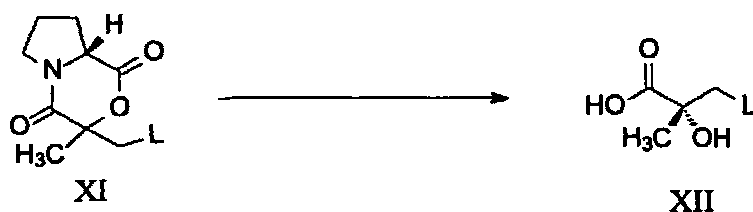
Z es NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR o CONHR;
 Y es CF₃, F, I, Br, Cl, CN, C(R)₃ o Sn(R)₃;
 Q es alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSRNH₂SO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al cual está unido es un sistema de anillos condensados representado por la estructura A, B o C:



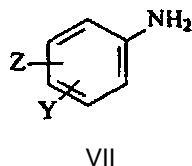
y

R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arilo, fenilo, halógeno, alquenilo u OH; comprendiendo el proceso los pasos de:

a) preparar un ácido carboxílico de fórmula XII por apertura de anillo de un compuesto cíclico de fórmula XI

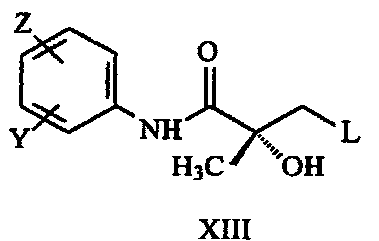


en donde L es como se define arriba;
 b) hacer reaccionar una amina de fórmula (VII):



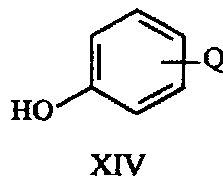
5

en donde Z e Y son como se define arriba, con el ácido carboxílico de fórmula XII en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir una amida de fórmula XIII:



y
 c) acoplar la amida de fórmula XIII con un fenol de fórmula XIV:

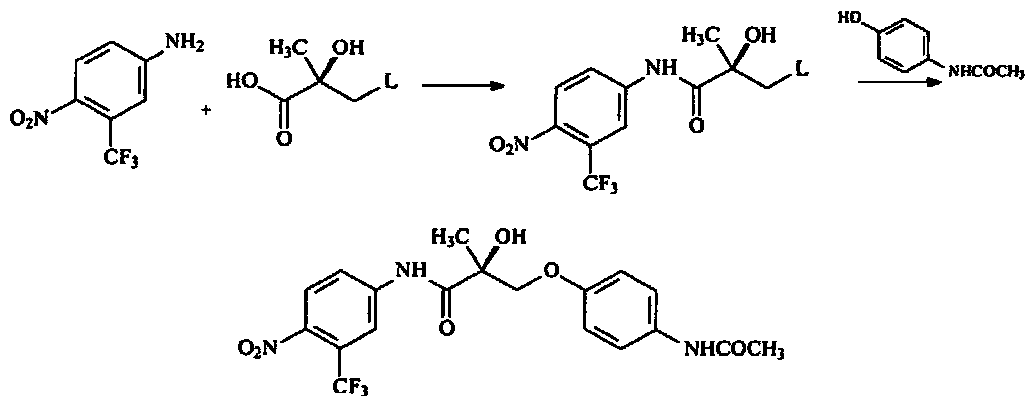
10



en donde Q es como se define arriba; y purificar el compuesto de fórmula X utilizando una mezcla de etanol y agua. En una realización, el paso (a) se lleva a cabo en presencia de HBr.

De acuerdo con esta exposición particular, el proceso se lleva a cabo conforme al esquema prototipo de síntesis siguiente (ilustrado por Q = acetamido):

15



En una realización, el compuesto SARM tiene la actividad androgénica y anabólica *in-vivo* de un ligando no esteroideal para el receptor de andrógenos.

El sustituyente R se define en esta memoria como un alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃; arilo, fenilo, halógeno, alcanilo o hidroxilo (OH).

20

Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado, con inclusión de grupos alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada, y cíclicos. En una realización, el grupo alquilo tiene 1-12 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1-7 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1-6 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1-4 carbonos. El grupo alquilo puede estar insustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi-carbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tioalquilo.

Un grupo "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define arriba, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, v.g. con F, Cl, Br o I.

Un grupo "arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene al menos un grupo carboxílico aromático o heterocíclico aromático, que puede estar insustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi-carbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo o tio or tioalquilo. Ejemplos no limitantes de anillos arilo son fenilo, naftilo, piranilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, piridinilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, y análogos.

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

Un grupo "arilalquilo" se refiere a un alquilo unido a un arilo, en donde alquilo y arilo son como se define arriba. Un ejemplo de un grupo arilalquilo es un grupo bencilo.

En otra realización, el proceso comprende adicionalmente el paso de convertir el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) en su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos. Así, en una realización, la presente invención proporciona un proceso para preparación de un análogo de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula (I). En otra realización, esta invención proporciona un proceso para preparación de un isómero de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula (I). En otra realización, esta invención proporciona un proceso para preparación de un metabolito de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula (I). En otra realización, esta invención proporciona un proceso para preparación de un derivado de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula (I). En otra realización, esta invención proporciona un proceso para preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula (I). En otra realización, esta invención proporciona un proceso para preparación de un producto farmacéutico de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula (I). En otra realización, esta invención proporciona un proceso para preparar un N-óxido de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula (I). En otra realización, esta invención proporciona un proceso para preparación de un polimorfo de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula (I). En otra realización, esta invención proporciona un proceso para preparación de un cristal de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula (I). En otra realización, esta invención proporciona un proceso para preparación de un hidrato de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula (I). En otra realización, esta invención proporciona un proceso para preparación de una combinación de cualquiera de un análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo y/o cristal de un compuesto modulador selectivo de andrógenos de fórmula (I).

En esta memoria se da a conocer un análogo del compuesto de fórmula I, preparado de acuerdo con el proceso de la presente invención. En esta memoria se da a conocer un isómero del compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con el proceso de la presente invención. En esta memoria se da a conocer un metabolito del compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con el proceso de la presente invención. En esta memoria se da a conocer un derivado del compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con el proceso de la presente invención. En esta memoria se da a conocer una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con el proceso de la presente invención. En esta memoria se da a conocer un producto farmacéutico del compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con el proceso de la presente invención. En esta memoria se da a conocer un N-óxido del compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con el proceso de la presente invención. En esta memoria se da a conocer un hidrato del compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con el proceso de la presente invención. En esta memoria se da a conocer un polimorfo del compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con el proceso de la presente invención. En esta memoria se da a conocer un cristal del compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con el proceso de la presente invención. En esta memoria se da a conocer una combinación de cualquiera de un análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o N-óxido del compuesto de fórmula (I), preparado por el proceso de la presente invención.

Como se define en esta memoria, el término "isómero" incluye, pero sin carácter limitante, isómeros ópticos y análogos, isómeros estructurales y análogos, isómeros de conformación y análogos, etcétera.

En esta memoria se da a conocer el uso de diversos isómeros ópticos de los compuestos SARM. Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos SARM dados a conocer en esta memoria contienen al menos un centro quiral. De acuerdo con ello, los compuestos SARM utilizados en los métodos dados a conocer en esta memoria pueden existir en, y aislarse en, formas ópticamente activas o racémicas. Algunos compuestos pueden exhibir

- también polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, o estereoisómera, o mixturas de las mismas, forma que posee propiedades útiles en los métodos que se describen en esta memoria. En una realización, los compuestos SARM son los isómeros (R) puros. En otra realización, los compuestos SARM son los isómeros (S) puros. En otra realización, los compuestos SARM son una mixtura de los isómeros (R) y (S). En otra realización, los compuestos SARM son una mixtura racémica que comprende una cantidad igual de los isómeros (R) y (S). El modo de preparación de formas ópticamente activas es bien conocido en la técnica (por ejemplo, por resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quirral, o por separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quirral).
- 10 La invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de compuestos amino-sustituídos con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, ácido cítrico y ácido clorhídrico. La invención incluye también N-óxidos de los sustituyentes amino de los compuestos descritos en esta memoria. Se pueden preparar también sales farmacéuticamente aceptables a partir de los compuestos fenólicos por tratamiento con bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxido de sodio. Asimismo, se pueden producir ésteres de los compuestos fenólicos con ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, ésteres de ácido acético y de ácido benzoico.

Esta invención incluye adicionalmente derivados de los compuestos SARM. El término "derivados" incluye, pero sin carácter limitante, derivados éter, derivados ácidos, derivados amídicos, derivados éster y análogos. Adicionalmente, esta invención incluye además hidratos de los compuestos SARM. El término "hidrato" incluye, pero sin carácter limitante, semi-hidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato y análogos.

- 20 Esta invención incluye adicionalmente metabolitos de los compuestos SARM. El término "metabolito" significa cualquier sustancia producida a partir de otra sustancia por metabolismo o por un proceso metabólico.

Esta invención incluye adicionalmente productos farmacéuticos de los compuestos SARM. El término "producto farmacéutico" significa una composición adecuada para uso farmacéutico (composición farmacéutica), como se define en esta memoria.

- 25 En esta memoria se dan a conocer profármacos de los compuestos SARM. El término "profármaco" significa una sustancia que puede convertirse *in-vivo* en un agente biológicamente activo por reacciones tales como hidrólisis, esterificación, desesterificación, activación, formación de sal y análogos.

- 30 Esta invención incluye adicionalmente cristales de los compuestos SARM. Adicionalmente, esta invención proporciona polimorfos de los compuestos SARM. El término "cristal" significa una sustancia en estado cristalino. El término "polimorfo" se refiere a un estado cristalino particular de una sustancia, que tiene propiedades físicas particulares tales como difracción de rayos X, espectros IR, punto de fusión, y análogos.

Actividad Biológica de los Compuestos Selectivos Moduladores de Andrógenos

- Los procesos proporcionados en esta memoria son útiles en la preparación de una nueva subclase de compuestos que son moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM). Varios SARMS adecuadamente sustituidos tienen una actividad *in-vivo* inesperada para una actividad androgénica y anabólica de un ligando no esteroide para el receptor de andrógenos. Adicionalmente, los compuestos adecuadamente sustituidos son eficaces para tratar el cáncer de próstata y útiles para obtención de imágenes del cáncer de próstata.

- Como se contempla en esta memoria, los compuestos SARM adecuadamente sustituidos de la presente invención son útiles para a) contracepción masculina; b) tratamiento de una diversidad de afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo afecciones asociadas con la Disminución de Andrógenos en los Varones Ancianos (ADAM), tales como fatiga, depresión, libido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, y alteraciones en el estado de ánimo y la cognición; c) tratamiento de afecciones asociadas con la Disminución de Andrógenos en la Mujer (ADIF), tales como disfunción sexual, libido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad y endometriosis; d) tratamiento y/o prevención de la pérdida crónica de masa muscular; e) disminución de la incidencia de, detención o causa de una regresión del cáncer de próstata; f) reemplazamiento oral de andrógenos; g) prevención y/o tratamiento de condiciones de ojo seco; h) tratamiento y/o prevención de la hiperplasia prostática benigna (BPH); i) inducción de apoptosis en una célula de cáncer; j) tratamiento y/o prevención de cánceres de los órganos sexuales femeninos tales como cáncer de mama, cáncer de útero y cáncer de ovario; y/u otras áreas clínicas terapéuticas y/o diagnósticas.

- Como se utilizan en esta memoria, se hace referencia colectivamente a los receptores para moléculas de señalización extracelulares como "receptores de señalización celular". Muchos receptores de señalización celular son proteínas transmembranales sobre una superficie celular; cuando los mismos se fijan a una molécula de señalización extracelular (es decir, un ligando), se activan de tal modo que generan una cascada de señales intracelulares que alteran el comportamiento de la célula. En contraste, en algunos casos, los receptores se encuentran en el interior de la célula y el ligando de señalización tiene que entrar en la célula para activarlos; estas moléculas de señalización tienen que ser por consiguiente suficientemente pequeñas e hidrófobas para difundirse a

través de la membrana plasmática de la célula. Como se utiliza en esta memoria, se hace referencia colectivamente a estos receptores como "receptores de señalización intracelular de la célula".

Las hormonas esteroidales son un ejemplo de moléculas hidrófobas pequeñas que se difunden directamente a través de la membrana plasmática de las células diana y se fijan a receptores de señalización intracelular de la célula. Estos receptores son estructuralmente afines y constituyen la superfamilia de receptores intracelulares (o superfamilia de receptores de hormonas esteroidales). Los receptores de hormonas esteroidales incluyen receptores de progesterona, receptores de estrógenos, receptor de andrógenos, receptores de glucocorticoides tipo O, y receptores mineralocorticoides. La presente invención está dirigida particularmente a receptor de andrógenos.

Además de la fijación del ligando a los receptores, los receptores pueden bloquearse para prevenir la fijación de ligandos. Cuando una sustancia se fija a un receptor, la estructura tridimensional de la sustancia se adapta a un espacio creado por la estructura tridimensional del receptor en una configuración de bola y casquillo.

Cuanto mejor se adapta la bola al casquillo, tanto más fuerte es la unión. Este fenómeno se conoce como afinidad. Si la afinidad de una sustancia es mayor que la de la hormona original, la misma competirá con la hormona y se fijará al sitio de unión más frecuentemente. Una vez fijadas, las señales pueden enviarse a las células a través del receptor, haciendo que la célula responda de algún modo. Esto se denomina activación. Como resultado de la activación, el receptor activado regula luego directamente la transcripción de genes específicos. Sin embargo, la sustancia y el receptor pueden tener ciertos atributos distintos de la afinidad, a fin de activar la célula. Pueden formarse enlaces químicos entre los átomos de la sustancia y los átomos de los receptores. En algunos casos, esto conduce a un cambio en la configuración del receptor, que es suficiente para iniciar el proceso de activación (lo que se denomina transducción de señal). Como resultado, pueden producirse sustancias que se fijan a los receptores y los activan (denominadas agonistas de receptores) o los inactivan (denominadas antagonistas de los receptores). Ejemplos de agonistas no esteroidales se describen en la Solicitud de Patente Internacional PCT Número PCT/US98/11020, fecha de presentación internacional 28 de mayo de 1998.

En una realización, la presente invención está dirigida a procesos para preparación de compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos que son compuestos agonistas. Así, en una realización, los compuestos SARM de la presente invención son útiles en la fijación a y activación de receptores de hormonas esteroidales. En una realización, el compuesto agonista de la presente invención es un agonista que se fija al receptor de andrógenos. En otra realización, el compuesto tiene afinidad alta para el receptor de andrógenos. En otra realización, el compuesto agonista tiene también actividad anabólica. En otra realización, la presente invención proporciona compuestos moduladores selectivos de andrógenos que tienen la actividad agonista y anabólica de un compuesto no esteroide para el receptor de andrógenos.

En una realización, la presente invención está dirigida a procesos para preparación de compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos que son compuestos antagonistas. Así, en una realización, los compuestos SARM de la presente invención son útiles en la fijación a y desactivación de receptores de hormonas esteroidales. En una realización, el compuesto antagonista de la presente invención es un antagonista que se fija al receptor de andrógenos. En otra realización, el compuesto tiene afinidad alta para el receptor de andrógenos. En otra realización, el compuesto antagonista tiene también actividad anabólica. En otra realización, los compuestos SARM se fijan irreversiblemente al receptor de andrógenos. En otra realización, los compuestos SARM son agentes de alquilación.

En otra realización adicional, los compuestos SARM de la presente invención pueden clasificarse como agonistas/antagonistas AR parciales. Los SARMS son agonistas AR en algunos tejidos, y causan la transcripción incrementada de genes sensibles al AR (v.g. efecto anabólico muscular). En otros tejidos, estos compuestos sirven como inhibidores en el AR para prevenir efectos agonistas de los andrógenos naturales.

Ensayos para determinar si los compuestos de la presente invención son agonistas o antagonistas AR son bien conocidos para una persona experta en la técnica. Por ejemplo, la actividad agonista AR puede determinarse por monitorización de la capacidad de los compuestos SARM para mantener y/o estimular el crecimiento de tejido que contiene AR tal como la próstata y las vesículas seminales, como se mide por pesada. La actividad antagonista AR puede determinarse por monitorización de la capacidad de los compuestos SARM para inhibir el crecimiento del tejido que contiene AR.

Los compuestos de la presente invención se fijan reversible o irreversiblemente a un receptor de andrógenos. En una realización, el receptor de andrógenos es un receptor de andrógenos de un mamífero. En otra realización, el receptor de andrógenos es un receptor de andrógenos de un humano. En una realización, los compuestos SARM se fijan reversiblemente al receptor de andrógenos de un mamífero, por ejemplo un humano. La fijación reversible de un compuesto a un receptor significa que un compuesto puede desprenderse del receptor después de la fijación.

En otra realización, los compuestos SARM se fijan irreversiblemente al receptor de andrógenos de un mamífero, por ejemplo un humano. Así, en una realización, los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo funcional (v.g. marcador de afinidad) que permite la alquilación del receptor de andrógenos (es decir la formación de enlace covalente). Así, en este caso, los compuestos son agentes alquilantes que se fijan irreversiblemente al receptor y, de acuerdo con ello, no pueden ser desplazados por un esteroide, tal como los ligandos endógenos DHT

y testosterona. Un "agente alquilante" se define en esta memoria como un agente que se alquila (forma un enlace covalente) con un componente celular, tal como DNA, RNA o proteína. Se trata de un compuesto químico altamente reactivo que introduce radicales alquilo en moléculas biológicamente activas e impide con ello su funcionamiento apropiado. El resto alquilante es un grupo electrófilo que interacciona con los restos nucleófilos en los componentes celulares.

5

En esta memoria se da a conocer un método para fijación de los compuestos SARM de la presente invención a un receptor de andrógenos por puesta en contacto del receptor con un compuesto SARM y/o análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en condiciones eficaces para hacer que el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos se fije al receptor de andrógenos. La fijación de los compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos al receptor de andrógenos hace posible que los compuestos de la presente invención sean útiles como agente contraceptivo masculino y en cierto número de terapias hormonales. Los compuestos agonistas se fijan a y activan el receptor de andrógenos. Los compuestos antagonistas se fijan a y desactivan el receptor de andrógenos. La fijación de los compuestos agonistas o antagonistas es reversible o irreversible.

10

En esta memoria se da a conocer un método para suprimir la espermatogénesis en un individuo por puesta en contacto de un receptor de andrógenos del individuo con un compuesto SARM de la presente invención y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para fijar el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos al receptor de andrógenos y suprimir la espermatogénesis.

15

En esta memoria se da a conocer un método para contracepción en un individuo de sexo masculino, que comprende el paso de administrar al individuo un compuesto SARM de la presente invención y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para suprimir la producción de semen en el individuo, produciendo de este modo contracepción en el individuo.

20

En esta memoria se da a conocer un método para terapia hormonal en un paciente (es decir, una persona que sufre una condición dependiente de andrógenos) que incluye poner en contacto un receptor de andrógenos de un paciente con un compuesto SARM de la presente invención y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para fijar el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos al receptor de andrógenos y efectuar un cambio en una condición dependiente de andrógenos.

25

30

En esta memoria se da a conocer un método para terapia de reemplazamiento hormonal en un paciente (es decir, una persona que sufre una condición dependiente de andrógenos) que incluye poner en contacto un receptor de andrógenos de un paciente con un compuesto SARM de la presente invención y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para fijar el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos al receptor de andrógenos y efectuar un cambio en una condición dependiente de andrógenos.

35

En esta memoria se da a conocer un método para tratar un individuo que padece una afección relacionada con hormonas, que incluye administrar al individuo un compuesto SARM de la presente invención y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para fijar el compuesto SARM al receptor de andrógenos y efectuar un cambio en una condición dependiente de andrógenos.

40

Condiciones dependientes de andrógenos que pueden tratarse de acuerdo con la presente exposición incluyen aquellas condiciones que están asociadas con el envejecimiento, tales como hipogonadismo, sarcopenia, eritropoyesis, osteoporosis, y cualesquiera otras condiciones determinadas más adelante que son dependientes de niveles bajos de andrógenos (v.g. testosterona).

45

En esta memoria se da a conocer un método para tratamiento de un individuo que padece cáncer de próstata, que comprende el paso de administrar al individuo un compuesto SARM de la presente invención y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar el cáncer de próstata en el individuo.

50

En esta memoria se da a conocer un método para la prevención del cáncer de próstata en un individuo, que comprende el paso de administrar al individuo un compuesto SARM de la presente invención y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir el cáncer de próstata en el individuo.

55

En esta memoria se da a conocer un método para retardar la progresión del cáncer de próstata en un individuo que sufre cáncer de próstata, que comprende el paso de administrar al individuo un compuesto SARM de la presente invención y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico,

hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para retardar la progresión del cáncer de próstata en el individuo.

5 En esta memoria se da a conocer un método para la prevención de la recurrencia del cáncer de próstata en un individuo que sufre cáncer de próstata, que comprende el paso de administrar al individuo un compuesto SARM de la presente invención y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para prevenir la recurrencia del cáncer de próstata en el individuo.

10 En esta memoria se da a conocer un método para tratamiento de la recurrencia del cáncer de próstata en un individuo que sufre cáncer de próstata, que comprende el paso de administrar al individuo un compuesto SARM de la presente invención y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar la recurrencia del cáncer de próstata en el individuo.

15 Como se define en esta memoria, "puesta en contacto" significa que el compuesto SARM de la presente invención se introduce en una muestra que contiene la enzima en un tubo de ensayo, matraz, cultivo de tejidos, "chip", sistema, placa, microplaca, capilar, o análogos, y se incuba a una temperatura y durante un tiempo suficiente para permitir la fijación del SARM a la enzima. Métodos para la puesta en contacto de las muestras con el SARM u otros componentes de fijación específicos son conocidos por los expertos en la técnica y pueden seleccionarse dependiendo del tipo de protocolo de ensayo a ejecutar. Los métodos de incubación son asimismo estándar y son conocidos por los expertos en la técnica.

20 Como se utiliza en esta memoria, el término "puesta en contacto" significa que el compuesto SARM de la presente invención se introduce en un individuo que recibe tratamiento, y se deja que el compuesto SARM entre en contacto con el receptor de andrógenos *in-vivo*.

25 Como se utiliza en esta memoria, el término "tratamiento" incluye tanto tratamiento preventivo como tratamiento de remisión del trastorno. Como se utiliza en esta memoria, los términos "reducción", "supresión" e "inhibición" tienen su significado entendido comúnmente de disminución o decrecimiento. Como se utiliza en esta memoria, el término "progresión" significa aumento en alcance o gravedad, avance, crecimiento o empeoramiento. Como se utiliza en esta memoria, el término "recurrencia" significa la reaparición de una enfermedad después de una remisión.

El término "líbido", como se refiere en esta memoria, significa deseo sexual.

30 El término "eréctil", como se utiliza en esta memoria, significa susceptible de erección. Un tejido eréctil es un tejido, que es capaz de dilatarse en gran medida y adquirir rigidez por la distensión de los numerosos vasos sanguíneos que contiene el mismo.

35 "Hipogonadismo" es una afección resultante de o caracterizada por actividad funcional anormalmente disminuida de las gónadas, con retardo de crecimiento y desarrollo sexual. "Osteopenia" se refiere a calcificación o densidad disminuida del hueso. Este es un término que abarca todos los sistemas esqueléticos en los cuales se observa una condición de este tipo.

"Osteoporosis" se refiere a un adelgazamiento de los huesos con reducción en la masa ósea debida a empobrecimiento en calcio y proteína ósea. La osteoporosis predispone a una persona a fracturas, que son de curación lenta y se curan deficientemente. La osteoporosis no detectada puede conducir a cambios de postura, anomalía física, y movilidad reducida.

40 "Cognición" se refiere al proceso del conocimiento, específicamente el proceso de entendimiento, conocimiento, pensamiento, aprendizaje y juicio. La cognición está relacionada con los campos de la psicología, la lingüística, la informática, la neurociencia, las matemáticas, la etología y la filosofía. El término "estado de ánimo" se refiere a un carácter o estado de la mente. Como se contempla en esta memoria, las alteraciones significan cualquier cambio en sentido positivo o negativo, en la cognición y/o el estado de ánimo.

45 El término "depresión" se refiere a una enfermedad que implica el cuerpo, el estado de ánimo y los pensamientos, que afecta al modo en que una persona come, duerme y el modo en que uno siente acerca de sí mismo, y piensa acerca de las cosas. Los signos y síntomas de la depresión incluyen pérdida de interés en las actividades, pérdida de apetito o excesos en la comida, pérdida de expresión emocional, estado de ánimo vacío, sentimientos de desesperanza, pesimismo, culpabilidad o incapacidad, exclusión social, fatiga, perturbaciones del sueño, concentración en los problemas, rememoración, o toma de decisiones, inquietud, irritabilidad, dolores de cabeza, trastornos digestivos o dolor crónico.

55 El término "pérdida de cabello", conocido médicamente como alopecia, se refiere a calvicie como en el tipo muy común de calvicie de patrón masculino. La calvicie comienza típicamente con la pérdida del cabello en parches en el cuero cabelludo y progresa a veces hasta calvicie completa e incluso pérdida de pelo en el cuerpo. La pérdida de cabello afecta tanto a varones como a mujeres.

La "anemia" se refiere a la condición de tener un número inferior al normal de glóbulos rojos en la sangre o menor que la cantidad normal de hemoglobina en la sangre. Como consecuencia, se reduce la capacidad portadora de oxígeno de la sangre. Las personas con anemia pueden sentirse cansadas y fatigarse fácilmente, tener aspecto pálido, desarrollar palpitaciones y quedarse usualmente sin respiración. La anemia está causada por cuatro factores básicos: a) hemorragia (sangrado); b) hemólisis (destrucción excesiva de glóbulos rojos); c) infraproducción de glóbulos rojos; y d) insuficiencia de hemoglobina normal. Existen muchas formas de anemia, que incluyen anemia aplásica, envenenamiento por benceno, anemia de Fanconi, enfermedad hemolítica del recién nacido, esferocitosis hereditaria, anemia ferropénica, osteoporosis, anemia perniciosa, enfermedad de células falciformes, talasemia, síndrome mielodisplástico, y una diversidad de enfermedades de la médula ósea. Como se contempla en esta memoria, los compuestos SARM de la presente invención son útiles en la prevención y/o el tratamiento de una cualquiera o más de las formas de anemia arriba enumeradas.

La "obesidad" se refiere al estado de hallarse muy por encima del peso normal de uno mismo. Tradicionalmente, una persona se considera obesa si tiene más de 20 por ciento por encima de su peso ideal. La obesidad ha sido definida con mayor precisión por el Instituto Nacional de la Salud (NIH) como un Índice de Masa Corporal (BMI) de 30 o superior. La obesidad es a menudo multifactorial, basándose en factores tanto genéticos como conductuales. El sobrepeso debido a la obesidad es un contribuyente significativo a problemas de salud. El mismo aumenta el riesgo de desarrollar numerosas enfermedades que incluyen: diabetes tipo 2 (de aparición en la edad adulta); presión sanguínea alta (hipertensión); ictus (accidente cerebrovascular o CVA); ataque cardíaco (infarto de miocardio o MI); insuficiencia cardíaca (fallo cardíaco congestivo), cáncer (ciertas formas tales como cáncer de próstata y cáncer del colon y el recto); cálculos biliares y enfermedad de la vesícula biliar (colecistitis); gota y artritis gotosa; osteoartritis (artritis degenerativa) de las rodillas, caderas, y parte inferior de la espalda; apnea del sueño (fallo de la respiración normalmente durante el sueño, disminución de oxígeno en sangre); y síndrome de Pickwick (obesidad, cara roja, infraventilación y somnolencia). Como se contempla en esta memoria, el término "obesidad" incluye una cualquiera de las condiciones y enfermedades arriba enumeradas relacionadas con la obesidad. Así pues, los compuestos SARM de la presente invención son útiles en la prevención y/o el tratamiento de la obesidad y una cualquiera o más de las condiciones y enfermedades arriba indicadas relacionadas con la obesidad.

El "cáncer de próstata" es uno de los cánceres que se presentan más frecuentemente entre los varones en los Estados Unidos, con centenares de miles de nuevos casos diagnosticados cada año. Se ha encontrado que más del 60% de los casos de cáncer de próstata de nuevo diagnóstico son patológicamente avanzados, sin curación y con un pronóstico fatal. Un tercio de todos los varones de más de 50 años padecen una forma latente de cáncer de próstata que puede activarse a la forma clínica de cáncer de próstata amenazadora de la vida. Se ha demostrado que la frecuencia de tumores prostáticos latentes aumenta sustancialmente con cada década de vida a partir de los 50 años (5,3-14%) hasta los 90 años (40-80%). El número de personas con cáncer de próstata latente es el mismo en todas las culturas, grupos étnicos, y razas, pero la frecuencia de cáncer clínicamente agresivo es notablemente diferente. Esto sugiere que los factores ambientales pueden jugar cierto papel en la activación del cáncer de próstata latente.

En esta memoria se da a conocer que los compuestos SARM de la presente invención pueden administrarse como el ingrediente activo único. Sin embargo, se abarcan también dentro del alcance de la presente exposición métodos para terapia hormonal, para el tratamiento del cáncer de próstata, para retardo de la progresión del cáncer de próstata, y para prevención y/o tratamiento de la recurrencia del cáncer de próstata, que comprenden administrar los compuestos SARM en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Estos agentes incluyen, pero sin carácter limitante: análogos de LHRH, antiandrógenos reversibles, antiestrógenos, fármacos anticáncer, inhibidores de la 5-alfa-reductasa, inhibidores de la aromatasa, progestinas, agentes que actúan a través de otros receptores de hormonas nucleares, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), progesterona, estrógeno, inhibidores PDE5, apomorfina, bisfosfonato, y uno o más SARMS adicionales, por ejemplo otro SARM con actividad agonista AR.

Así pues, se dan a conocer en esta memoria composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un análogo de LHRH. En esta memoria se dan a conocer composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un antiandrógeno reversible. Se dan a conocer en esta memoria composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un antiestrógeno. Se dan a conocer en esta memoria composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un fármaco anticáncer. Se dan a conocer en esta memoria composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un inhibidor de la 5-alfa-reductasa. Se dan a conocer en esta memoria composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa. Se dan a conocer en esta memoria composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con una progestina. Se dan a conocer en esta memoria composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un agente que actúa a través de otros receptores de hormonas nucleares. Se dan a conocer en esta memoria composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con

un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM). Se dan a conocer en esta memoria composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con progesterona. Se dan a conocer en esta memoria composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con estrógeno. Se dan a conocer en esta memoria composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con inhibidores de PDE5. Se dan a conocer en esta memoria composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con apomorfinina. Se dan a conocer en esta memoria composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con un bisfosfonato. Se dan a conocer en esta memoria composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos, en combinación con uno o más SARMS adicionales.

Composiciones Farmacéuticas

Los compuestos SARM preparados de acuerdo con la presente invención pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas. Como se utiliza en esta memoria, "composición farmacéutica" significa una "cantidad terapéuticamente eficaz" del ingrediente activo, es decir el compuesto SARM, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" como se utiliza en esta memoria se refiere a aquella cantidad que proporciona un efecto terapéutico para una condición y un régimen de administración dados.

Como se utiliza en esta memoria, el término "administrar" se refiere a poner un individuo en contacto con un compuesto SARM de la presente invención. Como se utiliza en esta memoria, la administración puede realizarse *in vitro*, es decir en un tubo de ensayo, o *in-vivo*, es decir en células o tejidos de organismos vivos, por ejemplo humanos. En esta memoria se da a conocer la administración de los compuestos de la presente invención a un individuo.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el agente SARM pueden administrarse a un individuo por cualquier método conocido para una persona experta en la técnica, tal como las vías oral, parenteral, paracancer, transmucosa, transdérmica, intramuscular, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular, intracraneal, intravaginal, por inhalación o por vía intratumoral.

En esta memoria se da a conocer que las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, y se formulan por tanto en una forma adecuada para administración oral, es decir como una preparación sólida o líquida. Formulaciones orales sólidas adecuadas incluyen tabletas, cápsulas, píldoras, gránulos, pelets, polvos, y análogas. Formulaciones orales líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y análogas. En esta memoria se da a conocer que los compuestos SARM pueden formularse en una cápsula. De acuerdo con esta exposición, las composiciones de la presente invención comprenden además del compuesto SARM activo y el portador o diluyente inerte, una cápsula de gelatina dura.

Adicionalmente, se da a conocer en esta memoria que las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por inyección intravenosa, intraarterial, o intramuscular de una preparación líquida. Formulaciones líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y análogas. En esta memoria se da a conocer que las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía intravenosa, y se formulan por tanto en una forma adecuada para administración intravenosa. En esta memoria se da a conocer que las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía intraarterial, y se formulan por tanto en una forma adecuada para administración intraarterial. En esta memoria se da a conocer que las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía intramuscular, y se formulan por tanto en una forma adecuada para administración intramuscular.

Adicionalmente, se da a conocer en esta memoria que las composiciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente a las superficies corporales, y se formulan por tanto en una forma adecuada para administración tópica. Formulaciones tópicas adecuadas incluyen geles, ungüentos, lociones, gotas y análogas. Para administración tópica, los agentes SARM o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, ésteres, N-óxidos, y análogas se preparan y aplican como soluciones, suspensiones, o emulsiones en un diluyente fisiológicamente aceptable con o sin un portador farmacéutico.

Adicionalmente, se da a conocer en esta memoria que las composiciones farmacéuticas se pueden administrar como un supositorio, por ejemplo un supositorio rectal o un supositorio uretral. Adicionalmente, se da a conocer en esta memoria que las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por implantación subcutánea de un pelet. En esta memoria se da a conocer que el pelet proporciona la liberación controlada del agente SARM a lo largo de un periodo de tiempo. En esta memoria se da a conocer que las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía intravaginal.

En esta memoria se da a conocer que el compuesto activo puede suministrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat et al., en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez- Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; véase en general *ibid.*).

Como se utiliza en esta memoria "portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables" son bien conocidos por los expertos en la técnica. El portador o diluyente puede ser un portador o diluyente sólido para formulaciones sólidas, un portador o diluyente líquido para formulaciones líquidas, o mixturas de los mismos.

5 Portadores/diluyentes sólidos incluyen, pero sin carácter limitante, una goma, un almidón (v.g. almidón de maíz, almidón pregelatinizado), un azúcar (v.g., lactosa, manitol, sacarosa, dextrosa), un material celulósico (v.g. celulosa microcristalina), un acrilato (v.g. poli(acrilato de metilo)), carbonato de calcio, óxido de magnesio, talco, o mixturas de los mismos.

10 Para formulaciones líquidas, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones, suspensiones, emulsiones o aceites acuosos o no acuosos. Ejemplos de disolventes no acuosos son propilen-glicol, polietilenglicol, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Portadores acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, ciclodextrinas, emulsiones o suspensiones, con inclusión de solución salina y medios tamponados. Ejemplos de aceites son los de origen petrolífero, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de girasol, y aceite de hígado de pescado.

15 Vehículos parenterales (para inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial o intramuscular) incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, Ringer lactado y aceites fijos. Vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolitos tales como los basados en dextrosa de Ringer, y análogos. Ejemplos son líquidos estériles tales como agua y aceites, con o sin la adición de un agente tensioactivo y otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En general, agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares afines, y glicoles tales como propilen-glicoles o polietilenglicol son portadores
20 líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables. Ejemplos de aceites son los de origen petrolífero, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de girasol y aceite de hígado de pescado.

25 Adicionalmente, las composiciones pueden comprender además aglomerantes (v.g. goma arábiga, almidón de maíz, gelatina, Carbomer, etil-celulosa, goma guar, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, povidona), agentes desintegrantes (v.g. almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, almidón-glicolato de sodio), tampones (v.g., Tris-HCl, acetato, fosfato), de pH y fuerza iónica diversos, aditivos tales como albúmina o gelatina para prevenir la absorción a las superficies, detergentes (v.g., Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), inhibidores de proteasas, agentes tensioactivos (v.g. lauril-sulfato de sodio), mejoradores de la permeación, agentes solubilizantes (v.g., cremophor, glicerol, polietilenglicerol, cloruro de benzalconio, benzoato de bencilo, ciclodextrinas, ésteres de sorbitán, ácidos esteáricos), antioxidantes (v.g., ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, hidroxianisol butilado), estabilizadores (v.g. hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa), agentes aumentadores de la viscosidad (v.g. Carbomer, dióxido de silicio coloidal, etil-celulosa, goma guar), edulcorantes (v.g. aspartamo, ácido cítrico), conservantes (v.g., Timerosal, alcohol bencílico, parabenos), lubricantes (v.g. ácido esteárico, estearato de magnesio, polietilenglicol, lauril-sulfato de sodio), adyuvantes de flujo (v.g. dióxido de silicio coloidal), plastificantes (v.g., ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulsionantes (v.g. Carbomer, hidroxipropil-celulosa, laurilsulfato de sodio), recubrimientos de polímero (v.g., poloxámeros, o poloxaminas), agentes de revestimiento y formadores de película, (v.g. etil-celulosa, acrilatos, polimetacrilatos), y/o adyuvantes.

40 En esta memoria se da a conocer que las composiciones farmacéuticas aquí expuestas pueden ser composiciones de liberación controlada, es decir composiciones en las cuales el compuesto SARM se libera a lo largo de un periodo de tiempo después de la administración. Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen formulación en depósitos lipófilos (v.g., ácidos grasos, ceras, aceites). En esta memoria se da a conocer que la composición puede ser una composición de liberación inmediata, es decir una composición en la cual la totalidad del compuesto SARM se libera inmediatamente después de la administración.

45 En esta memoria se da a conocer que la composición farmacéutica puede suministrarse en un sistema de liberación controlada. Por ejemplo, el agente puede administrarse utilizando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otros modos de administración. En una realización, puede utilizarse una bomba (véase Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). En esta memoria se dan a conocer
50 materiales polímeros que pueden utilizarse. En esta memoria se da a conocer que un sistema de liberación controlada puede localizarse en proximidad a la diana terapéutica, es decir, el cerebro, requiriendo por tanto sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, v.g., Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Otros sistemas de liberación controlada se exponen en la revisión efectuada por Langer (Science 249:1527-1533 (1990)).

55 Las composiciones pueden incluir también incorporación del material activo en o sobre preparaciones particuladas de compuestos polímeros tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, hidrogeles, etc, o en liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilaminares o multilaminares, sombras de eritrocitos, o esferoplastos). Tales composiciones influirán en el estado físico, la solubilidad, estabilidad, tasa de liberación *in-vivo*, y tasa de aclaramiento *in-vivo*.

Están comprendidas también por la invención composiciones particuladas recubiertas con polímeros (v.g. poloxámeros o poloxaminas) y el compuesto acoplado a anticuerpos dirigido contra receptores específicos de tejido, ligandos o antígenos o acoplado a ligandos de receptores específicos de tejido.

5 Se dan a conocer en esta memoria compuestos modificados por la fijación covalente de polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol, copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol, carboximetil-celulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o poliprolina. Se sabe que los compuestos modificados exhiben semividas sustancialmente más largas en la sangre después de inyección intravenosa que lo hacen los compuestos no modificados correspondientes (Abuchowski et al., 1981; Newmark et al., 1982; y Katre et al., 1987). Tales modificaciones pueden aumentar también la solubilidad del compuesto en solución acuosa, eliminar la agregación, mejorar la estabilidad física y química del compuesto, y reducir notablemente la inmunogenicidad y reactividad del compuesto. Como resultado, la actividad biológica *in-vivo* deseada puede conseguirse por la administración de tales aductos polímero-compuesto menos frecuentemente o en dosis menores que con el compuesto no modificado.

15 La preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo está bien entendida en la técnica, por ejemplo por procesos de mezclado, granulación, o formación de tabletas. El ingrediente terapéutico activo se mezcla a menudo con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el ingrediente activo. Para administración oral, los agentes SARM o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, ésteres, N-óxidos y análogos se mezclan con aditivos habituales para este propósito, tales como vehículos, estabilizadores, o diluyentes inertes, y se convierten por métodos habituales en formas adecuadas para administración, tales como tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas de gelatina dura o blanda, o soluciones acuosas, alcohólicas o aceitosas. Para administración parenteral, los agentes SARM o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, ésteres, N-óxidos, y análogos se convierten en una solución, suspensión, o emulsión, si se desea con las sustancias habituales y adecuadas para este propósito, por ejemplo, solubilizantes u otros.

25 Un componente activo puede formularse en la composición como formas de sal neutralizadas farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres de la molécula de polipéptido o anticuerpo), que se forman con ácidos inorgánicos tales, por ejemplo, los ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, oxálico, tartárico, mandélico, y análogos. Sales formadas a partir de los grupos carboxilo libres pueden derivarse también de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, los hidróxidos sódico, potásico, amónico, cálcico o férrico, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilamino-etanol, histidina, procaína, y análogas.

30 Para uso en medicina, las sales de los SARM serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, por mezclado de una solución del compuesto de acuerdo con la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

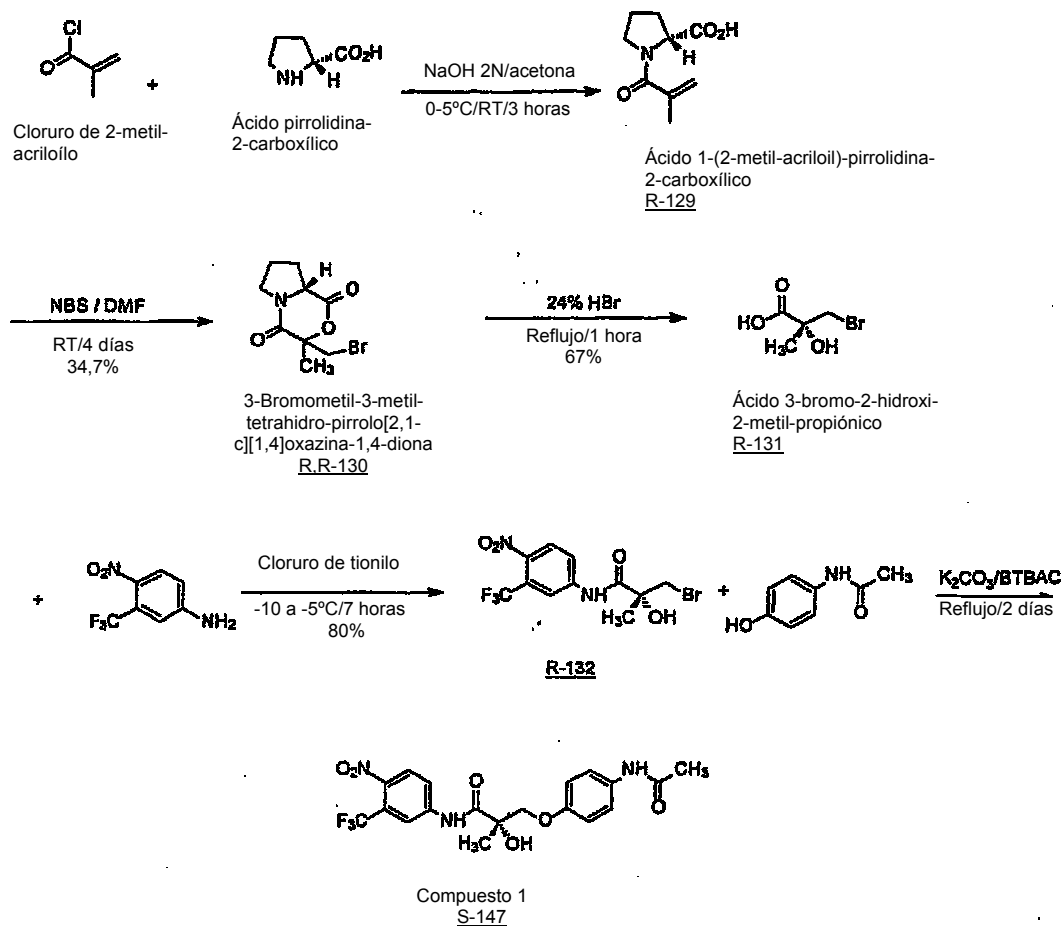
Los ejemplos que siguen se presentan a fin de ilustrar más detalladamente las realizaciones preferidas de la invención. Sin embargo, los mismos no deben interpretarse en absoluto como limitantes del alcance amplio de la invención.

40

Sección De Detalles Experimentales

Ejemplo 1: Síntesis Del Compuesto (1)

El compuesto (1) se sintetizó como se describe a continuación, y como se representa en el Esquema 1.



Esquema 1

- 5 Ácido (2R)-1-metacrilóilpirrolidin-2-carboxílico (R-129). Se disolvió L-prolina (R-128, 14,93 g, 0,13 moles) en 71 ml de NaOH 2N y se enfrió en un baño de hielo; la solución alcalina resultante se diluyó con acetona (71 ml). Se añadieron simultáneamente una solución en acetona (71 ml) de cloruro de metacrilóilo 127 (13,56 g, 0,13 moles) y solución 2N de NaOH (71 ml) durante 40 min a la solución acuosa de D-prolina en un baño de hielo. El pH de la mixtura se mantuvo a 10-11 durante la adición del cloruro de metacrilóilo. Después de agitar (3 h, temperatura ambiente), la mixtura se evaporó a vacío a una temperatura de 35-45°C para eliminar la acetona. La solución resultante se lavó con éter etílico y se acidificó a pH 2 con HCl concentrado. La mixtura ácida se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de Celita, y se evaporaron al vacío para dar el producto bruto como un aceite incoloro. La recrystalización del aceite en éter etílico y hexanos proporcionó 16,2 (68%) del compuesto deseado como cristales incoloros: p.f. 102-103°C (lit. [214] p.f. 102,5-103,5°C); el espectro NMR de este compuesto demostró la existencia de dos rotámeros del compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,28 (s) y 5,15 (s) para el primer rotámero, 5,15 (s) y 5,03 (s) para el segundo rotámero (en total 2H para ambos rotámeros, vinil-CH₂), 4,48-4,44 para el primer rotámero, 4,24-4,20 (m) para el segundo rotámero (en total 1H para ambos rotámeros, CH en el centro quiral), 3,57-3,38 (m, 2H, CH₂), 2,27-2,12 (1H, CH), 1,97-1,72 (m, 6H, CH₂, CH, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ para el rotámero más importante 173,3, 169,1, 140,9, 116,4, 58,3, 48,7, 28,9, 24,7, 19,5; para el rotámero menos importante 174,0, 170,0, 141,6, 115,2, 60,3, 45,9, 31,0, 22,3, 19,7; IR (KBr) 3437 (OH), 1737 (C=O), 1647 (CO, COOH), 1584, 1508, 1459, 1369, 1348, 1178 cm⁻¹; [α]_D²⁶ +80,8° (c = 1, MeOH); Anál. Calculado para C₉H₁₃NO₃: C 59,00, H 7,15, N 7,65, Encontrado: C 59,13, H 7,19, N 7,61.

- 25 (3R,8aR)-3-Bromometil-3-metil-tetrahydro-pirroló[2,1-c][1,4]oxazina-1,4-diona (R, R-130). Se añadió gota a gota una solución de NBS (23,5 g, 0,132 moles) en 100 ml de DMF a una solución agitada de compuesto **R-129** (16,1 g, 88 milimoles) en 70 ml de DMF bajo argón a la temperatura ambiente, y la mixtura resultante se ha agitado durante tres días. Se eliminó el disolvente al vacío, y se precipitó un sólido amarillo. El sólido se suspendió en agua, se agitó durante la noche a la temperatura ambiente, se filtró, y se secó para dar 18,6 (81%) (peso menor una vez secado ~

34%) del compuesto del título como un sólido amarillo: p.f. 152-154 °C (lit. [214] p.f. 107-109°C para el isómero S); ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,69 (dd, J = 9,6 Hz, J = 6,7 Hz, 1H, CH en el centro quiral), 4,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H, CHHa), 3,86 (d, J = 11,4 Hz, 1H, CHH_b), 3,53-3,24 (m, 4H, CH₂), 2,30-2,20 (m, 1H, CH), 2,04-1,72 (m, 3H, CH₂ and CH), 1,56 (s, 2H, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 167,3, 163,1, 83,9, 57,2, 45,4, 37,8, 29,0, 22,9, 21,6; IR (KBr) 3474, 1745 (C=O), 1687 (C=O), 1448, 1377, 1360, 1308, 1227, 1159, 1062 cm⁻¹; [α]_D²⁶+124,5° (c = 1,3, cloroformo); Anál. Calculado para C₉H₁₂BrNO₃: C 41,24, H 4,61, N 5,34, Encontrado: C 41,46, H 4,64, N 5,32.

Ácido (2R)-3-bromo-2-hidroxi-2-metilpropanoico (R-131). Una mezcla de bromolactona R-130 (18,5 g, 71 milimoles) en 300 ml de H₂O al 24% se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución resultante se diluyó con salmuera (200 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 4). Los extractos reunidos se lavaron con NaHCO₃ saturado (100 ml x 4). La solución acuosa se acidificó con HCl concentrado a pH = 1 que, a su vez, se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 4). La solución orgánica reunida se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de Celita, y se evaporó a vacío hasta sequedad. La recristalización en tolueno proporcionó 10,2 g (86%) del compuesto deseado como cristales incoloros: p.f. 107-109 °C (lit. [214] p.f. 109-113 °C para el isómero S); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,63 (d, J = 10,1 Hz, 1H, CHHa), 3,52 (d, J = 10,1 Hz, 1H, CHH_b), 1,35 (s, 3H, Me); IR (KBr) 3434 (OH), 3300-2500 (COOH), 1730 (C=O), 1449, 1421, 1380, 1292, 1193, 1085 cm⁻¹; [α]_D²⁶+10,5° (c = 2,6, MeOH); Anál. Calculado para C₄H₇BrO₃: C 26,25, H 3,86, Encontrado: C 26,28, H 3,75.

N-[4-Nitro-3-(trifluorometil)fenil]-(2R)-3-bromo-2-hidroxi-2-metilpropanamida (R-132). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (8,6 g, 72 milimoles) bajo argón a una solución de bromoácido **R-131** (11,0 g, 60 milimoles) en 70 ml de DMA a temperatura comprendida entre -5 y -10°C. La mezcla resultante se agitó durante dos horas en las mismas condiciones. Se añadió gota a gota una solución de 4-nitro-3-trifluorometil-anilina (12,4 g, 60 milimoles) en 80 ml de DMA a la solución anterior y la mezcla resultante se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente en el aparato Rotavapor utilizando una bomba de aceite de alto vacío; el residuo se diluyó con solución saturada de NaHCO₃, y se extrajo con éter etílico (100 ml x 3). Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron a través de Celita, y se purificaron por cromatografía flash sobre gel de sílice, utilizando cloruro de metileno como eluyente para proporcionar 18,0 g (80%) del compuesto deseado: p.f. 98-100°C (R_f=0,2, gel de sílice, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H, NH), 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H, ArH), 8,34 (dd, J = 9,0 Hz, J = 2,1 Hz, 1H, ArH), 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H, ArH), 6,37 (s, 1H, OH), 3,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H, CHHa), 3,58 (d, J = 10,4 Hz, 1H, CHH_b), 1,48 (s, 3H, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 173,6 (C=O), 143,0, 127,2, 123,2, 122,6 (q, J = 33,0 Hz), 122,0 (q, J = 271,5 Hz), 118,3 (q, J = 6,0 Hz), 74,4, 41,4, 24,9; IR (KBr) 3344 (OH), 1680 (C=O), 1599, 1548 (C=C, Ar), 1427, 1363, 1161 cm⁻¹; MS (ESI): m/z 370,8 (M)+; Anál. Calculado para C₁₁H₁₀BrN₂O₄: C 35,60, H 2,72, N 7,55, Encontrado: C 35,68, H 2,72, N 7,49.

N-[4-Nitro-3-(trifluorometil)fenil]-(2S)-3-[4-(acetilamino)-fenoxi]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (S-147). El compuesto del título se preparó a partir del compuesto R-132 (0,37 g, 1,0 milimoles), 4-acetamidofenol 0,23 g, 1,5 milimoles), K₂CO₃ (0,28 g, 2,0 milimoles), y 10% de cloruro de benciltributilamonio como catalizador de transferencia de fase en 20 ml de metil-etil-cetona, y se calentó a reflujo durante una noche bajo argón. La reacción se siguió por TLC, la mezcla resultante se filtró a través de Celita, y se concentró a vacío hasta sequedad. La purificación por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (hexanos-acetato de etilo, 3:1) proporcionó 0,38 g (86%) (R_f = 0,18 hexanos-acetato de etilo, 3:1) del compuesto deseado como un polvo amarillo claro: p.f. 70-74°C; el sólido puede recristalizarse en acetato de etilo y hexano); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H, NH), 9,75 (s, 1H, NH), 8,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H, ArH), 8,36 (dd, J = 9,1 Hz, J = 1,9 Hz, 1H, ArH), 8,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H, ArH), 7,45-7,42 (m, 2H, ArH), 6,85-6,82 (m, 2H, ArH), 6,25 (s, 1H, OH), 4,17 (d, J = 9,5 Hz, 1H, CHHa), 3,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H, CHH_b), 1,98 (s, 3H, Me), 1,43 (s, 3H, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 174,6 (C=O), 167,7, 154,2, 143,3, 141,6, 132,8, 127,4, 123,0, 122,7 (q, J = 33,0 Hz), 122,1 (q, J = 271,5 Hz), 120,1, 118,3 (q, J = 6,0 Hz), 114,6, 74,9, 73,8, 23,8, 23,0; IR (KBr) 3364 (OH), 1668 (C=O), 1599, 1512 (C=C, Ar), 1457, 1415, 1351, 1323, 1239, 1150 1046 cm⁻¹; MS (ESI): m/z 464,1 (M+Na)+; Anál. Calculado para C₁₉H₁₈F₃N₃O₆: C 51,71, H 4,11, N 9,52, Encontrado: C 52,33, H 4,40, N 9,01.

La síntesis de los diversos éteres análogos del compuesto (1) utiliza el compuesto intermedio común que es el paso de reacción final. Se utilizan compuestos intermedios bromados que permiten que diversos compuestos fenólicos desplacen el bromuro para dar el producto éter deseado. La bromhidrina se convirtió en un epóxido y el epóxido se abrió para dar el mismo producto éter deseado.

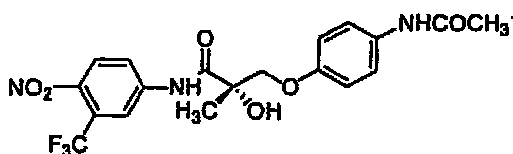
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión capilar Thomas-Hoover, y están sin corregir. Los espectros infrarrojos se registraron en un equipo Perkin Elmer System 2000 FT-IR. Las rotaciones ópticas se determinaron en un Polarímetro Automático Autopol® III (Rudolph Research Model III-589-10, Fairfield, New Jersey). Los espectros de resonancia magnética del protón y del carbono ¹³ se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AX 300 (300 y 75 MHz para ¹H y ¹³C, respectivamente). Los valores de desplazamiento químico se consignaron como partes por millón (δ) con relación a tetrametilsilano (TMS). Los datos espectrales eran consistentes con las estructuras asignadas. Los espectros de masas se determinaron en un equipo Bruker-HP Esquire LC System. Los análisis elementales fueron realizados por Atlantic Microlab Inc. (Norcross, GA) y los valores encontrados estaban dentro de 0,4% de los valores teóricos. Se realizó una cromatografía en capa delgada (TLC) rutinaria en placas de gel de sílice sobre aluminio (gel de sílice 60 F 254, 20 x 20 cm, Aldrich Chemical Company Inc., Milwaukee, WI). La cromatografía flash se realizó sobre gel de sílice (Merck, grado 60, mallas 230-400, 60). El tetrahidrofurano (THF) se

secó por destilación sobre sodio metálico. El acetonitrilo (MeCN) y el cloruro de metileno (CH_2Cl_2) se secaron por destilación sobre P_2O_5 .

Ejemplo 2

5 Síntesis En Gran Escala Del Compuesto (1)

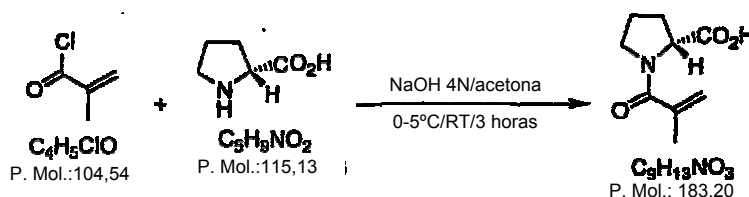
El compuesto (1) (3-[4-(acetilamino)fenoxi]-2-hidroxi-2-metil-N-[3-trifluorometil-4-nitro-fenil]-propionamida) es un miembro de la familia oxolutamida de agonistas del receptor de andrógenos, y es un modulador no esteroide selectivo del receptor de andrógenos (SARM). El mismo se fija al receptor de andrógenos *in vitro* con afinidad alta ($K_i = 7,5 \pm 0,5$ nM). *In-vivo*, actúa como un agonista parcial en el receptor de andrógenos y da como resultado efectos anabólicos fuertes y androgénicos débiles. El compuesto (1) no posee ninguna otra actividad endocrina conocida.



(1)

El compuesto (2) se sintetizó de acuerdo con los pasos de síntesis siguientes:

Paso 1 - Síntesis de ácido (2R)-1-metacriloilpirrolidin-2-carboxílico (R-129)



15

Esquema 2

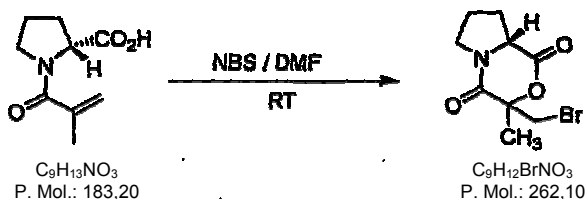
Un matraz de 72 l con agitador mecánico y entrada para atmósfera inerte se montó en un baño de refrigeración. El matraz se puso bajo argón y se cargó con 5000 g (43,4 moles) de D-prolina [ICN lote #7150E, $\geq 99\%$], 11,9 l de NaOH 4 N, y 12 l de acetona. La mezcla se enfrió a 5°C en un baño de hielo. Se preparó una solución de 4548,8 g (43,5 moles) de cloruro de metacrililo [Aldrich lote #12706HO, 98 +%] en 12,0 l de acetona. La solución de cloruro de metacrililo y 11,9 l de NaOH 4 N se añadieron simultáneamente a la mezcla de reacción en el matraz de 72 l. Durante la adición, la temperatura se mantuvo por debajo de 10°C y el pH de la mezcla de reacción se mantuvo en 10 o mayor. El pH se mantuvo por adición del NaOH 4 N más lenta o más rápidamente dependiendo del pH de la solución. El tiempo de adición fue aproximadamente 2 horas y 40 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una noche y se dejó calentar a la temperatura ambiente.

20

Se retiró la acetona en un evaporador rotativo, y la mezcla acuosa se extrajo con t-butil-metil-éter (28,0 l). La mezcla se acidificó luego con HCl concentrado (6568,1 g) a pH inferior a 2. El producto se aisló por extracción en cloruro de metileno (3 x 20 l). Los extractos se concentraron en un evaporador rotativo. Se añadió t-butil-metil-éter (10 l) y se concentró en el evaporador rotativo para realizar un cambio de disolvente. Se añadió t-butil-metil-éter adicional (10 l) para precipitar el producto. Se cargó hielo en el baño evaporador rotativo y se dejó cristalizar el producto. El producto cristalino se recogió y se aisló por filtración. El peso después de secado en un horno de vacío a 50°C era 4422,2 g (rendimiento, 55,6%).

30

Paso 2 - Síntesis de (3R,8R)-3-bromometil-3-metil-tetrahidropirrol[2,1-c][1,4]oxazina-1,4-diona (R,R-130)

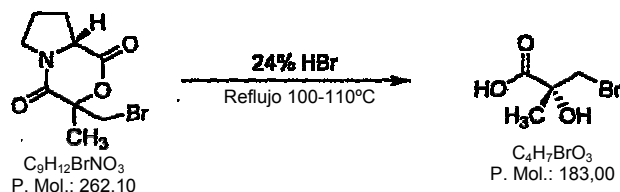


35

Esquema 3

Se montó un matraz de 50 l con agitador mecánico, entrada para atmósfera inerte, y capacidad de refrigeración. El matraz se puso en atmósfera de argón y se cargó con 4410,0 g (24,1 moles) de R-129 y 8,8 l de DMF. Se añadió luego lentamente NBS (6409,6 g, 36,0 moles) lentamente durante un periodo de 2 horas y 7 minutos. La mixtura de reacción se agitó durante al menos 8 horas. Se añadió agua (20,0 l) para precipitar el producto. El producto se mantuvo en agitación durante al menos 4 horas para cristalizar. El producto cristalino se recogió y se aisló por filtración. El peso después de secado en un horno de vacío a 50°C era 5532,1 g (rendimiento, 87,7%).

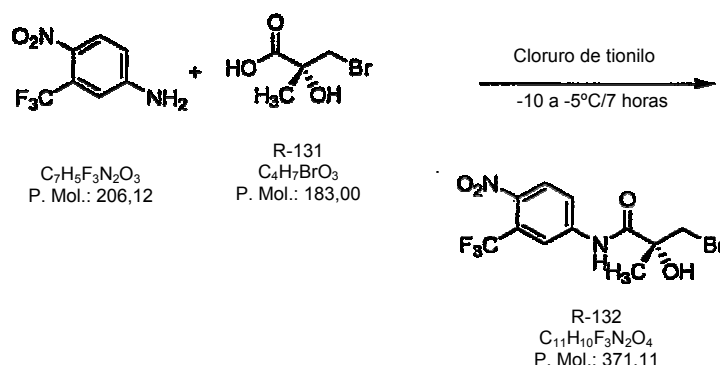
Paso 3 - Síntesis de ácido (2R)-3-bromo-2-hidroxi-2-metilpropanoico (R-131)



Esquema 4

10 Se montó un matraz de 50 l con agitador mecánico, entrada para atmósfera inerte, y capacidad de refrigeración. El matraz se puso en una atmósfera de argón y se cargó con 5472,3 g (20,8 moles) de R,R-130 y 14,175 l de agua desionizada y 14118,4 g de HBr al 48%. La mixtura de reacción se calentó a 102°C durante 6 horas, y se dejó enfriar a 31°C. Se añadió salmuera (20 l) a la mixtura de reacción y el producto se extrajo con 6 x 20,4 l de t-butil-metil-éter. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron con el evaporador rotativo. Se cargó tolueno (4,0 l) en el evaporador rotativo. El producto se secó por destilación del tolueno. La mixtura se concentró con el evaporador rotativo. El producto se recristalizó en tolueno (45,0 l) por calentamiento a 100°C para disolver el producto. El matraz se enfrió en hielo y el producto se dejó cristalizar. El producto cristalino se recogió por filtración y se lavó con tolueno (3,4 l). El peso después de secado en un horno de vacío a 50°C era 3107,0 g (rendimiento, 81,3%).

Paso 4 - Síntesis de N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-(2R)-3-bromo-2-hidroxi-2-metilpropanamida (R-132)



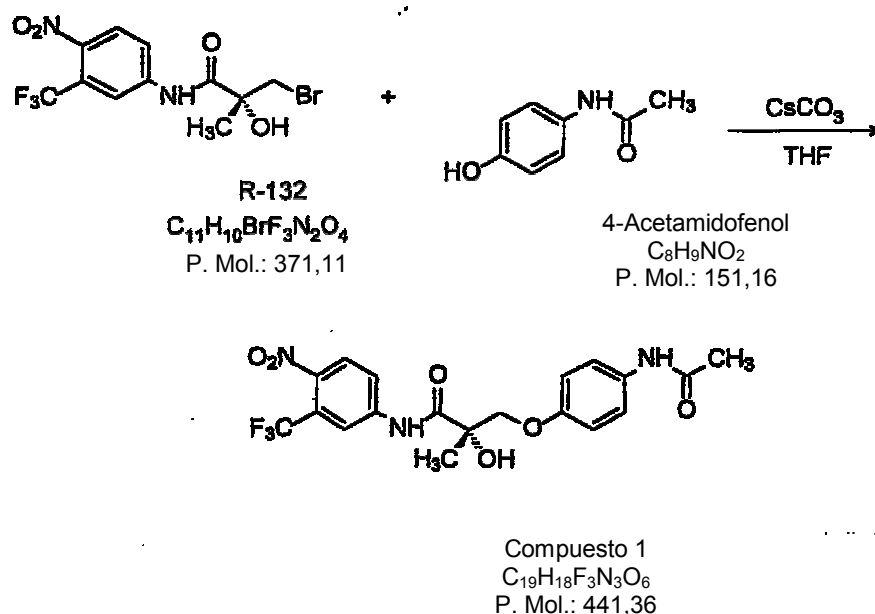
20

Esquema 5

Se montó un matraz de 50 l con agitador mecánico, entrada para atmósfera inerte, y capacidad de refrigeración. El matraz se puso en atmósfera de argón y se cargó con 2961,5 g (16,2 moles) de R-131 y 9,0 l de THF. El matraz se enfrió en hielo a menos de 5°C. Se añadió lentamente al matraz de reacción cloruro de tionilo (1200 mg, 16,4 moles) disuelto en 6,0 l de THF mediante un embudo de adición. La temperatura del matraz de reacción se mantuvo a 10°C o temperatura inferior. El tiempo de adición fue 1 hora y 10 minutos. La mixtura de reacción se dejó en agitación durante 2 horas y 50 minutos más. Se añadió luego una solución de 2359,4 g (11,4 moles) de 4-nitro-3-trifluorometilanilina (Aldrich, 98%) y 3,83 l de trietilamina en 6,0 l de THF durante un periodo de 3 horas y 5 minutos. La temperatura del matraz de reacción se mantuvo a 10°C o por debajo de dicho valor. Se retiró el baño de hielo, y la mixtura de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. Con una manta calefactora, la mixtura de reacción se calentó a 50°C durante 15 horas y 10 minutos. Una vez completada la reacción según se analizó por TLC, la mixtura de reacción se enfrió a menos de 30°C y se añadieron 7,5 l de agua desionizada. Se retiró la capa acuosa y se realizó un segundo lavado con agua (7,5 l). La capa orgánica se lavó luego 3 veces con bicarbonato al 10% (8,1 l) hasta que el pH fue mayor que 7.

35 El disolvente se eliminó en un evaporador rotativo. Se añadió tolueno (3,0 l) y se eliminó luego en el evaporador rotativo para secar el producto bruto. El producto se disolvió en 2,0 l de tolueno a 65°C. Después de enfriar, cristalizó el producto. El producto cristalino se recogió y se aisló por filtración. La torta húmeda se lavó con 1,0 l de tolueno. El peso después de secado en un horno de vacío a 50°C era 3751,0 g (rendimiento, 70,3%).

Paso 5 - Síntesis del compuesto 1



Esquema 6

- 5 Se montó un matraz de 22 l provisto de agitador mecánico, entrada para atmósfera inerte, y capacidad de refrigeración. El matraz se puso en atmósfera de argón y se cargó con 1002,8 g (2,70 moles) de R-132, 4,0 l de THF, y 454,2 g (3,00 moles) de 4-acetamidofenol (Aldrich, 98%). Mientras se agitaba, el matraz se cargó luego con 1769,9 g de carbonato de cesio (Aldrich, 99%). El matraz se calentó a reflujo durante al menos 8 horas, y la reacción se monitorizó por TLC [gel de sílice, diclorometano/hexano 3:1, epóxido $R_f = 0,5$]. Cuando se hubo completado la reacción, se dejó enfriar el matraz a la temperatura ambiente.
- 10 Se añadió agua para disolver el carbonato y se añadió acetato de etilo para favorecer las separaciones de fase. La fase acuosa se separó como residuo. La fase orgánica se lavó con una segunda porción de agua. La capa orgánica se transfirió a un evaporador rotativo y se eliminó el disolvente. El disolvente se cambió a etanol por carga de etanol en el matraz del evaporador rotativo y eliminación de algo del etanol para eliminar totalmente el acetato de etilo. La solución etanólica se añadió a agua para precipitar el producto. El producto bruto se recogió por filtración y se lavó con agua.
- 15 El producto se transfirió de nuevo al evaporador rotativo para cristalización. Se cargó acetato de etilo en el matraz del evaporador rotativo para cambiar el disolvente a acetato de etilo. El acetato de etilo se eliminó a vacío, con lo cual se secó el producto. Se añadió una cantidad mínima de acetato de etilo para disolver el producto a 60°C. Se añadió t-butil-metil-éter para cristalizar el producto. Después de enfriar, el producto se recogió por filtración y se lavó con t-butil-metil-éter. La torta húmeda se añadió de nuevo al evaporador rotativo y se cargó etanol. Un cambio de disolvente a etanol eliminó el t-butil-metil-éter residual. La filtración de la solución etanólica en agua recristalizó el producto. Después de agitar, el producto se recogió por filtración y se lavó con agua. El peso después de secado en un horno de vacío a 50°C era 52%.
- 20

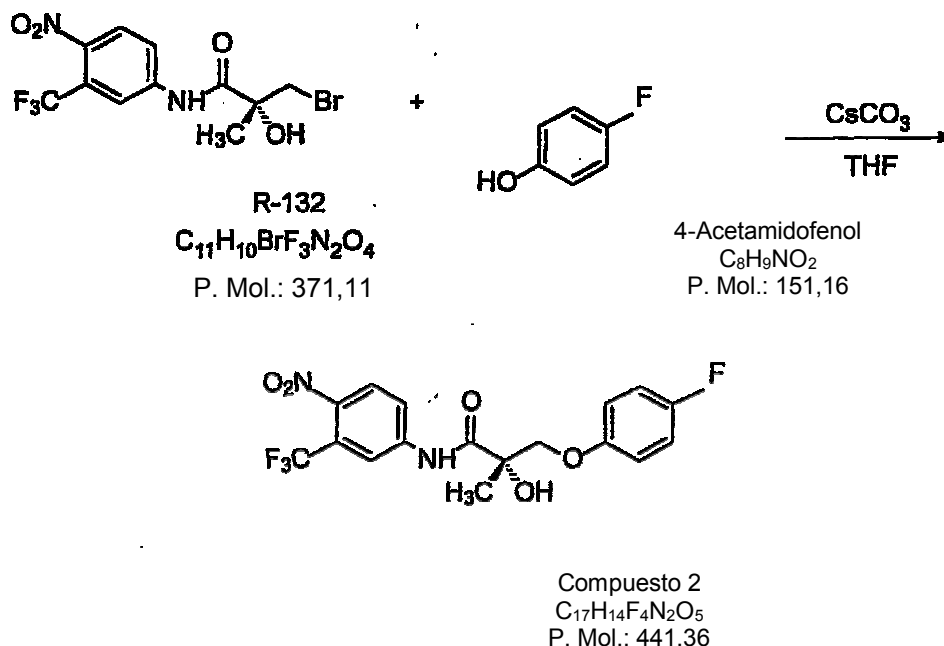
El proceso descrito en el Ejemplo 2 proporciona una mejora sobre los métodos anteriores (tales como los métodos descritos anteriormente en esta memoria en el Ejemplo 2). Específicamente, las mejoras en el Paso 1 incluyen el uso de t-butil-metilo para extraer el producto en lugar de acetato de etilo. Adicionalmente, el producto se cristaliza en t-butil-metiléster en lugar de éter dietílico. Las mejoras en el Paso 2 incluyen reducción de la cantidad de DMF. Adicionalmente, la adición de agua a DMF precipita el producto que puede recogerse luego por filtración. Las mejoras en el Paso 3 incluyen la disminución de la cantidad de agua en la reacción, y la cristalización del producto en tolueno. Adicionalmente, se utiliza t-butilmetil-éter para la extracción, y esto mejora la separación de fases. Las mejoras en el Paso 4 incluyen el uso de tolueno para recristalizar el producto. Adicionalmente, se utiliza THF como disolvente. Por último, las mejoras en el paso 5 incluyen el uso de etanol/agua para la purificación del compuesto SARM final.

25

30

Ejemplo 3

Síntesis En Gran Escala Del Compuesto 21



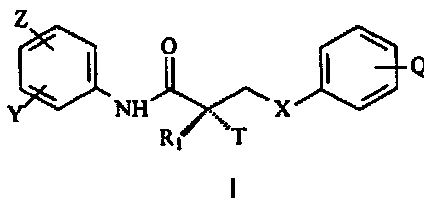
Esquema 7

- 5 Se montó un matraz de 12 l con un agitador mecánico del tipo hélice de tres palas, entrada para atmósfera inerte, y baño de refrigeración. El matraz se puso en atmósfera de argón y se cargó con 1250 g (3,37 moles) de R-132 y 5,0 l de THF anhidro. Se cargaron en el matraz de reacción 416,8 g (3,71 moles) de 4-fluorofenol y 2008,9 g (6,17 moles) de carbonato de cesio. La mixtura de reacción se calentó a 50°C con mezclado enérgico. La reacción se monitorizó por HPLC. La reacción se completó cuando la HPLC indicó que el material de partida (R-132) era menos de 5% después de 3 horas a 50°C. La mixtura de reacción se filtró y la torta húmeda se lavó con THF (2,5 l). El producto se concentró en un evaporador rotativo. Se cargaron 2,5 l de etanol en el evaporador rotativo y se eliminó el disolvente para separar totalmente el THF. Se utilizaron 6,25 l de etanol para transferir el material del evaporador rotativo a un matraz de 22 l. Se cargó lentamente agua desionizada (12 l) en el matraz para precipitar el producto. La mixtura se agitó durante 16 horas y se filtró para recoger el producto amarillo brillante. La torta húmeda se lavó con agua (2,5 l). Se cargó la torta húmeda en el evaporador rotativo y se cargaron 6,25 l de etanol después de lo cual se calentó para disolver el producto. La solución se filtró a través de un filtro de 0,2 micrómetros en un matraz limpio de 22 l. Se filtró lentamente agua desionizada (6,25 l) a través del filtro de 0,2 micrómetros al matraz para precipitar el producto. La mixtura se agitó durante 17 horas y se filtró para recoger el producto. La torta húmeda se lavó con agua (1,25 l). La torta húmeda se cargó de nuevo en el matraz y se filtraron 6,25 l de agua desionizada a través del filtro de 0,2 micrómetros al matraz. La mixtura se agitó durante 23 horas y se filtró para recoger el producto. El producto se secó en un horno de vacío a 25°C. El rendimiento fue 1128 g (rendimiento 83%).

Se apreciará por una persona experta en la técnica que la presente invención no está limitada por lo que se ha indicado particularmente y descrito anteriormente en esta memoria. En lugar de ello, el alcance de la invención está definido por las reivindicaciones que siguen:

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) representado por la estructura de la fórmula I



5 en donde

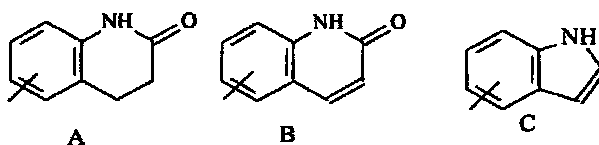
X es O;

T es OH, OR, N₂COCH₃, o NHCOR;

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

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

10 Q es alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, N₂COCH₃, N₂COCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCH₃, NHCSR₂SO₂CH₃, N₂SO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al cual está unido es un sistema de anillos condensados representado por la estructura A, B o C:

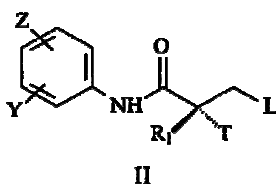


15

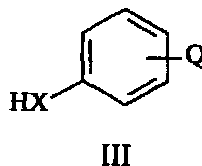
R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH; en donde dicho alquilo es un grupo C₁-C₁₂ de cadena lineal o cadena ramificada y R₁ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, o CF₂CF₃;

comprendiendo el proceso los pasos de:

20 acoplamiento de una amida de fórmula II:



en donde Z, Y, R₁ y T son como se define arriba y L es un grupo lábil, con un compuesto de fórmula III:



25

en donde Q y X son como se define arriba, produciendo así dicho compuesto de fórmula I; y purificación de dicho compuesto de fórmula I por combinación de una solución alcohólica que comprende el compuesto I con agua, a fin de cristalizar dicho compuesto.

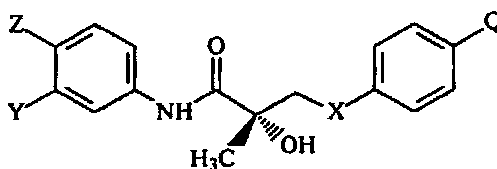
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho alcohol es etanol.

30 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente el paso de recoger dicho compuesto cristalizado por filtración.

4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde T es OH.

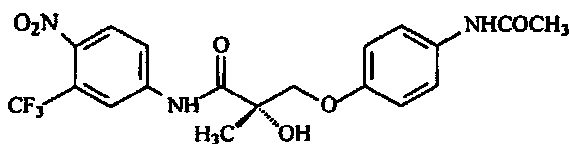
5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₁ es CH₃.

6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Z es NO₂.
7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Z es CN.
8. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Y es CF₃.
9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Q es NHCOCH₃.
- 5 10. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde Q es F.
11. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde Q está en la posición para.
12. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Z está en la posición para.
- 10 13. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Y está en la posición meta.
14. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho compuesto SARM se representa por la estructura de fórmula (IV):

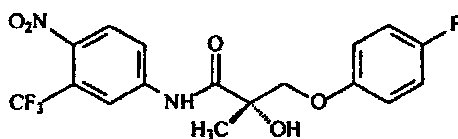


(IV).

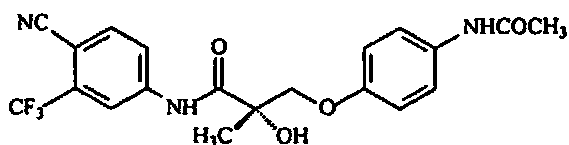
15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto SARM se representa por la estructura de fórmula (1), (2), (3) o (4):



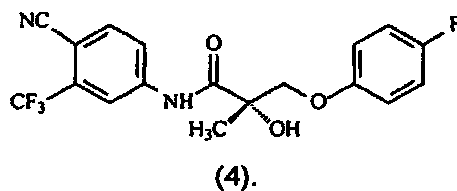
(1),



(2),



(3)

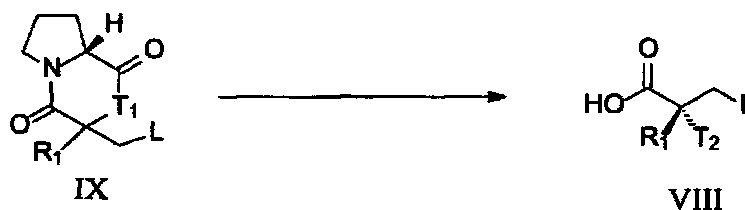


16. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho paso de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de una base.

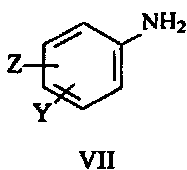
17. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el grupo lábil L es Br.

5 18. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la amida de fórmula II se prepara por

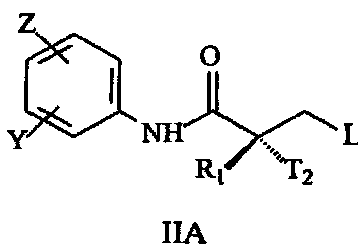
a) conversión de un compuesto cíclico de fórmula IX en donde L y R₁ son como se define arriba, y T₁ es O o NH, en un compuesto de fórmula VIII en donde L y R₁ son como se define arriba y T₂ es OH o NH₂:



10 b) reacción de una amina de fórmula VII:



en donde Z e Y son como se define arriba, con el ácido carboxílico de fórmula VIII en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir una amida de fórmula IIA; y



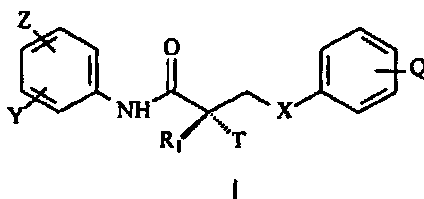
15 c) opcionalmente, conversión de T₂ en T

19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el paso (a) se lleva a cabo en presencia de H_{Br}.

20. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente el paso de convertir dicho compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) en su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos.

21. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto SARM tiene actividad androgénica y anabólica *in-vivo* de un ligando no esterooidal para el receptor de andrógenos.

22. Un proceso para preparación de un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) representado por la estructura de fórmula I:



en donde

X es O;

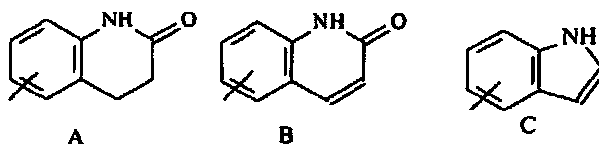
T es OH, OR, NHCOCH₃, o NHCOR;

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

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

Q es alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSRNH₂SO₂CH₃, NH₂SO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al cual está unido es un sistema de anillos condensados representado por la estructura A, B o C:

10



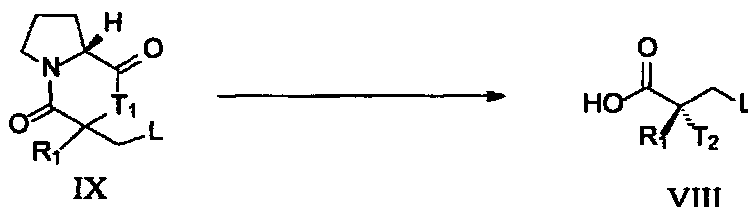
R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH; en donde dicho alquilo es un grupo C₁-C₁₂ de cadena lineal o cadena ramificada, y R₁ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, o CF₂CF₃;

15

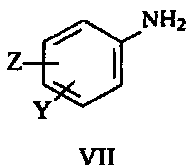
comprendiendo dicho proceso los pasos de:

a) conversión de un compuesto cíclico de fórmula IX en donde R₁ es como se define arriba, L es un grupo lábil, y T₁ es O o NH, en un compuesto de fórmula VIII en donde L y R₁ son como se define arriba y T₂ es OH o NH₂:

20

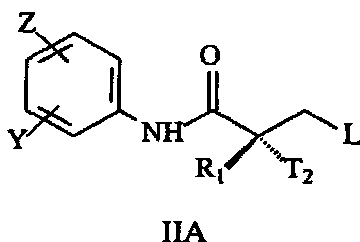


b) reacción de una amina de fórmula VII:

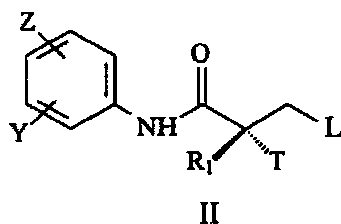


en donde Z e Y son como se define arriba, con el ácido carboxílico de fórmula VIII en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir una amida de fórmula IIA:

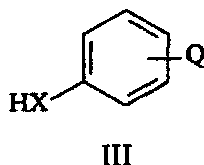
25



c) opcionalmente, conversión de T₂ en T para generar un compuesto de fórmula II:



d) acoplamiento de la amida de fórmula II con un compuesto de fórmula III:



en donde Q y X son como se define arriba, obteniendo de este modo el compuesto de fórmula I; y

5 e) purificación de dicho compuesto de fórmula I por combinación de una solución etanólica que comprende el compuesto I con agua, a fin de cristalizar dicho compuesto.

23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 22, que comprende adicionalmente el paso de recoger dicho compuesto cristalizado por filtración.

24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 22 ó 23, en donde T es OH.

10 25. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, en donde R₁ es CH₃.

26. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, en donde Z es NO₂.

27. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, en donde Z es CN.

28. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27, en donde Y es CF₃.

29. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 28, en donde Q es NHCOCH₃.

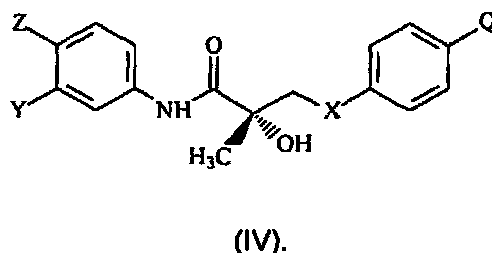
15 30. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 28, en donde Q es F.

31. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 28, en donde Q está en la posición para.

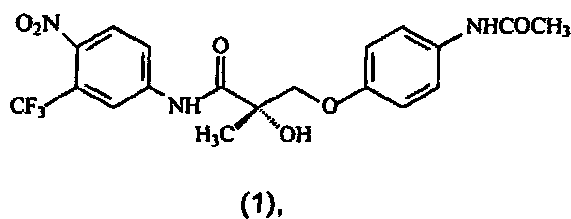
32. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 31, en donde Z está en la posición para.

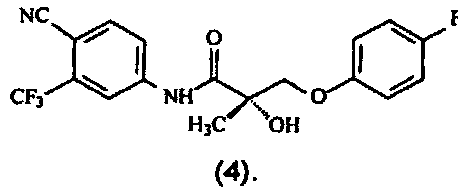
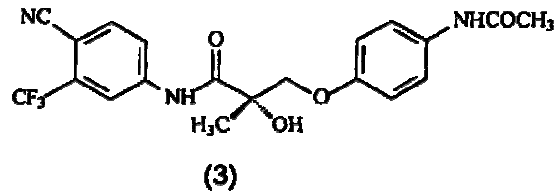
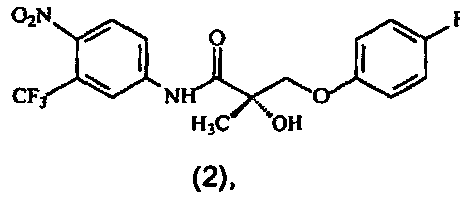
33. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32, en donde Y está en la posición meta.

20 34. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 33, en donde dicho compuesto SARM se representa por la estructura de fórmula (IV):



35. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 34, en donde dicho compuesto SARM se representa por la estructura de fórmula (1), (2), (3) o (4):





- 5
36. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 35, en donde el paso de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de una base.
37. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 36, en donde el grupo lábil L es Br.
38. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 37, en donde el paso (a) se lleva a cabo en presencia de HBr.
- 10 39. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 38, que comprende adicionalmente el paso de convertir dicho compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) en su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos.
- 15 40. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 39, en donde el compuesto SARM tiene actividad androgénica y anabólica in-vivo de un ligando no esteroide para el receptor de andrógenos.