

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 981**

51 Int. Cl.:

A01N 37/18 (2006.01)
C07C 233/00 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2006 E 11185780 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2425715**

54 Título: **Tratamiento de síntomas de enfermedad renal con moduladores selectivos de receptor de andrógenos (SARM)**

30 Prioridad:

31.08.2005 US 712390 P

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

09.04.2014

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH
FOUNDATION (100.0%)
1534 White Avenue, Suite 403
Knoxville, TN 37996-1527 , US**

72 Inventor/es:

**DALTON, JAMES T y
MILLER, DUANE D.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 453 981 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

Tratamiento de síntomas de enfermedad renal con moduladores selectivos de receptor de andrógenos (SARM)

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a la prevención y tratamiento de enfermedad renal, quemaduras, heridas, lesiones de médula espinal y procesos que implican pérdida involuntaria de peso y/o hipogonadismo. Más particularmente, esta invención se refiere a un método para tratar, prevenir, suprimir, inhibir o reducir la incidencia de enfermedad renal terminal, quemaduras, heridas y/o lesión de la médula espinal en un sujeto, administrando al sujeto un compuesto modulator selectivo del receptor de andrógenos (SARM) y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, profármaco, polimorfo, impureza o cristal, o cualquier combinación de los mismos.

Antecedentes de la invención

Una amplia variedad de enfermedades y/o procesos están afectados por hipogonadismo, y efectos catabólicos, que incluyen enfermedad renal, lesiones en el sistema nervioso central, quemaduras y heridas crónicas.

15 En los Estados Unidos (EE.UU.), hay una incidencia en aumento y prevalencia de fallo renal. El número de pacientes inscritos en programas fundados por Medicare para enfermedad renal terminal (ERT) ha aumentado de aproximadamente 10.000 beneficiarios en 1973 a 86.354 en 1983, y a 431.284 como para el 31 de diciembre de 2002. Solo en 2002, 100.359 pacientes entraron en el programa de ERT de EE.UU. La enfermedad renal crónica (ERC) es un precursor de ERT y se da cuando los riñones no son capaces de eliminar de forma adecuada los desechos del cuerpo. ERC es una enfermedad que progresa lentamente, en la que diabetes, hipertensión y anemia pueden ser procesos co-mórbidos.

20 ERC se diagnostica usando un sistema de etapas que demuestra la cantidad de función renal disponible (etapa 1 = función renal normal) y los pacientes a menudo no presentan síntomas en las etapas tempranas. La etapa 5 de ERC es ERT, que es un fallo completo o casi completo de los riñones y normalmente se da cuando la función renal es menor que 10% de la línea base.

25 Los síntomas de acompañamiento asociados con ERT incluyen hipogonadismo, pérdida involuntaria de peso, fatiga y otros.

30 Las quemaduras dan por resultado una reducción de testosterona, reducción del nivel de nitrógeno y una reducción en la densidad mineral del hueso (DMH), que puede persistir incluso hasta un año después de la lesión y se asocia con curación disminuida de heridas, riesgos de infección aumentados, erosión de la masa corporal magra, rehabilitación impedida y reintegración retrasada de los supervivientes de quemaduras en la sociedad. Los efectos catabólicos iniciados como resultado del zumbido llevan a significativa pérdida involuntaria de peso, agravando además el problema.

35 Las lesiones de la médula espinal pueden dar por resultado la alteración de la secreción o producción del neurotransmisor central, que a su vez puede provocar una disfunción del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, llevando a disminuciones en los niveles de testosterona y otras hormonas. LME u otras enfermedad o trauma agudo incluye característicamente catabolismo elevado en conjunto con la actividad anabólica disminuida en un proceso que es propenso a perder tejido corporal magro. Mientras el procedimiento catabólico sigue sin interrupción, la utilización de nutriente alterada continuará. Los efectos de la pérdida de masa corporal magra incluyen el desarrollo de heridas y mecanismos de curación mermados. Por una nutrición pobre y proteína combinada con inmovilización, los pacientes con lesión de médula espinal tienen un alto riesgo de úlceras por presión.

40 Las heridas crónicas pueden provocarse por cualquier número de procesos, que incluyen diabetes, problemas circulatorios, inmovilización y otros. Agravando el problema, por ejemplo en diabetes, está la presencia de neuropatía, que aumenta el riesgo de ulceración del pie.

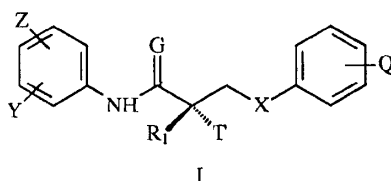
45 Aunque hay muchos tratamientos y terapias para estos procesos, ninguno es ideal. Como la ruta de señalización del receptor de andrógenos (RA) se ha mostrado que aumenta la masa muscular magra, la resistencia muscular y la síntesis de proteína del músculo, y como el hipogonadismo acompaña estos procesos, las moléculas que dirigen la ruta de señalización de RA pueden ser útiles en el tratamiento de estas enfermedades y/o procesos.

Compendio de la invención

50 Esta invención proporciona: 1) un método para tratar un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) un método para tratar un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de, o mejorar o apresurar la curación de una herida en un sujeto; 3) un método para tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; 4) un método para tratar a un sujeto que sufre de una lesión de la médula espinal, que comprende la etapa de administrar a dicho sujeto un modulator selectivo de receptor de andrógenos (SARM) y/o un análogo, derivado, isómero,

metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, profármaco, polimorfo, impureza o cristal de dicho compuesto SARM, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, el compuesto SARM que es efectivo para 1) tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; y/o 4) tratar a un sujeto que sufre de una lesión de médula espinal, es un compuesto de fórmula I y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos:



en donde G es O o S;

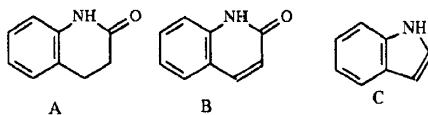
X es un enlace, O, CH₂, NH, Se, PR, NO o NR;

T es OH, OR, NHCOCH₃ o NHCOR

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

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

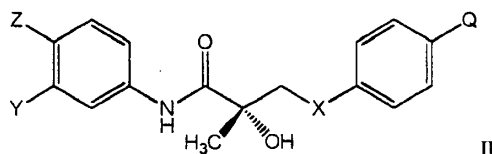
Q es alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCH₃, NHCSR NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema anular condensado representado por la estructura A, B o C:



R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH; y

R₁ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ o CF₂CF₃.

En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo para 1) tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; y/o 4) tratar a un sujeto que sufre de una lesión de médula espinal, es un compuesto de fórmula II y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos:

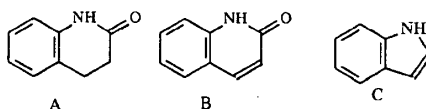


en donde X es un enlace, O, CH₂, NH, Se, PR, NO o NR;

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, NHCSCH₃, NHCSR NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema anular condensado representado por la estructura A, B o C:

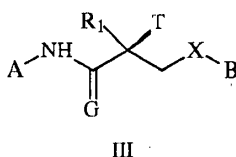


R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arilo, fenilo, halógeno, alquenilo u OH.

5 En una realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde X es O. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde Y es CF_3 . En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde Z es NO_2 . En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde Z es CN. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde Q es halógeno, es decir, F, Cl, Br o I. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde Q es NHCOCH_3 .

10 En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde X es O, Z es NO_2 , Y es CF_3 y Q es halógeno. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde X es O, Z es CN, Y es CF_3 y Q es halógeno. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde X es O, Z es CN, Y es CF_3 y Q es CN.

15 En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo para 1) tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; y/o 4) tratar a un sujeto que sufre de una lesión de médula espinal, es un compuesto de fórmula III y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos:



en donde X es un enlace, O, CH_2 , NH, Se, PR, NO o NR;

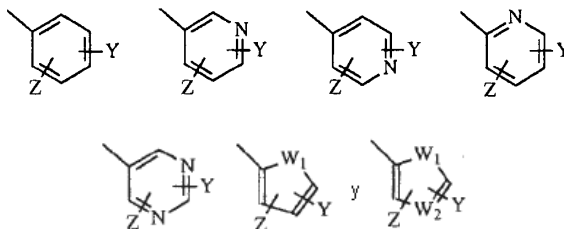
G es O o S;

R_1 es CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 o CF_2CF_3 ;

25 T es OH, OR, NHCOCH_3 o NHCOR ;

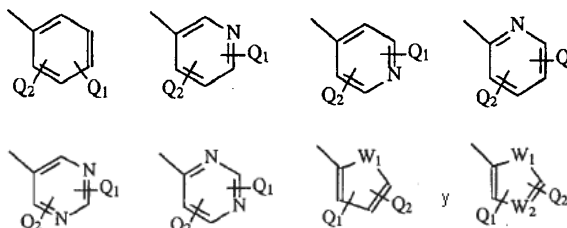
R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arilo, fenilo, halógeno, alquenilo u OH;

A es un anillo seleccionado de:



30

B es un anillo seleccionado de:

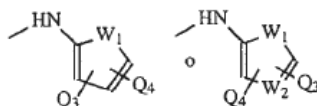


en donde A y B no pueden ser de forma simultánea un anillo de benceno;

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 Q₁ y Q₂ son independientemente de cada uno de los otros un hidrógeno, alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR,

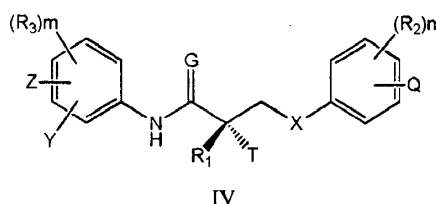


- 10 Q₃ y Q₄ son independientemente de cada uno de los otros un hidrógeno, alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R o SR;

W₁ es O, NH, NR, NO o S; y

W₂ es N o NO.

- 15 En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo para 1) tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; y/o 4) tratar a un sujeto que sufre de una lesión de médula espinal, es un compuesto de fórmula IV y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos:



- 20 en donde X es un enlace, O, CH₂, NH, Se, PR, NO o NR;

G es O o S;

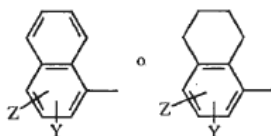
T es OH, OR, -NHCOCH₃ o NHCOR;

- 25 R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH;

R₁ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ o CF₂CF₃;

R₂ es F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OH, CN, NO₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, alquilo, arilalquilo, OR, NH₂, NHR, N(R)₂, SR;

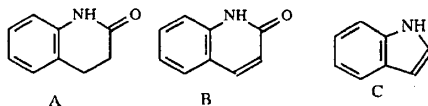
- 30 R₃ es F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, CF₃, Sn(R)₃ o (R)₃ junto con el anillo de benceno al que está unido forma un sistema anular condensado representado por la estructura:



Z es NO₂, CN, COR, COOH o CONHR;

Y es CF₃, F, Br, Cl, I, CN o Sn(R)₃;

Q es H, alquilo, halógeno, CF_3 , CN, $\text{C}(\text{R})_3$, $\text{Sn}(\text{R})_3$, $\text{N}(\text{R})_2$, NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOOR , OCONHR , CONHR , NHCSCH_3 , NHCSCH_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OH, OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema anular condensado representado por la estructura A, B o C:

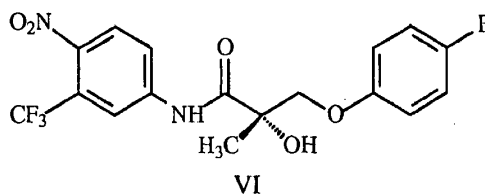


5

n es un número entero de 1 a 4; y

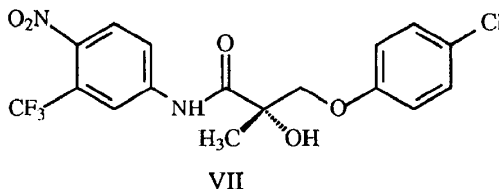
m es un número entero de 1 a 3.

En una realización, el compuesto SARM que es efectivo para 1) tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; y/o 4) tratar a un sujeto que sufre de una lesión de médula espinal, es un compuesto representado por la estructura de fórmula VI y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos:

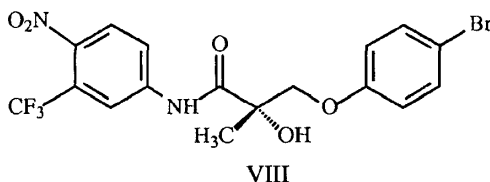


15

En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo para 1) tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; y/o 4) tratar a un sujeto que sufre de una lesión de médula espinal, es un compuesto representado por la estructura de fórmula VII y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos:

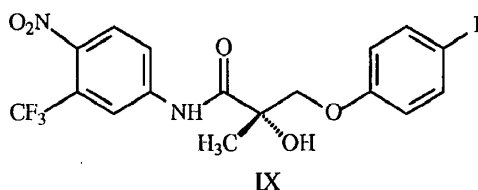


En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo para 1) tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; y/o 4) tratar a un sujeto que sufre de una lesión de médula espinal, es un compuesto representado por la estructura de fórmula VIII y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos:

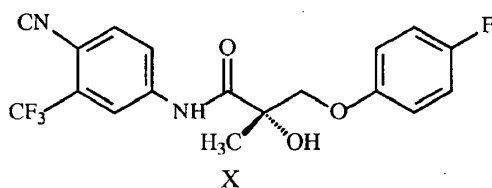


En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo para 1) tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; y/o 4) tratar a un sujeto que sufre de una lesión de médula espinal, es un compuesto representado por la estructura de fórmula IX y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos:

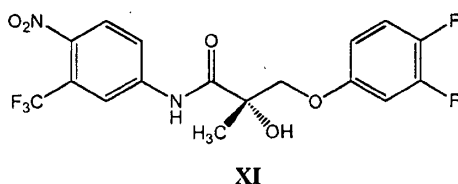
35



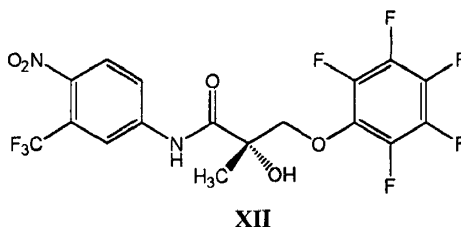
En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo para 1) tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; y/o 4) tratar a un sujeto que sufre de una lesión de médula espinal, es un compuesto representado por la estructura de fórmula X y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos:



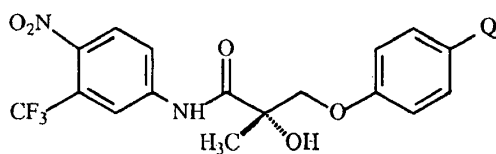
En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo para 1) tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; y/o 4) tratar a un sujeto que sufre de una lesión de médula espinal, es un compuesto representado por la estructura de fórmula XI y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos:



En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo para 11) tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; y/o 4) tratar a un sujeto que sufre de una lesión de médula espinal, es un compuesto representado por la estructura de fórmula XII y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos:



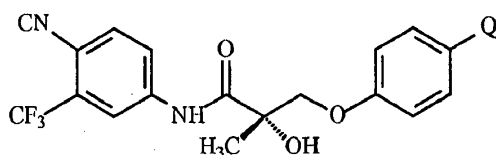
En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo para 1) tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; y/o 4) tratar a un sujeto que sufre de una lesión de médula espinal, es un compuesto representado por la estructura de fórmula XIII y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos:



XIII

en donde Q es como se define anteriormente para la fórmula I.

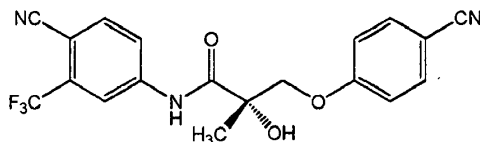
En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo para 1) tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; y/o 4) tratar a un sujeto que sufre de una lesión de médula espinal, es un compuesto representado por la estructura de fórmula XIV y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos:



XIV

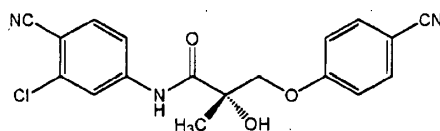
en donde Q es como se define anteriormente para la fórmula I.

En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo para 1) tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; y/o 4) tratar a un sujeto que sufre de una lesión de médula espinal, es un compuesto representado por la estructura de fórmula XVI y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos:

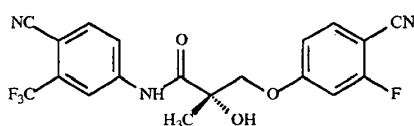


XVI

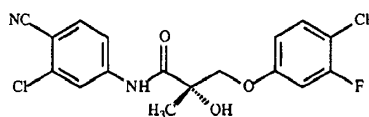
En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo para 1) tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; y/o 4) tratar a un sujeto que sufre de una lesión de médula espinal, es un compuesto representado por la estructura de fórmula XVII, XVIII, XIX, XX y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos:



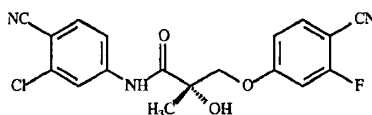
XVII



XVIII



XIX



XX

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

5 Descripción detallada de la invención

Esta invención proporciona: 1) un método para tratar a un sujeto que sufre de, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal; 2) un método para tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una herida en un sujeto; 3) un método para tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de una quemadura en un sujeto; 4) un método para tratar a un sujeto que sufre de una lesión de la médula espinal, que comprende la etapa de administrar a dicho sujeto un modulador selectivo de receptor de andrógenos (SARM) y/o un análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, profármaco, polimorfo, impureza o cristal de dicho compuesto SARM, o cualquier combinación de los mismos.

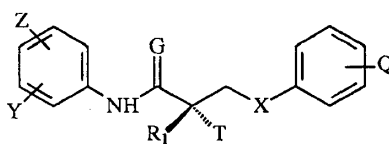
Moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM)

Los moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) son una clase de agentes dirigidos al receptor de andrógenos (ADRA), que demuestran, en una realización, actividad androgénica, o en otra realización, anabólica, o en otra realización, una combinación de las mismas. En una realización, diferentes SARM, aunque poseen ambas actividades androgénica y anabólica, pueden diferir en términos de actividad relativa entre las dos, de manera que, por ejemplo, algunos SARM son más anabólicos y menos androgénicos, o en otra realización, más androgénicos y menos anabólicos, o en otra realización, tanto altamente anabólicos como androgénicos, o en otra realización, cualquier nivel de actividad intermedio. La elección del SARM puede reflejar una necesidad de cualquier nivel de dicha actividad, y dicha elección representa una realización de esta invención.

En otra realización, la actividad del SARM puede reflejar además el fondo genético del sujeto al que se administra el SARM. Los SARM enlazan a receptores de andrógenos en un sujeto, y las influencias genéticas sobre dicha unión, en términos de, en una realización, el receptor, o en otra realización, el nivel de producción de hormona endógena pueden afectar la actividad del SARM en el sujeto. Dichas consideraciones, y en una realización, el ajuste de elección de SARM para un sujeto particular, que representa, en una realización, la medicina personalizada en términos de elección específica de agente terapéutico usado representa otra realización de esta invención.

Los SARM son ligandos no esteroideos para el receptor de andrógenos. En una realización, estos agentes son útiles para el tratamiento de una variedad de procesos relacionados con hormonas tales como disfunción sexual, libido sexual disminuido, disfunción eréctil, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteración en el aprendizaje y el humor, depresión, anemia, pérdida de pelo, obesidad, hiperplasia benigna de próstata y/o cáncer de próstata. Además, los SARM son útiles para la terapia de sustitución oral de testosterona, y la formación de imágenes de cáncer de próstata. Los SARM son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades, trastornos y/o procesos, que están afectados por la unión del andrógeno a su receptor, y son por lo tanto útiles en el tratamiento en varones y/o mujeres. Por ejemplo, los SARM son útiles en las mujeres para el tratamiento de una variedad de procesos relacionados con hormonas que incluyen, tales como disfunción sexual, libido sexual disminuido, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en el aprendizaje y el humor, depresión, anemia, pérdida de pelo, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer del útero y cáncer de ovario.

En una realización, el compuesto SARM que es efectivo para los métodos de esta invención, se caracterizará por la estructura de fórmula I:



I

en donde G es O o S;

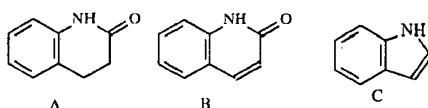
X es un enlace, O, CH₂, NH, Se, PR, NO o NR;

T es OH, OR, NHCOCH₃ o NHCOR

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

5 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, NHCSR NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema anular condensado representado por la estructura A, B o C:



10

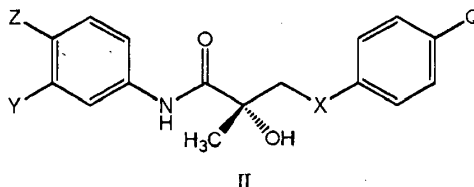
R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH; y

R₁ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ o CF₂CF₃.

15 En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de fórmula I. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de fórmula I. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de fórmula I. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de fórmula 1. En otra realización, el SARM es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I. En otra realización, el SARM es un producto farmacéutico del compuesto de fórmula I. En otra realización, el SARM es un hidrato del compuesto de fórmula I. En otra realización, el SARM es un N-óxido del compuesto de fórmula 1. En otra realización, el SARM es un cristal del compuesto de fórmula I. En otra realización, el SARM es un polimorfo del compuesto de fórmula I. En otra realización, el SARM es una impureza del compuesto de fórmula I. En otra realización, el SARM es un profármaco del compuesto de fórmula I. En otra realización, el SARM es una combinación de cualquiera de un análogo, derivado, metabolito, isómero, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, cristal, impureza, polimorfo o profármaco del compuesto de fórmula 1.

25 En una realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en donde X es O. en una realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en donde G es O. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en donde Z es NO₂. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en donde Z es CN. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en donde Y es CF₃. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en donde Q es NHCOCH₃. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en donde Q es F. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en donde T es OH. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en donde R₁ es CH₃.

En otra realización, el compuesto SARM útil en los métodos de esta invención, se caracteriza por la estructura de fórmula II:



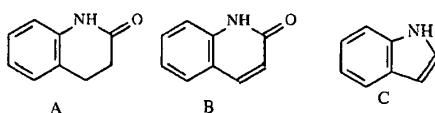
35

en donde X es un enlace, O, CH₂, NH, Se, PR, NO o NR;

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

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

40 Q es alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema anular condensado representado por la estructura A, B o C:



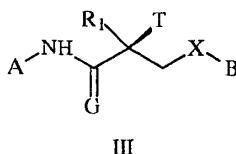
R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH.

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

En una realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde X es O. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde Z es NO_2 . En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde Z es CN. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde Y es CF_3 . En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde Q es NHCOCH_3 . En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde Q es F. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde Q es halógeno, es decir, F, Cl, Br o I.

En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde X es O, Z es NO_2 , Y es CF_3 y Q es halógeno. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde X es O, Z es NO_2 , Y es CF_3 y Q es NHCOCH_3 . En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde X es O, Z es CN, Y es CF_3 y Q es halógeno. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula II en donde X es O, Z es CN, Y es CF_3 y Q es NHCOCH_3 .

En otra realización, el compuesto SARM útil en los métodos de esta invención, se caracteriza por la estructura de fórmula III:



en donde X es un enlace, O, CH_2 , NH, Se, PR, NO o NR;

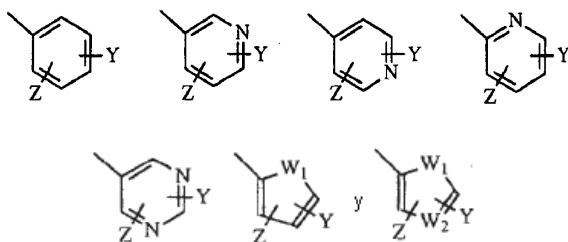
G es O o S;

R_1 es CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 o CF_2CF_3 ;

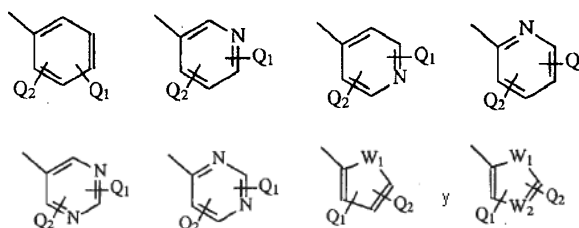
T es OH, OR, $-\text{NHCOCH}_3$ o NHCOR ;

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

A es un anillo seleccionado de:



B es un anillo seleccionado de:

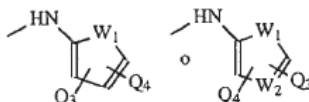


en donde A y B no pueden ser de forma simultánea un anillo de benceno;

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

5 Y es CF₃, F, I, Br, Cl, CN CR₃ o Sn(R)₃;

Q₁ y Q₂ son independientemente de cada uno de los otros un hidrógeno, alquilo, halógeno, CF₃, CN C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR,



10 Q₃ y Q₄ son independientemente de cada uno de los otros un hidrógeno, alquilo, halógeno, CF₃, CN C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R o SR;

W₁ es O, NH, NR, NO o S; y

W₂ es N o NO.

15 En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de fórmula III. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de fórmula III. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de fórmula III. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de fórmula III. En otra realización, el SARM es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula III. En otra realización, el SARM es un producto farmacéutico del compuesto de fórmula III. En otra realización, el SARM es un hidrato del compuesto de fórmula III.

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

25

En una realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula III en donde X es O. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula III en donde G es O. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula I en donde T es OH. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula III en donde R₁ es CH₃. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula III en donde Z es NO₂.

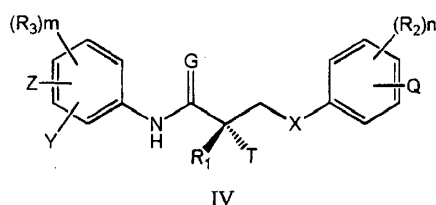
30 En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula III en donde Z es CN. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula III en donde Y es CF₃. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula III en donde Q₁ es NHCOCH₃. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula III en donde Q₁ es F.

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

Los sustituyentes Q₁ y Q₂ pueden estar en cualquier posición del anillo que porta estos sustituyente (en adelante "anillo B"). En una realización, el sustituyente Q₁ está en la posición para del anillo B. En otra realización, el sustituyente es Q₂ es H. En otra realización, el Q₁ sustituido está en la posición para del anillo B y el sustituyente es Q₂ es H. En otra realización, el sustituyente Q₁ es NHCOCH₃ y está en la posición para del anillo B, y el sustituyente es Q₂ es H.

40

En otra realización, el compuesto SARM útil en los métodos de esta invención, se caracteriza por la estructura de fórmula IV:



en donde X es un enlace, O, CH₂, NH, Se, PR, NO o NR;

G es O o S;

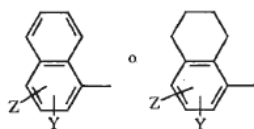
T es OH, OR, -NHCOCH₃ o NHCOR;

- 5 R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, arilo, fenilo, halógeno, alqueno u OH;

R₁ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ o CF₂CF₃;

R₂ es F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OH, CN, NO₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, alquilo, aralquilo, OR, NH₂, NHR, N(R)₂, SR;

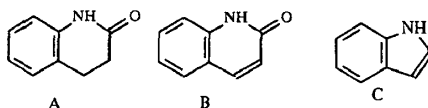
- 10 R₃ es F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, CF₃, Sn(R)₃ o R₃ junto con el anillo de benceno al que está unido forma un sistema anular condensado representado por la estructura:



Z es NO₂, CN, COR, COOH o CONHR;

Y es CF₃, F, Br, Cl, I, CN o Sn(R)₃;

- 15 Q es H, alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHOSO₂CH₃, NHOSO₂R, OH, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema anular condensado representado por la estructura A, B o C:



- 20 n es un número entero de 1 a 4; y

m es un número entero de 1 a 3.

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

- En una realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula IV en donde X es O. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula IV en donde G es O. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula IV en donde Z es NO₂. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula IV en donde Y es CF₃. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula IV en donde Q es F. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula IV en donde T es OH. En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto

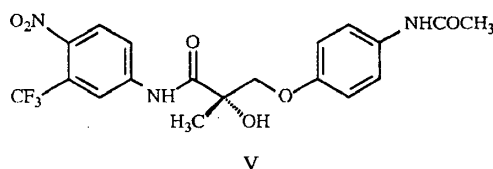
de fórmula IV en donde R_1 es CH_3 . En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula IV en donde Q es F y R_2 es CH_3 . En otra realización, el compuesto SARM es un compuesto de fórmula IV en donde Q es F y R_2 es Cl.

- 5 Los sustituyentes Z, Y y R_3 pueden estar en cualquier posición del anillo que porta estos sustituyentes (en adelante "anillo A"). En una realización, el sustituyente Z está en la posición para del anillo A. En otra realización, el sustituyente Y está en la posición meta del anillo A. En otra realización, el sustituyente Z está en la posición para del anillo A y el sustituyente Y está en la posición meta del anillo A.

- 10 Los sustituyentes Q y R_2 pueden estar en cualquier posición del anillo que porta estos sustituyentes (en adelante "anillo B"). En una realización, el sustituyente Q está en la posición para del anillo B. En otra realización, el sustituyente Q está en la posición para del anillo B. En otra realización, el sustituyente Q es $NHCOCH_3$ y está en la posición para del anillo B.

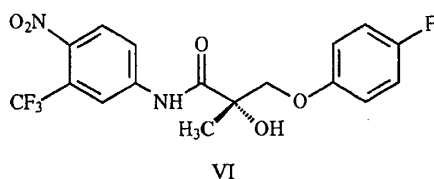
Como se contempla en este documento, cuando los números enteros m y n son mayores que uno, los sustituyentes R_2 y R_3 no están limitados a un sustituyente particular, y puede ser cualquier combinación de los sustituyentes enumerados anteriormente.

- 15 En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención, se caracteriza por la estructura de fórmula V:



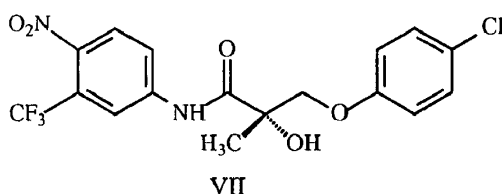
- 20 En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de fórmula V. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de fórmula V. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de fórmula V. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de fórmula V. En otra realización,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

- 30 En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención, se caracteriza por la estructura de fórmula VI:



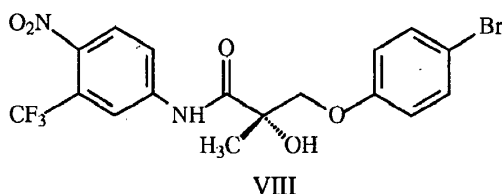
- 35 En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de fórmula VI. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de fórmula VI. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de fórmula VI. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de fórmula VI. En otra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

En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención se caracteriza por la estructura de fórmula VII:



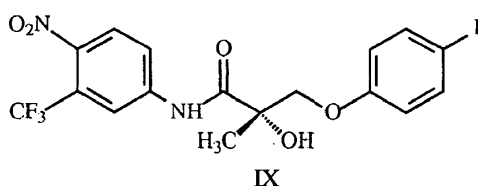
En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de fórmula VII. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de fórmula VII. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de fórmula VII. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de fórmula VII. En otra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

En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención se caracteriza por la estructura de fórmula VIII:



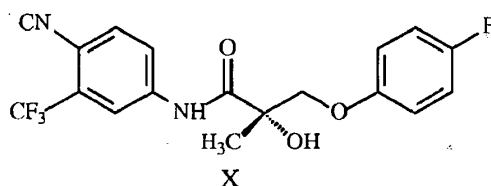
En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de fórmula VIII. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de fórmula VIII. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de fórmula VIII. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de fórmula VIII. En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

En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención se caracteriza por la estructura de fórmula IX:



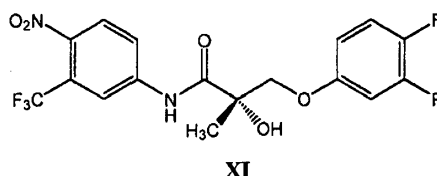
En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de fórmula IX. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de fórmula IX. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de fórmula IX. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de fórmula IX. En otra realización,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

En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención se caracteriza por la estructura de fórmula X:



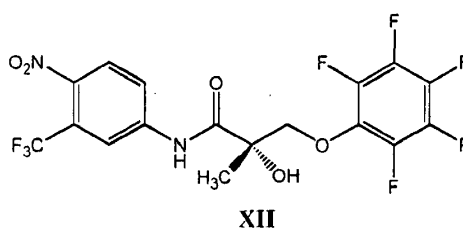
En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de fórmula X. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de fórmula X. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de fórmula X. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de fórmula X. En otra realización,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

En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención se caracteriza por la estructura de fórmula XI:



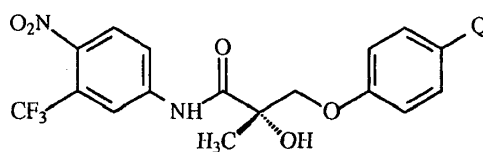
En una realización, el SARM es un análogo del compuesto de fórmula XI. En otra realización, el SARM es un derivado del compuesto de fórmula XI. En otra realización, el SARM es un isómero del compuesto de fórmula XI. En otra realización, el SARM es un metabolito del compuesto de fórmula XI. En otra realización,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

En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención se caracteriza por la estructura de fórmula XII:



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

En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención se caracteriza por la estructura de fórmula XIII:



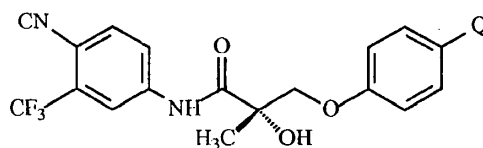
XIII

en donde Q es como se define anteriormente para la fórmula I.

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

En una realización, el SARM es un compuesto de fórmula XIII en donde Q es F. En otra realización, el SARM es un compuesto de fórmula XIII en donde Q es Cl. En otra realización, el SARM es un compuesto de fórmula XIII en donde Q es Br. En otra realización, el SARM es un compuesto de fórmula XIII en donde Q es I. En otra realización, el SARM es un compuesto de fórmula XIII en donde Q es NHCOCH₃.

En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención se caracteriza por la estructura de fórmula XIV:



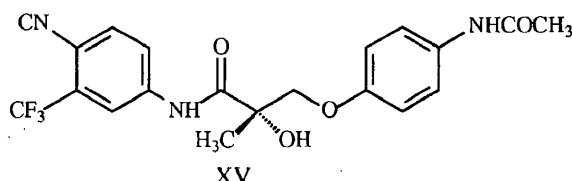
XIV

en donde Q es como se define anteriormente para la fórmula I.

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

En una realización, el SARM es un compuesto de fórmula XIV en donde Q es F. En otra realización, el SARM es un compuesto de fórmula XIV en donde Q es Cl. En otra realización, el SARM es un compuesto de fórmula XIV en donde Q es Br. En otra realización, el SARM es un compuesto de fórmula XIV en donde Q es I. En otra realización, el SARM es un compuesto de fórmula XIV en donde Q es NHCOCH₃.

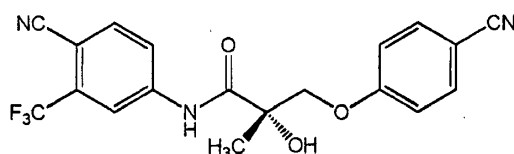
En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención se caracteriza por la estructura de fórmula XV:



XV

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

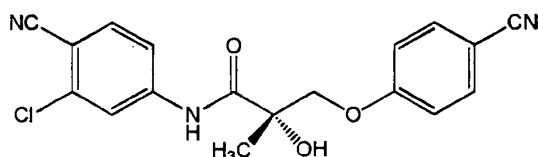
En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención se caracteriza por la estructura de fórmula XVI:



XVI

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

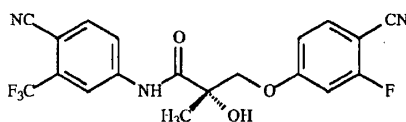
En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención se caracteriza por la estructura de fórmula XVII:



XVII

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

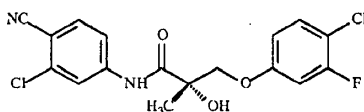
En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención se caracteriza por la estructura de fórmula XVIII:



XVIII

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

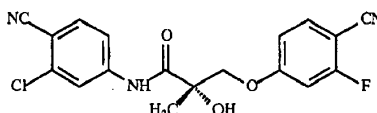
En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención se caracteriza por la estructura de fórmula XIX:



XIX

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

En otra realización, el compuesto SARM que es efectivo en los métodos de esta invención se caracteriza por la estructura de fórmula XX:



XX

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

El sustituyente R en los compuestos SARM de la presente invención se define en este documento como un alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , arilo, fenilo, halógeno, alquenilo u OH.

Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado, que incluye 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 no sustituido o sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcóxicarbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tioalquilo.

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

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

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

Un grupo "hidroxilo" se refiere a un grupo OH. Se entiende por un experto en la técnica que cuando T en los compuestos de la presente invención es OR, R no es OH. Un grupo halo se refiere a F, Cl, Br o I.

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

Como se contempla en esta memoria, la presente invención se refiere al uso de un compuesto SARM y/o un análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, profármaco, polimorfo, impureza o cristal o combinaciones de los mismos. En una realización, la invención se refiere al uso de un análogo del compuesto SARM. En otra realización, la invención se refiere al uso de un derivado del compuesto SARM. En otra realización, la invención se refiere al uso de un isómero del compuesto SARM. En otra realización, la invención se refiere al uso de un metabolito del compuesto SARM. En otra realización, la invención se refiere al uso de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto SARM. En otra realización, la invención se refiere al uso de un producto farmacéutico del compuesto SARM. En otra realización, la invención se refiere al uso de un hidrato del compuesto SARM. En otra realización, la invención se refiere al uso de un N-óxido del compuesto SARM. En otra realización, la invención se refiere al uso de un profármaco del compuesto SARM. En otra realización, la invención se refiere al uso de un polimorfo del compuesto SARM. En otra realización, la invención se refiere al uso de un cristal del compuesto SARM. En otra realización, la invención se refiere al uso de una impureza del compuesto SARM. En otra realización, la invención se refiere al uso de cualquiera de una combinación de un análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, profármaco, polimorfo, impureza o cristal de los compuestos SARM de la presente invención.

En una realización, el término "isómero" incluye, aunque no está limitado a, isómeros ópticos y análogos, isómeros estructurales y análogos, isómeros conformacionales y análogos y similares.

En una realización, esta invención abarca el uso de varios isómeros ópticos del compuesto SARM. Se apreciará por los expertos en la técnica que los SARM de la presente invención contienen al menos un centro quiral. Por consiguiente, los SARM usados en los métodos de la presente invención pueden existir en, y aislarse en, formas ópticamente activas o racémicas. Algunos compuestos pueden además mostrar polimorfismo. Se va a entender que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, cuya forma posee propiedades útiles en el tratamiento de procesos descritos en esta memoria. En una realización, los SARM son los isómeros (R) puros. En otra realización, los SARM son los isómeros (S) puros. En otra realización, los SARM son una mezcla de los isómeros (R) y los (S). En otra realización, los SARM son una mezcla racémica que comprende una cantidad igual de los isómeros (R) y los (S). Se conoce bien en la técnica como preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral).

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

Esta invención además incluye derivados de los compuestos SARM. En una realización, "derivados" incluye aunque no está limitado a derivados de éter, derivados de ácido, derivados de amida, derivados de éster y similares. Además, esta invención además incluye hidratos de los compuestos SARM. En una realización, "hidrato" incluye aunque no está limitado a hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato y similares.

Esta invención además incluye metabolitos de los compuestos SARM. En una realización, "metabolito" significa cualquier sustancia producida a partir de otra sustancia mediante metabolismo o un proceso metabólico.

Esta invención además incluye 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.

Composiciones para usar en los métodos de esta invención

- 5 En una realización, el SARM y cualquier otro compuesto para administración según los métodos de esta invención, puede estar en una composición. La composición, en algunas realizaciones comprende vehículos farmacéuticamente aceptables.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables o componentes de los mismos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de theobroma; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido alginico; emulsificantes, tal como los emulsificadores de marca Tween™; agentes humectantes, como laurilsulfato sódico; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agentes de formación de comprimidos, estabilizadores; antioxidantes; conservantes; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y disoluciones de tampón fosfato. La elección de un vehículo farmacéuticamente aceptable para usar junto con el compuesto se determina básicamente por la forma en que el compuesto se va a administrar. Si el compuesto sujeto se va a inyectar, el vehículo farmacéuticamente aceptable preferido es solución salina fisiológica, estéril, con un agente de suspensión compatible con la sangre, cuyo pH se ha ajustado a aproximadamente 7,4.

Si el modo preferido de administrar el compuesto sujeto es peroralmente, en una realización, una forma de dosificación unitaria usada puede comprender comprimidos, cápsulas, pastillas, comprimidos masticables y similares. Dichas formas de dosificación unitaria comprenden una cantidad segura y efectiva del compuesto o compuestos deseados, cada uno de los cuales está en una realización, de aproximadamente 0,7 o 3,5 mg a aproximadamente 280 mg/70 kg, o en otra realización, aproximadamente 0,5 o 10 mg a aproximadamente 210 mg/70 kg. El vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la preparación de formas de dosificación unitaria para la administración peroral se conoce bien en la técnica. Los comprimidos comprenden típicamente los adyuvantes farmacéuticamente compatibles convencionales como diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes tales como almidón, ácido alginico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Deslizantes tales como dióxido de silicio pueden usarse para mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Los agentes colorantes, tales como los tintes FD&C, pueden añadirse para el aspecto. Los edulcorantes y agentes aromatizantes, tales como aspartama, sacarina, mentol, menta y aromas de fruta, son adyuvantes útiles para comprimidos masticables. Las cápsulas comprenden típicamente uno o más diluyentes sólidos descritos anteriormente. La selección de componentes vehículo depende de consideraciones secundarias como sabor, coste y estabilidad de almacenaje, que no son críticas para los propósitos de esta invención, y puede hacerse fácilmente por un experto en la técnica.

Las composiciones perorales pueden comprender disoluciones, emulsiones, suspensiones líquidas y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de dichas composiciones se conocen bien en la técnica. Dichas composiciones orales líquidas comprenden, en algunas realizaciones, de aproximadamente 0,012% a aproximadamente 0,933% del compuesto o compuestos deseados, o en otra realización, de aproximadamente 0,033% a aproximadamente 0,7%. Los componentes típicos de vehículos para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa (por ejemplo, Avicel™, RC-591), tragacanto y alginato sódico; agentes humectantes típicos incluyen lecitina y óxido de polietileno y sorbitano (por ejemplo, polisorbato 80). Conservantes típicos incluyen metilparabeno y benzoato sódico. Las composiciones líquidas perorales pueden contener también uno o más componentes tales como edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.

Otras composiciones útiles para conseguir el reparto sistémico incluyen formas de dosificación sublingual y bucal. Dichas composiciones pueden comprender una o más sustancias de relleno solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como goma arábiga, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes aromatizantes descritos anteriormente también pueden incluirse.

Las composiciones pueden usarse también para repartir el compuesto al sitio donde se desea la actividad; tal como gotas oculares, geles y cremas para trastornos oculares.

Las composiciones para usar en los métodos de esta invención pueden comprender disoluciones o emulsiones, que en algunas realizaciones son disoluciones o emulsiones acuosas que comprenden una cantidad segura y efectiva de un SARM y opcionalmente, otros compuestos, previstos para administración intranasal tópica. Dichas composiciones pueden comprender de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10,0% en p/v de un compuesto sujeto, más

preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,0, que puede usarse para reparto sistémico de los compuestos por la ruta intranasal.

Las composiciones pueden comprender además conservantes, tales como cloruro de benzalconio y timerosal y similares; agentes quelantes, tal como edetato sódico y otros; tampones tales como fosfato, citrato y acetato; agentes de tonicidad tal como cloruro sódico, cloruro de potasio, glicerina, manitol y otros; antioxidantes tales como ácido ascórbico, acetil-cistina, metabisulfato sódico y otros; agentes aromáticos; ajustadores de viscosidad, tales como polímeros, que incluyen celulosa y derivados de los mismos; y poli(alcohol de vinilo) y ácidos y bases para ajustar el pH de estas composiciones acuosas como se necesite. Las composiciones pueden comprender además anestésicos locales y otros compuestos activos. Las composiciones pueden usarse como pulverizaciones, nebulizaciones, gotas y similares.

Otras composiciones comprenden polvos secos. Las composiciones pueden formularse por administración por atomización y por inhalación. Dichas composiciones pueden estar contenidas en un contenedor con medios de atomización unidos. Dichas composiciones pueden comprender propulsores tales como clorofluorocarbonos 12/11 y 12/114, o, en otra realización, otros fluorocarbonos, compuestos volátiles no tóxicos; disolventes tales como agua, glicerol y etanol, estos incluyen codisolventes según se necesite para solvatar o suspender el compuesto activo; estabilizadores tales como ácido ascórbico, metabisulfito sódico; conservantes tales como cloruro de cetilpiridinio y cloruro de benzalconio; ajustadores de tonicidad tal como cloruro sódico; tampones; y agentes aromatizantes tal como sacarina sódica.

Otras composiciones de esta invención útiles para administración peroral incluyen sólidos, tales como comprimidos y cápsulas, y líquidos, tales como disoluciones, suspensiones y emulsiones (por ejemplo, en cápsulas de gelatina blanda). Dichas composiciones pueden recubrirse por métodos convencionales, que incluyen, en algunas realizaciones, con recubrimientos dependientes del tiempo o pH, de manera que el compuesto sujeto se libera en el tracto gastrointestinal a diversos tiempos para extender la acción deseada. Dichas formas de dosificación comprenden, aunque no están limitadas a, uno o más de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de poli(acetato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos de EudragitTM, ceras y goma laca.

Los compuestos para usar según los métodos de la invención pueden administrarse por medios ocular, oral, parenteral, que incluye, por ejemplo, usar formulaciones adecuadas como gotas oculares. Para la administración ocular, pomadas o líquidos eyeables pueden repartirse mediante sistemas de reparto ocular conocidos en la técnica tales como aplicadores o cuentagotas oculares. Dichas composiciones pueden incluir mucomiméticos tales como ácido hialurónico, sulfato de condroitina, hidroxipropilmetilcelulosa o poli(alcohol de vinilo), conservantes tales como ácido sórbico, EDTA o cloruro de bencilcromio, y las cantidades normales de diluyentes y/o vehículos. Véase, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª Ed., Mack Publishing, Easton, Pa., 1980, además de ediciones posteriores, para la información en composición farmacéutica.

Numerosos vehículos de administración adicionales serán evidentes a los expertos en la técnica, que incluyen sin limitación formulaciones de liberación lenta, formulaciones liposomales y matrices poliméricas.

En otra realización, la composición comprenderá un SARM formulado para administración a una dosis de aproximadamente 0,1 o 0,5 a 4 mg/kg de peso corporal diario.

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

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

En una realización, las composiciones farmacéuticas se administran de forma oral, y se formulan así en una forma adecuada para la administración oral, es decir, como un preparado sólido o líquido. Formulaciones orales sólidas adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, bolitas y similares. Formulaciones orales líquidas adecuadas incluyen disoluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y similares. En una realización de la presente invención, los compuestos SARM se formulan en una cápsula. De acuerdo con esta realización, las composiciones de la presente invención comprenden además del compuesto activo SARM y el vehículo o diluyente inerte, una cápsula de gelatina dura.

Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se administran por inyección intravenosa, intraarterial o intramuscular de un preparado líquido. Formulaciones líquidas adecuadas incluyen disoluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y similares. En una realización, las composiciones farmacéuticas se administran de forma intravenosa, y se formulan así en una forma adecuada para la administración intravenosa. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se administran de forma intraarterial, y se formulan así en una forma adecuada para la administración intraarterial. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se administran de forma intramuscular, y se formulan así en una forma adecuada para la administración intramuscular.

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

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

En otra realización, el compuesto activo puede repartirse 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*, López-Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, págs. 353-365 (1989); López-Berestein, *ibid.*, págs. 317-327; véase generalmente *ibid.*).

Además, las composiciones pueden comprender adicionalmente aglutinantes (por ejemplo, goma arábica, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona), agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, glicolato de almidón sódico), tampones (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato) de varios pH y resistencia iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para evitar la absorción a superficies, detergentes (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), inhibidores de proteasa, tensioactivos (por ejemplo, laurilsulfato sódico), mejoradores de permeación, agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilenglicerol), anti-oxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito sódico, hidroxianisol butilado), estabilizadores (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), agentes aumentadores de la viscosidad (por ejemplo, carbómero, dióxido de silicio coloidal, etilcelulosa, goma guar), edulcorantes (por ejemplo, aspartama, ácido cítrico), conservantes (por ejemplo, Thimerosal, alcohol bencílico, parabenos), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, polietilenglicol, laurilsulfato sódico), auxiliares de flujo (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), plastificadores (por ejemplo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulsificadores (por ejemplo, carbómero, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato sódico), recubrimientos de polímero (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas), agentes de recubrimiento y formación de películas (por ejemplo, etilcelulosa, acrilatos, polimetacrilatos) y/o adyuvantes.

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

En otra realización, la composición farmacéutica repartida en un sistema de liberación controlada puede formularse para infusión intravenosa, bomba osmótica implantable, parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En una realización, puede usarse 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 otra realización pueden usarse materiales poliméricos; En aún otra realización, un sistema de liberación controlada puede colocarse en la proximidad de la diana terapéutica, es decir, el cerebro, requiriéndose de este modo sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, págs. 115-138 (1984). Otros sistemas de liberación controlada se tratan en la revisión de Langer (*Science* 249:1527-1533 (1990)).

Las composiciones pueden incluir además la incorporación del material activo en o sobre preparados particulados de compuestos poliméricos tales como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), hidrogeles, etc., o sobre liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilaminares o multilaminares, fantasmas de eritrocito o esferoplastos). Dichas composiciones influirán en el estado físico, solubilidad, estabilidad, velocidad de liberación *in vivo* y velocidad de aclaramiento *in vivo*.

También están comprendidas por la invención composiciones particuladas recubiertas con polímeros (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas) y el compuesto acoplado a anticuerpos dirigido contra receptores específicos de un tejido, ligandos o antígenos o acoplados a ligandos de receptores específicos de un tejido.

También están comprendidos por la invención compuestos modificados por la unión covalente de polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol, copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, poli(alcohol de vinilo), polivinilpirrolidona o poliprolina. Los compuestos modificados se conocen por mostrar vidas medias esencialmente más largas en sangre después de la inyección intravenosa que lo hacen los compuestos no modificados correspondientes (Abuchowski et al., 1981; Newmark et al., 1982; y Katre et al., 1987). Dichas modificaciones pueden aumentar además la solubilidad del compuesto en disolución acuosa, eliminar la agregación, mejorar la estabilidad física y química del compuesto, y reducir en gran cantidad la inmunogenicidad y reactividad del compuesto. Como resultado, la actividad biológica *in vivo* deseada puede alcanzarse mediante la administración de dichos abductos de compuesto-polímero menos frecuentemente o en menores dosis que con el compuesto no modificado.

La preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo se entiende bien en la técnica, por ejemplo, mediante procedimientos de mezclado, granulado o formación de comprimidos. El ingrediente terapéutico activo se mezcla a menudo con excipientes que son aceptables y compatibles farmacéuticamente con el ingrediente activo. Para administración oral, los agentes SARM o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, ésteres, N-óxidos y similares se mezclan con aditivos habituales para este propósito, tales como vehículos, estabilizadores o diluyentes inertes, y se convierten por métodos habituales en formas adecuadas para la administración, tal como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina blanda o dura, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Para administración parenteral, los agentes SARM o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, ésteres, N-óxidos y similares se convierten en una disolución, suspensión o emulsión, si se desea con las sustancias habituales y adecuadas para este propósito, por ejemplo, solubilizadores u otros.

Un componente activo puede formularse en la composición como formas salinas farmacéuticamente aceptables neutralizadas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres del polipéptido o molécula de anticuerpo) que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico y similares. También pueden derivarse sales formadas a partir de los grupos carboxilo libres a partir de bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o hierro, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaína y similares.

Para usar en medicina, las sales del SARM serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden resultar útiles en la preparación de los compuestos según 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, mezclando una disolución del compuesto según la invención con una disolución 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.

Características de SARM

Los SARM, que son útiles en la prevención y tratamiento de las enfermedades y/o trastornos y/o procesos como se describen en esta memoria, pueden clasificarse, en algunas realizaciones, como agonistas de receptor de andrógenos (agonistas RA), agonistas parciales o antagonistas de receptor de andrógenos (antagonistas RA).

Un agonista de receptor es una sustancia que enlaza receptores y los activa. Un agonista parcial de receptor es una sustancia que enlaza receptores y los activa parcialmente. Un antagonista de receptor es una sustancia que enlaza receptores y los inactiva. Los compuestos SARM para usar en los métodos de la presente invención tienen un efecto selectivo con el tejido, en donde un agente puede ser un agonista, agonista parcial y/o antagonista, dependiendo del tejido en donde el SARM se encuentra. Por ejemplo, el compuesto SARM puede estimular el tejido muscular, por lo tanto muestra actividad anabólica, o evita la señalización a través del receptor de andrógenos en la próstata, inhibiendo así la actividad anti-androgénica. En una realización, los SARM que son útiles en los métodos de esta invención son agonistas. En otra realización, los SARM son antagonistas RA, y son, por lo tanto, útiles en la unión a e inactivación del RA. Los ensayos para determinar si los compuestos de la presente invención son agonistas o antagonistas RA se conocen bien por un experto en la técnica. Por ejemplo, la actividad agonística RA puede determinarse monitorizando la capacidad de los compuestos SARM para mantener y/o estimular el crecimiento del tejido que contiene RA tal como próstata y vesículas seminales, como se mide por peso. La actividad antagonística

RA puede determinarse monitorizando la capacidad de los compuestos SARM para inhibir el crecimiento de tejido que contiene RA.

En otra realización, los compuestos SARM de la presente invención pueden clasificarse como agonistas/antagonistas RA parciales. En una realización, los SARM son agonistas RA en tejidos particulares, promoviendo la transcripción de genes responsables de RA (por ejemplo, efecto anabólico del músculo), y al mismo tiempo, en otros tejidos, estos compuestos sirven como inhibidores competitivos de la unión de testosterona/DHT al RA, evitando la unión de andrógenos nativos, siendo así anti-androgénicos.

Los compuestos SARM para usar en los métodos de la presente invención enlazan o bien reversible o irreversiblemente al receptor de andrógenos. En una realización, los compuestos SARM enlazan de forma reversible al receptor de andrógenos. En otra realización, los compuestos SARM enlazan de forma irreversible al receptor de andrógenos. Los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo funcional (marca de afinidad) que permite la alquilación del receptor de andrógenos (es decir, formación de enlace covalente). Así, en este caso, los compuestos enlazan de forma irreversible al receptor y, por consiguiente, no pueden desplazarse por un esteroide, tal como los ligandos endógenos DHT y testosterona.

En una realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar un compuesto SARM como el único ingrediente activo. Sin embargo, se abarcan también en el alcance de la presente invención métodos de tratamiento, que comprenden administrar los compuestos SARM en combinación con uno o más agentes terapéuticos, como se describe en esta memoria. Estos agentes pueden comprender, en algunas realizaciones, análogos de LHRH, antiandrógenos reversibles, antiestrógenos, moduladores selectivos de receptor de estrógenos (SERM), fármacos anticancerígenos, inhibidores de 5-alfa-reductasa, inhibidores de aromatasa, progestinas, otros moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM), testosterona, esteroides anabólicos, hormonas de crecimiento o agentes que actúan a través de otros receptores de hormona nuclear, o cualquier combinación de los mismos.

Así, en una realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones que comprenden un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos, en combinación con un análogo LHRH. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones que comprenden un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos, en combinación con un antiandrógeno reversible. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones que comprenden un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos, en combinación con un antiestrógeno. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones que comprenden un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos, en combinación con un SERM. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones que comprenden un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos, en combinación con un fármaco anticancerígeno. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones que comprenden un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos, en combinación con un inhibidor de 5-alfa-reductasa. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones que comprenden un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos, en combinación con un inhibidor de aromatasa. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones que comprenden un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos, en combinación con una progestina. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones que comprenden un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos, en combinación con otro SARM. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones que comprenden un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos, en combinación con testosterona. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones que comprenden un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos, en combinación con un esteroide anabólico. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones que comprenden un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos, en combinación con una hormona de crecimiento. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones que comprenden un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógeno, en combinación con un agente que actúa a través de otros receptores de hormona nuclear.

Actividad de compuestos moduladores selectivos de andrógenos

Riñón, enfermedad y procesos relacionados

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que sufre, o está predispuesto a una enfermedad o trastorno renal, que comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos (SARM) y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, profármaco, polimorfo, impureza, cristal o cualquier combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para evitar una enfermedad o trastorno renal en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos (SARM) y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, profármaco, polimorfo, impureza, cristal o cualquier combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar, evitar, suprimir, inhibir o reducir la incidencia de síntomas asociados con una enfermedad o trastorno renal en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos (SARM) y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, profármaco, polimorfo, impureza, cristal o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, la enfermedad o trastorno renal es agudo, o en otra realización, crónico. En una realización, las indicaciones clínicas de una enfermedad o trastorno renal, en donde el tratamiento puede ser útil incluyen cilindros urinarios, IFG medido, u otros marcadores de función renal.

En una realización, los métodos de esta invención son útiles en sujetos predispuestos a enfermedades o trastornos renales. En una realización, la frase "predispuesto a una enfermedad o proceso renal" con respecto a un sujeto es sinónimo con la frase "sujeto de riesgo", e incluye un sujeto de riesgo de fallo renal agudo o crónico, o de riesgo de necesidad de terapia de sustitución renal, si se espera razonablemente que el sujeto sufra una pérdida progresiva de función renal asociada con pérdida progresiva de unidades de nefrona en funcionamiento. Si un sujeto particular es de riesgo es una determinación que puede hacerse de forma rutinaria por un experto en la técnica médica o veterinaria relevante.

Los sujetos de riesgo de fallo renal crónico, por ejemplo, o de riesgo de necesidad de terapia de sustitución renal, incluyen aunque no están limitados a los siguientes: sujetos que pueden considerarse como aquejados de fallo renal crónico, enfermedad renal terminal, nefropatía diabética crónica, nefrosclerosis hipertensa, glomerulonefritis crónica, nefritis hereditaria y/o displasia renal; sujetos que tienen una biopsia que indica hipertrofia glomerular, hipertrofia tubular, glomerulosclerosis crónica y/o esclerosis tubulointersticial crónica; sujetos que tienen un escáner de ultrasonido, IRM, TAC u otro examen no invasivo que indica fibrosis renal; sujetos que tienen un número inusual de cilindros anchos presentes en sedimento urinario; sujetos que tienen un IFG que es crónicamente menor que aproximadamente 50%, y más particularmente menor que aproximadamente 40%, 30% o 20%, del IFG esperado para el sujeto; sujetos masculinos humanos que pesan al menos aproximadamente 50 kg y que tienen un IFG que es crónicamente menor que aproximadamente 50 ml/min, o menos que aproximadamente 40 ml/min, 30 ml/min o 20 ml/min; sujetos mujeres humanas que pesan al menos aproximadamente 40 kg y que tienen un IFG que es crónicamente menor que aproximadamente 40 ml/min, o menos que aproximadamente 30 ml/min, 20 ml/min o 10 ml/min; sujetos que poseen un número de unidades nefronas funcionales que es menor que aproximadamente 50%, o menor que aproximadamente 40%, 30% o 20%, del número de unidades de nefrona funcionales poseídas por un sujeto sano aunque de otra manera similar; sujetos que tienen un único riñón; o sujetos que han recibido un trasplante de riñón.

Los métodos de la presente invención pueden utilizarse para cualquier sujeto mamífero que necesita el tratamiento indicado. Los sujetos mamíferos que pueden tratarse según los métodos de la invención incluyen, aunque no están limitados a, sujetos o pacientes humanos.

Además, sin embargo, la invención puede emplearse en el tratamiento de mamíferos domesticados que se mantienen como compañeros para humanos (por ejemplo, perros, gatos, caballos), que tienen significativo valor comercial (por ejemplo, vacas lecheras, ganado, animales para deporte), que tienen significativo valor científico (por ejemplo, especímenes cautivos o libres de especies en peligro), o que tienen valor de otra forma.

Uno de los expertos en las técnicas médica o veterinaria se entrena para reconocer sujetos con necesidad del tratamiento/métodos preventivos de esta invención. En particular, los ensayos clínicos y no clínicos, además de la experiencia acumulada, respecto a los métodos de tratamiento actualmente descritos y otros, se espera que informen al médico en decidir si un sujeto dado es de riesgo de un proceso, enfermedad o trastorno para el tratamiento mediante los métodos de esta invención, por ejemplo, en riesgo de enfermedad renal crónica, tal como enfermedad renal terminal, o en riesgo de necesitar terapia de sustitución renal, etc., y si algún tratamiento particular se ajusta mejor a las necesidades del sujeto, incluyendo el tratamiento según la presente invención.

En una realización, un sujeto mamífero puede considerarse como que es de riesgo de fallo renal crónico, o de riesgo de necesitar terapia de sustitución renal, si ese sujeto ha sido ya diagnosticado como aquejado de, o podría considerarse de estar aquejado de, un proceso que típicamente lleva a la pérdida progresiva de función renal asociada con la pérdida progresiva de unidades de nefrona en funcionamiento. Dichos procesos incluyen, aunque no están limitados a, fallo renal crónico, enfermedad renal terminal, nefropatía diabética crónica, nefrosclerosis hipertensa, glomerulonefritis crónica, nefritis hereditaria, displasia renal, y similares. Estas y otras enfermedades y procesos conocidos en la técnica, típicamente llevan a una pérdida progresiva de nefronas en funcionamiento y al comienzo de fallo renal crónico.

Frecuentemente, un experto en las técnicas médica o veterinaria puede basar un pronóstico, diagnóstico o decisión de tratamiento sobre un examen de una muestra de biopsia renal. Dichas biopsias proporcionan una abundancia de información útil en el diagnóstico de trastornos del riñón aunque, debido a la invasividad del procedimiento, y el trauma adicional a un riñón presumiblemente enfermo, puede no ser apropiado para todos los sujetos. No obstante, los sujetos de riesgo de fallo renal crónico, o de riesgo de necesitar una terapia de sustitución renal, pueden

reconocerse por indicaciones histológicas de biopsias renales que incluyen, aunque no están limitadas a, hipertrofia glomerular, hipertrofia tubular, glomerulosclerosis, esclerosis tubulointersticial y similares.

Técnicas menos invasivas para evaluar la morfología del riñón incluyen escáneres IRM, TAC y de ultrasonido. También están disponibles técnicas de barrido que emplean agentes de contraste o de formación de imágenes (por ejemplo, tintes radiactivos), aunque, debería notarse, algunos de estos son particularmente tóxicos para los tejidos y estructuras renales y, por lo tanto, su uso puede ser desacertado en sujetos de riesgo de fallo renal crónico. Dichas técnicas de barrido no invasivo pueden emplearse para detectar procesos, tal como fibrosis o esclerosis renal, necrosis renal focal, quistes renales e hipertrofia macroscópica renal que clasificará a un sujeto de riesgo de fallo renal crónico, o de riesgo de necesidad de terapia de sustitución renal.

El pronóstico, diagnóstico y/o decisiones de tratamiento pueden basarse, en algunas realizaciones, sobre indicaciones clínicas de función renal. Una de dichas indicaciones es la presencia en el sedimento urinario de un número inusual de cilindros "anchos" o "de fallo renal", que es indicativo de hipertrofia tubular y sugiere la hipertrofia renal compensatoria que tipifica el fallo renal crónico. Otra indicación de función renal es el índice de flujo glomerular (IFG), que puede medirse directamente cuantificando el índice de aclaramiento de marcadores particulares, o que puede deducirse a partir de medidas indirectas.

Es importante anotar que los métodos de tratamiento de la presente invención necesitan no estar restringidos a sujetos que presentan alguna medida particular de IFG, u otro marcador particular de función renal.

En una realización, sujetos con enfermedad renal, en particular sujetos masculinos con enfermedad renal terminal (ERT) sufren de hipogonadismo, con alguno que tiene malnutrición proteínico-energética (PEM), concomitante, de moderada a severa, que lleva a mayores dosis necesarias de EPO, menores valores de QOL y mayor mortalidad. Muchos tienen otros síntomas asociados con hipogonadismo, que incluyen fatiga, falta de apetito, debilidad muscular, etc. En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento de esta invención son útiles en el tratamiento de síntomas asociados con hipogonadismo, provocados en el sujeto por la enfermedad o trastorno renal.

En una realización, el sujeto para el que se ve el tratamiento por medio de métodos de esta invención es uno con nefropatía diabética. La nefropatía diabética es una complicación de diabetes que se desarrolla pronto, típicamente antes que se haga el diagnóstico clínico de diabetes. La evidencia clínica más temprana de nefropatía es la aparición de niveles bajos aunque anormales (>30 mg/día o 20 μ g/min) de albúmina en la orina (microalbuminuria), seguido por albuminuria (>300 mg/24 h o 200 μ g/min) que se desarrolla durante un periodo de 10-15 años. En pacientes con diabetes tipo 1, la hipertensión diabética se manifiesta típicamente en etapas tempranas, en el momento que los pacientes desarrollan microalbuminuria. Una vez que se da la nefropatía manifiesta, el índice de filtración glomerular (IFG) cae con el tiempo, que puede ser varios años, dando por resultado Enfermedad Renal Terminal (ERT) en individuos diabéticos.

En una realización, los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren a preventivo además de tratamiento remisivo del trastorno. En una realización, los términos "reducir", "suprimir" o "inhibir" se refieren a disminuir, retrasar o reducir, y puede referirse a síntomas, marcadores, asociados con la enfermedad o trastorno, además de la causa subyacente de la enfermedad o trastorno.

En una realización, el término "administrar" se refiere a poner en contacto a un sujeto con un compuesto SARM de la presente invención, que puede conseguirse *in vitro*, es decir, en un tubo de ensayo, o *in vivo*, es decir, en células o tejidos de organismos vivos, por ejemplo, seres humanos, o ex-vivo, en términos de implantación de células que se han tratado, antes de su implantación. En una realización, la presente invención abarca administrar los compuestos de la presente invención a un sujeto, a través de cualquier ruta, como se apreciará por un experto en la técnica.

En una realización de esta invención, los métodos de tratamiento para prevenir, mejorar, inhibir, tratar o retrasar enfermedades o trastornos renales pueden comprender la administración de otros compuestos además de un SARM. En una realización, el compuesto adicional puede relacionarse con otros factores causantes en el desarrollo, o en otra realización, la predisposición a una enfermedad o trastorno renal. Por ejemplo, en una realización, el tratamiento de diabéticos en riesgo de, o en una realización, que sufren una enfermedad o trastorno renal, o un precursor a ello, pueden tratarse con una cantidad efectiva de un fármaco para diabetes riñón o "disgregante", tal como Troglitazona, Rosiglitazona y Pioglitazona, además del tratamiento con SARM.

En otra realización, otros agentes anti-diabéticos pueden administrarse en combinación con un SARM. Dichos agentes anti-diabéticos pueden incluir biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas (que incluyen secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina), meglitinidas (por ejemplo, rapaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance®), tiazolidinedionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), PPAR-alfa-agonistas, PPAR-gamma-agonistas, agonistas duales PPAR-alfa/gamma, inhibidores de SGLT2, inhibidores de glucógeno-fosforilasa, inhibidores de proteína de unión a ácido graso (aP2) tales como las descritas en la Serie de EE.UU. núm. 09/519.079 presentada el 6 de Marzo de 2000, péptido-1 tipo glucagón (GLP-1), e inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV (DPP4) tales como los descritos en el documento WO 0168603.

La terapia combinada puede co-administrarse en una única composición a un sujeto, en una realización, o en otra realización, los compuestos pueden administrarse de forma separada, con tiempo, ruta, composición, etc., variándose para la administración de cada compuesto respectivo, por cualquiera de los métodos de tratamiento de esta invención.

- 5 Los demás agentes terapéuticos pueden incluir, por ejemplo, uno o más inhibidores de actividad de transportador biliar ileal ("inhibidores de IBAT"), inhibidores de actividad de proteína de transferencia de colesterol esterificado ("inhibidores de CETP"), fibratos, digoxina, bloqueantes del canal de calcio, antagonistas de endotelina, inhibidores de proteína de transferencia de triglicérido microsomal, antagonistas de absorción de colesterol, fitosteroles, secuestrantes de ácido biliar, vasodilatadores, bloqueantes adrenérgicos, estimulantes adrenérgicos y/o inhibidores de actividad HMG-CoA-reductasa. Dichos otros agentes terapéuticos pueden comprender además, por ejemplo, uno o más anti-inflamatorios convencionales, tal como esteroides, inhibidores de ciclooxigenasa-2, fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad ("FARME"), agentes inmunosupresores, fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE"), inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de LTB4 e inhibidores de LTA4 hidrolasa.

- 15 En una realización, la eritropoyetina se administra con los SARM por los métodos de esta invención, que, en una realización, es útil en el tratamiento de sujetos con, o predispuestos a una enfermedad o trastorno renal.

- En una realización, la eritropoyetina usada según los métodos de esta invención se obtiene por fuentes naturales (por ejemplo, eritropoyetina urinaria; Véase la Patente de EE.UU. 3.865.801), o es una proteína producida de forma recombinante y análogos de la misma, por ejemplo, como se describe en las Patentes de EE.UU. núms. 5.441.868, 5.547.933, 5.618.698 y 5.621.080 además de análogos de eritropoyetina humana con glucosilación aumentada y/o cambios en la secuencia de aminoácidos como los descritos en la Publicación de Patente Europea núm. EP 668351 y los análogos hiperglucosilados que tienen 1-14 grupos de ácido siálico y cambios en la secuencia de aminoácidos descritos en la Publicación PCT núm. WO 91/05867.

- Los polipéptidos tipo eritropoyetina se abarcan también por la presente invención, incluyendo, por ejemplo, darbepoyetina (de Amgen; también conocida como Aranesp y nueva proteína estimulante de eritropoyesis (NESP)). La administración de darbepoyetina para usar en la presente invención incluye administración subcutánea o intravenosa a aproximadamente 0,5 microgramos/kg una vez a la semana.

- La concentración en suero de eritropoyetina está normalmente en el intervalo de 5-50 mU/ml, sin embargo, en pacientes que sufren de fallo renal crónico u otros trastornos que implican anemia, la eritropoyetina es mucho menor, y el tratamiento comprende intentos de elevar y mantener la concentración en sangre a aproximadamente 1-100 mU/ml, en una realización. Esta concentración en plasma puede alcanzarse a través de la administración de una a varias dosis al día.

La hipertensión es otro factor comórbido para la enfermedad renal. En algunas realizaciones, el tratamiento de enfermedad renal puede comprender tratamiento concomitante con un SARM y un agente que trata la hipertensión.

- Ejemplos de agentes anti-hipertensores adecuados para usar en combinación con los SARM incluyen bloqueantes beta-adrenérgicos, bloqueantes del canal de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricinafeno, clortalidona, furosemina, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartano, irbesartano, valsartano), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentano, atrsentano y compuestos descritos en las Patentes de EE.UU. núms. 5.612.359 y 6.043.265), antagonistas Duales ET/All (por ejemplo, compuestos descritos en el documento WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilato y gemopatrilato) y nitratos.

- 45 Otros factores de composición son hipercolesterolemia, arterosclerosis, trombosis y otros, como se apreciará por el técnico experto. En una realización, los métodos de esta invención comprenden administración de al menos un SARM en combinación con agentes que dirigen estos factores, también, solos o en combinación con otros agentes como se describen en esta memoria.

- Ejemplos de agentes anti-plaqueta adecuados para usar en combinación con un SARM incluyen bloqueantes GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofiban), antagonistas de P2Y12 (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina, CS-747), antagonistas del receptor de tromboxano (por ejemplo, ifetrobano), aspirina, e inhibidores de PDE-III (por ejemplo, dipiridamol) con o sin aspirina. Ejemplos de glucósidos cardíacos adecuados para usar en combinación con un SARM incluyen digitalis y ouabaina. Ejemplos de agentes disminuidores de colesterol/lípido adecuados para usar en combinación con un SARM incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina o nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina o atavastatina o visastatina)), inhibidores de escualeno sintetasa, fibratos, secuestrantes de ácido biliar, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, inhibidores de

lipooxigenasa, inhibidores de absorción de colesterol e inhibidores de proteína de transferencia de colesterol esterificado (por ejemplo, CP-529414).

- 5 Los modelos animales pueden usarse para evaluar regímenes para los métodos de tratamiento propuestos en la presente invención. Por ejemplo, las ratas que se han sometido a reducción de masa renal (RMR) por nefrectomía pueden evaluarse para el grado de glomerulosclerosis, expansión y proliferación mesangial y cambios tubulo-intersticiales, como una función del régimen del tratamiento, en términos del compuesto, dosis o combinaciones usadas.

Debilitamiento o caquexia y tratamiento de SARM

- 10 En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar, prevenir, inhibir, reducir o suprimir, o mejorar los síntomas asociados con caquexia o pérdida involuntaria de peso en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos (SARM) y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, profármaco, polimorfo, impureza, cristal o cualquier combinación de los mismos.

- 15 En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar, prevenir, inhibir, reducir o suprimir el debilitamiento muscular en un sujeto que sufre una enfermedad o trastorno renal, que comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos (SARM) y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, profármaco, polimorfo, impureza, cristal o cualquier combinación de los mismos.

- 20 En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar, prevenir, inhibir, reducir o suprimir el catabolismo de proteína en un sujeto que sufre una enfermedad o trastorno renal, que comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos (SARM) y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, profármaco, polimorfo, impureza, cristal o cualquier combinación de los mismos.

- 25 Como se contempla en esta memoria, los compuestos SARM de la presente invención como útiles en tratar, prevenir, suprimir, inhibir o reducir la incidencia del debilitamiento muscular, asociado con los procesos para el tratamiento como se describe en esta memoria.

- 30 Una ruta de señalización del receptor de andrógenos (RA) intacta es crucial, *entre otros*, para el desarrollo apropiado de músculos esqueléticos. Además, una ruta de señalización de RA intacta aumenta la masa muscular magra, la fortaleza muscular y la síntesis de proteína muscular, cuyo aumento es útil en el tratamiento de síntomas asociados con los procesos, enfermedades o trastornos descritos en esta memoria, sujetos a los métodos de esta invención.

- 35 Un proceso o trastorno debilitante se define en esta memoria como un proceso o trastorno que se caracteriza, al menos en parte, por una pérdida anormal, progresiva, de masa corporal, orgánica o tisular. Un proceso debilitante puede ocurrir como resultado de una patología tal como, por ejemplo, cáncer, o puede deberse a un estado fisiológico o metabólico, tal como desacondicionamiento por desuso que puede darse, por ejemplo, debido a reposo en cama prolongado o cuando una extremidad se inmoviliza, tal como en una escayola, o con el caso de múltiples heridas, que incluye, por ejemplo, amputación, como se da en diabéticos, y otros procesos, como se apreciará por un experto en la técnica. Un proceso debilitante puede también estar asociado con la edad. La pérdida de masa corporal que se da durante un proceso de debilitamiento puede caracterizarse por una pérdida de peso corporal total, o una pérdida de peso orgánico tal como una pérdida de masa ósea o muscular debido a una disminución en proteína tisular.

- 40 En una realización, los términos "debilitamiento del músculo" o "debilitamiento muscular", se refieren a la pérdida progresiva de masa muscular y/o al debilitamiento y degeneración progresiva de músculos, incluyendo los músculos esqueléticos o voluntarios que controlan el movimiento, músculos cardíacos que controlan el corazón, y músculos lisos. En una realización, el proceso o trastorno de debilitamiento muscular es un proceso o trastorno de debilitamiento muscular crónico. "Debilitamiento muscular crónico" se define en esta memoria como la pérdida progresiva crónica (es decir, que persiste a lo largo de un período largo de tiempo) de masa muscular y/o al debilitamiento y degeneración progresiva crónica del músculo.

- 50 La pérdida de masa muscular que se da durante el debilitamiento muscular puede caracterizarse por una ruptura o degradación de proteína muscular, por catabolismo de proteína muscular. El catabolismo de proteína se da por una tasa inusualmente alta de degradación de proteína, una tasa inusualmente baja de síntesis de proteína o una combinación de ambas. El catabolismo o agotamiento de proteína, tanto si está provocada por un alto grado de degradación de proteína o un bajo grado de síntesis de proteína, lleva a una disminución en la masa muscular y al debilitamiento muscular. El término "catabolismo" tiene su significado normalmente conocido en la técnica, específicamente una forma de quemar energía del metabolismo.

- 55 El debilitamiento muscular puede darse como resultado de una patología, enfermedad, proceso o trastorno, que incluye trastornos por tratamiento por medio de los métodos de esta invención, tal como, por ejemplo, fallo renal terminal.

La caquexia es debilidad y una pérdida de peso provocada por una enfermedad o como un efecto secundario de enfermedad. La hospitalización a largo plazo debido a enfermedad o lesión, o desuso desacondionante que se da, por ejemplo, cuando una extremidad se inmoviliza, puede llevar también a debilitamiento muscular. Los estudios han mostrado que en pacientes que sufren lesiones, enfermedades crónicas, quemaduras, trauma o cáncer, que están hospitalizadas durante largos periodos de tiempo, hay un debilitamiento muscular unilateral duradero, con una consecuente disminución en la masa corporal. La lesión del sistema nervioso, por ejemplo lesión en la médula espinal, como se describe adicionalmente en esta memoria, puede ser un factor contributivo, también. Cualquiera de estos procesos, tanto si el proceso primario o secundario visto para tratarse puede ser tratado por medio de administración de al menos un compuesto SARM, o en otra realización, una combinación de SARM, o en otra realización, SARM o SARMS en combinación con otros agentes, para mejorar, prevenir, reducir o tratar los procesos y/o síntomas de los mismos, como se describen en esta memoria, y representan realizaciones de que se va a considerar en los métodos de esta invención.

Los compuestos pueden combinarse con agentes promotores de crecimiento, tales como, aunque no limitados a, TRH, dietilestilbesterol, teofilina, encefalinas, prostaglandinas de serie E, compuestos descritos en la Patente de EE.UU. núm. 3.239.345, por ejemplo, zeranol, y compuestos descritos en la Patente de EE.UU. núm. 4.036.979, por ejemplo, sulbenox o péptidos descritos en la Patente de EE.UU. núm. 4.411.890.

En otras realizaciones, los métodos pueden efectuarse por medio de coadministración de secretagogos de hormona de crecimiento tales como GHRP-6, GHRP-1 (como se describe en la Patente de EE.UU. núm. 4.411.890 y publicaciones WO 89/07110 y WO 89/07111), GHRP-2 (como se describe en el documento WO 93/04081), NN703 (Novo Nordisk), LY444711 1 (Lilly), MK-677 (Merck), CP424391 (Pfizer) y B-HT920, o, en otras realizaciones, con factor de liberación de hormona de crecimiento y sus análogos u hormona de crecimiento y sus análogos o somatomedinas que incluyen IGF-1 e IGF-2, o con agonistas alfa-adrenérgicos, tal como clonidina o agonistas de 5-HTD serotonina, tal como sumatriptano, o agentes que inhiben la somatostatina o su liberación, tal como fisostigmina y piridostigmina. En otra realización, los métodos pueden efectuarse por medio de coadministración de hormona paratiroidea, PTH (1-34) o bisfosfonatos, tal como MK-217 (alendronato).

En otra realización, los métodos puede efectuarse por medio de coadministración de estrógeno, testosterona, un modulador selectivo de receptor de estrógenos, tal como tamoxifeno o raloxifeno, u otros moduladores del receptor de andrógenos, tal como los descritos en Edwards, J. P. et. al., Bio. Med. Chem. Let., 9, 1003-1008 (1999) y Hamann, L. G. et. al., J. Med. Chem., 42, 210-212 (1999).

En otra realización, los métodos pueden efectuarse por medio de coadministración de agonistas de receptor de progesterona ("ARP"), tal como levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona (AMP).

En otra realización, los métodos pueden efectuarse por medio de coadministración de receptores de hormona nuclear u otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente que incluyen: agentes anti-diabéticos; agentes anti-osteoporosis; agentes anti-obesidad; agentes anti-inflamatorios; agentes anti-ansiedad; anti-depresivos; agentes anti-hipertensores; agentes anti-plaquetas; agentes anti-trombóticos y trombolíticos; glucósidos cardiacos; agentes que disminuyen el colesterol/lípido; antagonistas de receptor de mineralocorticoides; inhibidores de fosfodiesterasa; inhibidores de proteína tirosina quinasa; miméticos tiroideos (que incluyen agonistas de receptor tiroideo); agentes anabólicos; terapias de VIH o SIDA; terapias útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos; terapias útiles en el tratamiento de trastornos del sueño; agentes anti-proliferativos o agentes anti-tumorales o cualquier combinación de los mismos.

Ejemplos de antagonistas del receptor de mineralocorticoides adecuados para usar en combinación con un SARM, según los métodos de esta invención incluyen espironolactona y eplerinona.

Ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) adecuados para usar en combinación con un SARM, según los métodos de esta invención incluyen inhibidores de PDE-3 tales como cilostazol, e inhibidores de fosfodiesterasa-5 (inhibidores de PDE-5) tal como sildenafil.

Ejemplos de miméticos tiroideos adecuados para usar en combinación con un SARM, según los métodos de esta invención incluyen tirotopina, politiroides KB-130015 y dronedarona.

Ejemplos de agentes anabólicos adecuados para usar en combinación con un SARM, según los métodos de esta invención incluyen testosterona, dietilestilbesterol TRH, estrógenos, β -agonistas, teofilina, esteroides anabólicos, deshidroepiandrosterona, encefalinas, prostaglandinas de la serie E, ácido retinoico y compuestos como los descritos en la Patente de EE.UU. núm. 3.239.345, por ejemplo, Zeranol®; Patente de EE.UU. núm. 4.036.979, por ejemplo, Sulbenox® o péptidos como los descritos en la Patente de EE.UU. núm. 4.411.890.

En algunas realizaciones, los métodos de esta invención pueden comprender además la administración de suplementos nutricionales al sujeto, tal como los descritos en la Patente de EE.UU. núm. 5.179.080, que, en otras realizaciones están en combinación con proteína de suero de leche o caseína, aminoácidos (tales como leucina, aminoácidos ramificados e hidroximetilbutirato), triglicéridos, vitaminas (por ejemplo, A, B6, B12, folato, C, D y E), minerales (por ejemplo, selenio, magnesio, zinc, cromo, calcio y potasio), camitina, ácido lipoico, creatinina, B-hidroxi-B-metilbutirato (Juven) y coenzima Q.

En algunas realizaciones, los métodos de esta invención pueden comprender además la administración de agentes antirresortivos, terapias de sustitución hormonal, análogos de vitamina D, calcio elemental y suplementos de calcio, inhibidores de cathepsina K, inhibidores de MMP, antagonistas del receptor de vitronectina, antagonistas Src SH2, inhibidores de H⁺-ATPasa-vacuolar, ipriflavona, fluoruro, Tibolona, prostanoides, inhibidores de 17-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa e inhibidores de Src quinasa.

Lesión del Sistema nervioso:

Las lesiones o daño del Sistema Nervioso Central (SNC) se asocian, en algunas realizaciones, con trastornos de debilitamiento muscular. Las lesiones o daño del SNC pueden provocarse, por ejemplo, por enfermedades, trauma o compuestos químicos. Son ejemplos lesión o daño del nervio central, lesión o daño del nervio periférico y lesión o daño de la médula espinal.

Estudios que implican pacientes con lesiones de médula espinal (LME) han mostrados que los neurotransmisores centrales pueden alterarse después de LME provocando disfunción del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, cuya interrupción lleva a una disminución significativa en los niveles de testosterona y otras hormonas. LME y otra enfermedad o trauma agudo incluye característicamente catabolismo elevado en conjunto con la actividad anabólica disminuida dando por resultado un proceso que es propenso a la pérdida de tejido corporal magro, que se acompaña a menudo por utilización de nutrientes alterada. Los efectos de la pérdida de masa corporal magra incluyen el desarrollo de heridas y mecanismos de curación mermados, que componen adicionalmente el problema. Por una nutrición pobre y proteína combinada con inmovilización, los pacientes con lesión de médula espinal tienen un alto riesgo de úlceras por presión.

En una realización, esta invención proporciona un método para tratar a un sujeto que sufre de una lesión de la médula espinal, que comprende administrar SARM y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, impureza, profármaco, polimorfo, cristal o cualquier combinación de los mismos al sujeto.

En una realización, los métodos para tratar a un sujeto con una lesión de médula espinal abarcan tratar cualquier proceso secundario en el sujeto, que surja debido a que el sujeto tiene una lesión de médula espinal, algunos de los cuales se describen en esta memoria, por ejemplo, llagas, hipogonadismo, caquexia, etc.

En una realización, una amplia variedad de lesiones del SNC pueden tratarse por los métodos de la presente invención. La lesión de SNC puede referirse, en una realización, a una rotura de la membrana de una célula nerviosa, o, en otra realización, a la incapacidad del nervio para producir y propagar impulsos nerviosos, o en otra realización, a la muerte de la célula. Una lesión incluye daño que afecta directa o indirectamente al funcionamiento normal del SNC. La lesión puede ser una deficiencia estructural, física o mecánica y puede estar provocada por impacto físico, como en el caso de rotura, compresión o estiramiento de las fibras nerviosas. De forma alternativa, la membrana celular puede destruirse o degradarse por una enfermedad, un desequilibrio químico, o una disfunción fisiológica tal como anoxia (por ejemplo, ictus), aneurisma o reperfusión. Una lesión del SNC incluye, por ejemplo y sin limitación, daño de células del ganglio de la retina, una lesión cerebral traumática, una lesión relacionada con ictus, una lesión relacionada con aneurisma cerebral, una lesión de la médula espinal, que incluye monoplejía, diplejía, paraplejía, hemiplejía y cuádruplejía, un trastorno neuroproliferativo, o síndrome del dolor neuropático.

Con lesión de la médula espinal de un mamífero, las conexiones entre nervios en la médula espinal se rompen. Dichas lesiones bloquean el flujo de impulsos nerviosos por los tractos nerviosos afectados por la lesión, con deficiencia resultante tanto de función sensora como motora. Las lesiones en la médula espinal pueden surgir por compresión u otra contusión de la médula espinal, o una rotura o corte de la médula espinal. Un corte de la médula espinal, también denominado en esta memoria como una "transección," puede ser un corte completo o, puede ser un corte incompleto de la médula espinal.

Los métodos de la presente invención pueden usarse para tratar las lesiones tanto agudas como crónicas del SNC, que incluyen aunque no están limitadas a lesiones agudas y crónicas de la médula espinal.

En algunas realizaciones, los métodos para tratar a un sujeto que sufre de una lesión de SNC o, en otras realizaciones, lesión de médula espinal, pueden acompañarse por tratamiento del sujeto con estimulación eléctrica del sitio dañado y la administración de un nucleósido de purina o análogo del mismo, por ejemplo como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Número 20040214790A1.

En algunas realizaciones, el uso combinado de un SARM con un tratamiento de enfermedad de Alzheimer u otros trastornos cognitivos puede desearse, y puede comprender donepezilo, tacrina, revastigmina, 5HT6, inhibidores de gamma secretasa, inhibidores de beta secretasa, bloqueantes del canal SK, bloqueantes de Maxi-K y bloqueantes de KCNQ, análogos de melatonina, antagonistas de receptor de melatonina, agonistas de ML1B o antagonistas del receptor GABA/NMDA.

Curación de quemaduras y heridas

En una realización, la invención proporciona un método para tratar a un sujeto que sufre de una herida, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de, o mejorar o apresurar la curación de una herida en un sujeto, comprendiendo el método la etapa de administrar un SARM a dicho sujeto.

- 5 En una realización, la invención proporciona un método para tratar a un sujeto que sufre de una quemadura, o reducir la incidencia de, o mitigar la gravedad de, o mejorar o apresurar la curación de una quemadura en un sujeto, comprendiendo el método la etapa de administrar un SARM a dicho sujeto.

10 Las heridas y/o úlceras se encuentran normalmente sobresaliendo de la piel o en una superficie mucosa o como resultado de un infarto en un órgano. Una herida puede ser un resultado de un defecto del tejido blando o una lesión o de un proceso subyacente. En una realización, el término "herida" denota una lesión corporal con interrupción de la integridad normal de estructuras tisulares. El término se pretende además que abarque los términos "llaga", "lesión", "necrosis" y "úlceras". En una realización, el término "llaga" se refiere a cualquier lesión de la piel o de las membranas mucosas y el término "úlceras" se refiere a un defecto local, o excavación, de la superficie de un órgano o tejido, que se produce por desprendimiento del tejido necrótico. La lesión se refiere generalmente a cualquier defecto tisular. La necrosis se refiere a tejido muerto que resulta por infección, lesión, inflamación o infartos. Todos estos están abarcados por el término "herida", que denota cualquier herida en cualquier etapa particular en el procedimiento de curación que incluye la etapa antes de que se haya iniciado cualquier curación o incluso antes de que se haga una herida específica como una incisión quirúrgica (tratamiento profiláctico).

20 Ejemplos de heridas que pueden evitarse y/o tratarse de acuerdo con la presente invención son, por ejemplo, heridas asépticas, heridas contusas, heridas incisivas, heridas laceradas, herida no penetrantes (es decir, heridas en que no hay alteración de la piel aunque hay lesión en estructuras subyacentes), heridas abiertas, heridas penetrantes, heridas perforantes, heridas punzantes, heridas sépticas, heridas subcutáneas, etc. Ejemplos de llagas son llagas por presión, llaga ulcerosa, llaga por cromo, llagas frías, llagas por presión, etc. Ejemplos de úlceras son, por ejemplo, úlcera peptídica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlcera gotosa, úlcera diabética, úlcera isquémica hipertensora, úlcera por estasis, úlcera varicosa (úlcera venosa), úlcera sublingual, úlcera submucosa, úlcera sintomática, úlcera trófica, úlcera tropical, úlcera venérea, por ejemplo provocada por gonorrea (que incluyen uretritis, endocervicitis y proctitis). Los procesos relacionados con heridas o llagas que pueden tratarse con éxito según la invención son quemaduras, ántrax, tétanos, gangrena gaseosa, escarlatina, erisipelas, sicosis de la barba, foliculitis, impétigo contagioso o impétigo bulloso, etc. Hay a menudo un cierto solapamiento entre el uso de los términos "herida" y "úlceras" y "herida" y "llaga" y, por lo tanto, los términos se usan a menudo de forma aleatoria. Por lo tanto como se menciona anteriormente, en el contexto actual el término "heridas" abarca el término "úlceras", "lesión", "llaga" e "infarto", y los términos se usan de forma indiscriminada a menos que se indique otra cosa.

35 Las clases de heridas a tratar según la invención incluyen además i) heridas generales tales como, por ejemplo, heridas quirúrgicas, traumáticas, infecciosas, isquémicas, térmicas, químicas y bullosas; ii) heridas específicas para la cavidad oral tales como, por ejemplo, heridas posteriores a la extracción, heridas endodónticas, especialmente en conexión con tratamientos de quistes y abscesos, úlceras y lesiones de origen bacteriano, vírico o autoinmunológico, heridas mecánicas, químicas, térmicas, infecciosas y liquenoides; úlceras por herpes, estomatitis aftosa, gingivitis ulcerosa necrotizante aguda y síndrome de boca quemada son ejemplos específicos; y iii) heridas en la piel tal como, por ejemplo, neoplasma, quemaduras (por ejemplo, química, térmica), lesiones (bacteriana, vírica, autoinmunológica), mordeduras e incisiones quirúrgicas. Otra forma de clasificar heridas es como i) pérdida tisular pequeña debido a incisiones quirúrgicas, abrasiones menores y mordeduras menores, o como ii) pérdida tisular significativa. El último grupo incluye úlceras isquémicas, llagas por presión, fístulas, laceraciones, mordeduras graves, quemaduras térmicas y heridas de sitio donante (en tejidos blandos y duros) e infartos.

45 En otros aspectos de la invención, la herida a prevenir y/o tratar se selecciona del grupo que consiste en heridas asépticas, infartos, heridas contusas, heridas incisivas, heridas laceradas, heridas no penetrantes, heridas abiertas, heridas penetrantes, heridas perforantes, heridas por punción, heridas sépticas y heridas subcutáneas.

Otras heridas que son de importancia en conexión con la presente invención son heridas como úlceras isquémicas, llagas por presión, fístulas, mordeduras graves, quemaduras térmicas y heridas de sitio donante.

50 Las úlceras isquémicas y llagas por presión son heridas, que normalmente solo curan muy lentamente y especialmente en tales casos una curación mejorada y más rápida es, por supuesto, de gran importancia para el paciente. Además, los costes implicados en el tratamiento de pacientes que sufren de dichas heridas se reducen marcadamente cuando la curación se mejora y tiene lugar más rápidamente.

55 Las heridas de sitio donante son heridas que, por ejemplo, se dan en conexión con la eliminación de tejido duro desde una parte del cuerpo a otra parte del cuerpo, por ejemplo, en conexión con trasplante. Las heridas resultantes de dichas operaciones son muy dolorosas y una curación mejorada es, por lo tanto, lo más valioso.

El término "piel" se usa en un sentido muy amplio que abarca la capa epidérmica de la piel y - en esos casos donde la superficie de la piel está más o menos dañada - también la capa dérmica de la piel. Aparte del estrato córneo, la

capa epidérmica de la piel es la capa externa (epitelial) y la capa de tejido conectivo más profundo de la piel se denomina la dermis.

Como la piel es la parte más expuesta del cuerpo, es particularmente susceptible de varias clases de lesiones tales como, por ejemplo, rupturas, cortes, abrasiones, quemaduras y quemaduras por congelación o lesiones que surgen por diversas enfermedades. Además, mucha piel se destruye a menudo en accidentes. Sin embargo, debido a la importante barrera y función fisiológica de la piel, la integridad de la piel es importante para el bienestar del individuo, y cualquier brecha o ruptura representa una amenaza que debe conocerse por el cuerpo para proteger su existencia continuada.

Aparte de lesiones en la piel, las lesiones pueden estar presentes en todo tipo de tejidos (es decir, tejidos blandos y duros). Las lesiones en tejidos blandos que incluyen membranas mucosas y/o piel son especialmente relevantes en conexión con la presente invención.

La curación de una herida en la piel o en una membrana mucosa sufre una serie de etapas que da por resultado o bien la reparación o la regeneración de la piel o la membrana mucosa. En años recientes, la regeneración o reparación se han distinguido como los dos tipos de curación que pueden darse. La regeneración puede definirse como un proceso biológico por el que la arquitectura y función de tejido perdido se renueva completamente. La reparación, por otro lado, es un proceso biológico en donde la continuidad de tejido afectado se restaura mediante tejidos nuevos que no replican la estructura y función de los perdidos.

La mayoría de heridas curan a través de reparación, lo que significa que el nuevo tejido formado es estructural y químicamente distinto del tejido original (tejido de cicatriz). En la etapa temprana de la reparación del tejido, un procedimiento que está implicado casi siempre es la formación de un tejido conectivo temporal en el área de la lesión tisular. Este procedimiento comienza por la formación de una nueva matriz de colágeno extracelular por los fibroblastos. Esta nueva matriz de colágeno extracelular es entonces el soporte para un tejido conectivo durante el procedimiento final de curación. La curación final es, en la mayoría de tejidos, una formación de cicatriz que contiene tejido conectivo. En tejidos que tienen propiedades regeneradoras, tal como, por ejemplo, piel y hueso, la curación final incluye regeneración del tejido original. Este tejido regenerado tiene frecuentemente además algunas características de cicatriz, por ejemplo, un engrosamiento de una fractura ósea curada.

Bajo circunstancias normales, el cuerpo proporciona mecanismos para curar piel o mucosa lesionada para restaurar la integridad de la barrera dérmica o la mucosa. El procedimiento de reparación para rupturas o heridas incluso menores puede tomar un periodo de tiempo que se extiende de horas y días a semanas. Sin embargo, en la ulceración, la curación puede ser muy lenta y la herida puede persistir durante un periodo de tiempo extenso, es decir, meses o incluso años.

Las quemaduras están asociadas con niveles reducidos de testosterona, y el hipogonadismo está asociado con curación retrasada de heridas. En una realización, los métodos de esta invención, proporcionan tratamiento a un sujeto que sufre de una herida o una quemadura por medio de la administración de un SARM. En una realización, el SARM promueve la resolución de la quemadura o herida, o en otra realización, participa en el procedimiento de curación de una quemadura o herida, o en otra realización, trata una complicación secundaria de una quemadura o herida, por ejemplo, por medio de actividad anabólica.

En una realización, el tratamiento de quemaduras o heridas incorpora además el uso de factores de crecimiento adicionales como factor de crecimiento epidérmico (TGF), factor de crecimiento transformante- α (TGF- α), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs) que incluyen factor de crecimiento de fibroblastos ácido (α -FGF) y factor de crecimiento de fibroblastos básico (β -FGF), factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) y factores de crecimiento tipo insulina (IGF-1 y IGF-2), o cualquier combinación de los mismos, que son promotores de curación de heridas.

La curación de heridas puede medirse mediante muchos procedimientos conocidos en la técnica, que incluyen resistencia tensora de herida, contenido de hidroxiprolina o colágeno, expresión de procolágeno y re-epitelización. Como un ejemplo, un SARM como se describe en esta memoria se administra de forma oral o tópica, a una dosificación de aproximadamente 0,1-1 mg por día. La eficacia terapéutica se mide como eficacia en mejorar la curación de heridas. La curación mejorada de heridas puede medirse mediante técnicas conocidas tales como disminución de tiempo de curación, aumento de densidad de colágeno, aumento de hidroxiprolina, reducción de complicaciones, aumento de fortaleza tensora y celularidad aumentada del tejido de cicatriz.

En una realización, la invención se refiere a la prevención y tratamiento de enfermedades, trastornos y/o procesos que implican pérdida involuntaria de peso y/o hipogonadismo, que a su vez se tratan mediante la administración de un modulador selectivo de receptor de andrógenos. Se ha mostrado que los SARM poseen actividad anabólica y androgénica, que es selectiva del tejido en actividad. En enfermedades/trastornos/procesos, que se exacerban debido a, o un producto de hipogonadismo, el SARM seleccionado para el tratamiento, en una realización, tendrá actividad androgénica mejorada, en una realización, y en otra realización, las enfermedades/trastornos/procesos, que se exacerban debido a, o un producto de pérdida involuntaria de peso/catabolismo/caquexia, el SARM seleccionado para el tratamiento tendrá actividad anabólica marcada. En algunas realizaciones, las

enfermedades/trastornos/procesos que se tratan se exacerban debido a, o un producto de alteración del equilibrio hormonal normal y efectos catabólicos, y se desea un equilibrio de actividad anabólica y androgénica, que en una realización, se refleja mediante el SERM seleccionado para el uso, o combinación de los mismos.

Se va a entender que en cualquier método como se describe en esta memoria, otros agentes, algunos de los que se describen en esta memoria, o como se conocen en la técnica, que son útiles en tratar estos procesos, pueden incorporarse también.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar más completamente ciertas realizaciones de la invención. Sin embargo, no deberían considerarse de ningún modo limitantes del amplio alcance de la invención.

Sección de detalles experimentales

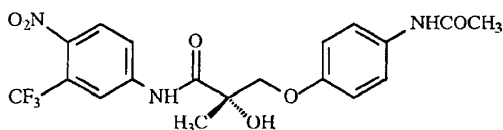
10 Ejemplo 1

Efecto de moduladores selectivos de receptor de andrógenos (SARM) en sujetos con enfermedad renal terminal

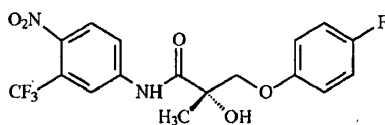
Compuestos ensayados:

Los siguientes compuestos, que son ligandos para el RA con potente afinidad de unión, muestran efectos androgénicos y anabólicos selectivos con el tejido, y biodisponibilidad oral, se evaluarán por sus efectos en la enfermedad renal terminal (ERT).

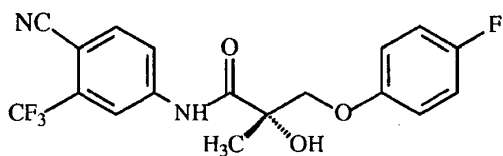
Compuesto V:



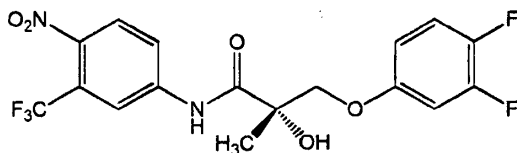
Compuesto VI:



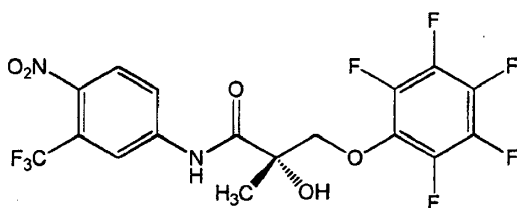
20 Compuesto X:



Compuesto XI:

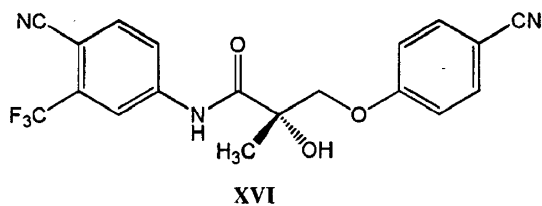


Compuesto XII:

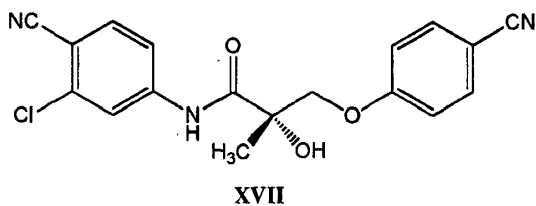


25

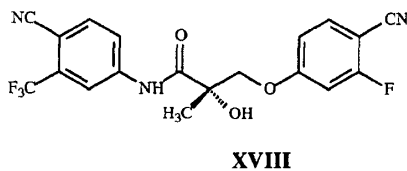
Compuesto XVI:



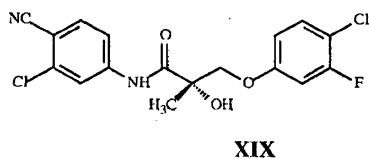
Compuesto XVII:



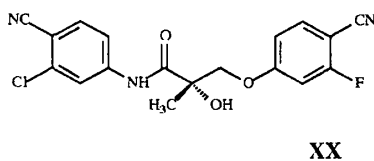
5 Compuesto XVIII:



Compuesto XIX:



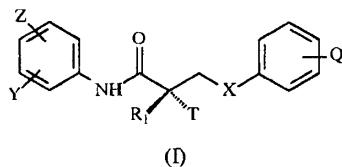
Compuesto XX:



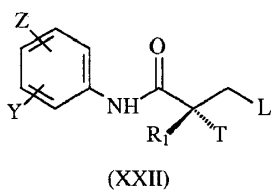
10

Los compuestos se sintetizarán y caracterizarán, como se describe por ejemplo en la Serie de Solicitud de Patente de Estados Unidos números 10/277.108, 10/270.732 y 10/371.155.

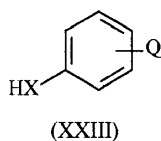
Por ejemplo, el procedimiento para preparar un compuesto SARM representado por la estructura de fórmula (I):



15 con sustituyentes como se describe en esta memoria, puede comprender la etapa de acoplar una amida de fórmula (XXII):



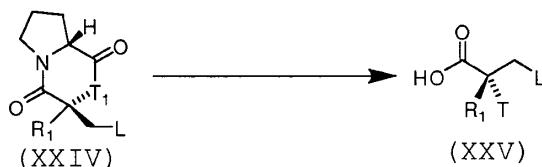
en donde Z, Y, R₁ y T son como se definen anteriormente y L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (XXIII):



en donde Q y X son como se definen anteriormente.

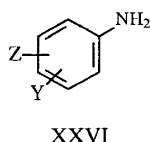
5 En una realización, la amida de fórmula XXII se prepara mediante las siguientes etapas:

a) preparar un ácido carboxílico de fórmula XXV abriendo el anillo de un compuesto cíclico de fórmula XXIV



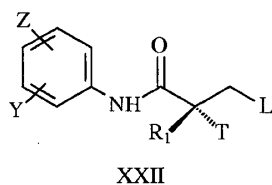
en donde L, R₁ y T son como se definen anteriormente, y T₁ es O o NH; y

b) hacer reaccionar una amina de fórmula XXVI:



10

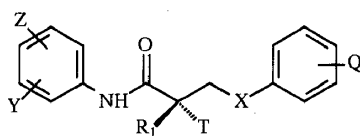
en donde Z e Y son como se definen anteriormente, con el ácido carboxílico de fórmula XXV en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir la amida de fórmula XXII.



En una realización, la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de HBr.

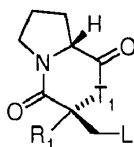
15 En una realización, por la que el compuesto XXV de la etapa (a) se hace reaccionar con un agente de acoplamiento antes de la etapa (b).

En otra realización, el procedimiento para preparar un compuesto SARM:

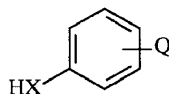


puede comprender las etapas de:

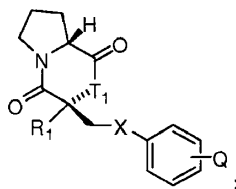
20 a) hacer reaccionar un anillo de fórmula:



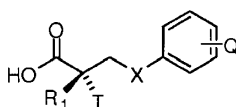
en donde L, R₁ son como se definen anteriormente, y T₁ es O o NH con un compuesto de:



para producir un compuesto de fórmula:

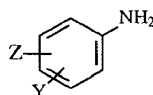


- 5 b) abrir un anillo de compuesto producido para producir un compuesto de fórmula:



en donde R₁, T, X y Q son como se definen anteriormente; y

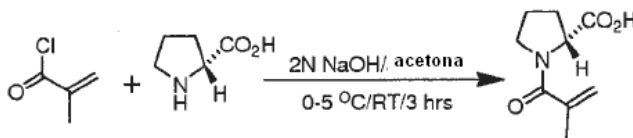
- c) acoplar el ácido carboxílico del compuesto en (b) con la amina de fórmula:



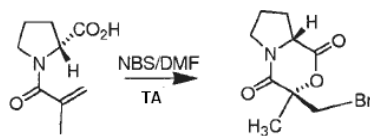
XXVI

- 10 en donde Z e Y son como se definen anteriormente, en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir el compuesto SARM deseado.

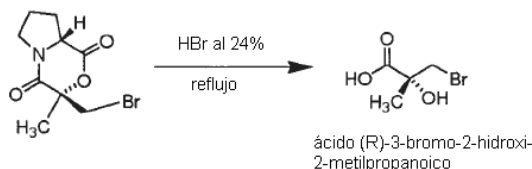
Por ejemplo, el compuesto XVI se preparó como sigue:



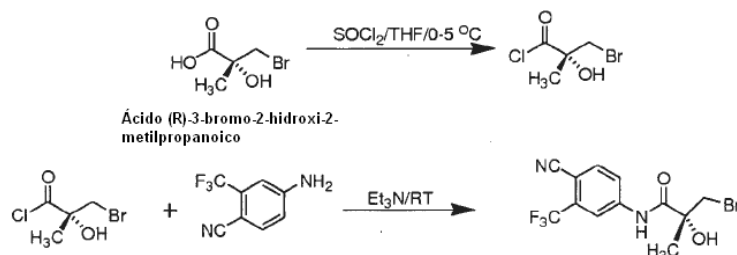
- 15 Ácido (2R)-1-metacriloilpirrolidin-2-carboxílico. Se disolvió *D*-prolina, 14,93 g, 0,13 moles) en 71 mL de NaOH 2N y se enfrió en un baño de hielo; la disolución alcalina resultante se diluyó con acetona (71 mL). Una disolución de acetona (71 mL) de cloruro de metacrililo (13,56 g, 0,13 moles) y disolución de NaOH 2N (71 mL) se añadieron de forma simultánea durante 40 min a la disolución acuosa de *D*-prolina en un baño de hielo. El pH de la mezcla se mantuvo a 10-11°C durante la adición del cloruro de metacrililo. Después de agitar (3 h, temperatura ambiente), la mezcla se evaporó al vacío a una temperatura a 35-45°C para eliminar la acetona. La disolución resultante se lavó con éter etílico y se aciduló a pH 2 con HCl concentrado. La mezcla ácida se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de Celite y se evaporaron al vacío para dar el producto en bruto como un aceite incoloro. La recristalización del aceite a partir de éter etílico y hexanos proporcionó 16,2 (68%) del compuesto deseado como cristales incoloros: pf 102-103°C (bib. [214] pf 102,5-103,5°C); el espectro RMN de este compuesto demostró la existencia de dos rotámeros del compuesto del título. ¹H RMN (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 (totalmente 2H para ambos rotámeros, vinilo CH₂), 4,48-4,44 para el primer rotámero, 4,24-4,20 (m) para el segundo rotámero (totalmente 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 RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ para el rotámero principal 173,3, 169,1, 140,9, 116,4, 58,3, 48,7, 28,9, 24,7, 19,5; para el rotámero minoritario 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); Anal. Calc. para C₉H₁₃NO₃: C 59,00, H 7,15, N 7,65. Encontrado: C 59,13, H 7,19, N 7,61.



(3R,8aR)-3-Bromometil-3-metil-tetrahidro-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina-1,4-diona. Una disolución de NBS (23,5 g, 0,132 moles) en 100 mL de DMF se añadió en gotas a una disolución agitada de la (metilacrililo)-pirrolidina (16,1 g, 88 mmoles) en 70 mL de DMF en argón a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó 3 días. El disolvente se eliminó al vacío, y se precipitó un sólido amarillo. El sólido se suspendió en agua, se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se filtró y se secó ARP dar 18,6 (81%) (menor peso cuando se seca - 34%) del compuesto del título como un sólido amarillo: pf 152-154°C (bib. [214] pf 107-109°C para el isómero S); ¹H RMN (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, CHH_a), 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 y CH), 1,56 (s, 2H, Me); ¹³C RMN (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); Anal. Calc. para C₉H₁₂BrNO₃: C 41,24, H 4,61, N 5,34. Encontrado: C 41,46, H 4,64, N 5,32.

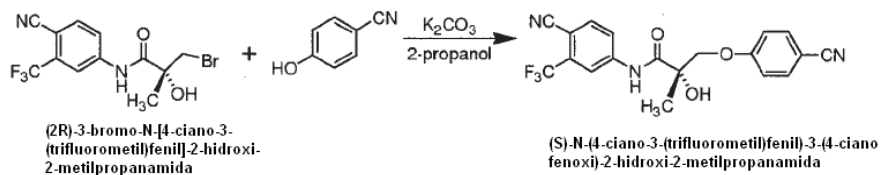


Ácido (2R)-3-bromo-2-hidroxi-2-metilpropanoico. Una mezcla de bromolactona (18,5 g, 71 mmoles) en 300 mL de HBr al 24% se calentó a reflujo durante 1 h. La disolución resultante se diluyó con salmuera (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (100 mL x 4). La disolución acuosa se aciduló con HCl concentrado a pH = 1, que, a su vez, se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 4). La disolución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de Celite, y se evaporó al vacío hasta sequedad. La recristalización a partir de tolueno proporcionó 10,2 g (86%) del compuesto deseado como cristales incoloros: pf 107-109°C (bib. [214] pf 109-113°C para el isómero S); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,63 (d, J = 10,1 Hz, 1H, CHH_a), 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); Anal. Calc. para C₄H₇BrO₃ C 26,25, H 3,86. Encontrado: C 26,28, H 3,75.



Síntesis de (2R)-3-bromo-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida. Se añadió cloruro de tionilo (46,02 g, 0,39 moles) en gotas a una disolución enfriada (menos de 4°C) de R-131 (51,13 g, 0,28 moles) en 300 mL de THF en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 3 h bajo las mismas condiciones. A esto se añadió Et₃N (39,14 g, 0,39 moles) y se agitó durante 20 min bajo las mismas condiciones. Después de 20 min, se añadieron 5-amino-2-cianobenzotrifluoruro (40,0 g, 0,21 moles), 400 mL de THF, y después la mezcla se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido que se trató con 300 mL de H₂O, se extrajo con EtOAc (2 X 400 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃ (2 X 300 mL) y salmuera (300 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para dar un sólido que se purificó a partir de cromatografía de columna usando CH₂Cl₂/EtOAc (80:20) para dar un sólido. Este sólido se recristalizó a partir de CH₂Cl₂/hexano para dar 55,8 g (73,9%) de (2R)-3-bromo-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida como un sólido amarillo claro.

¹H RMN (CDCl₃/TMS) δ 1,66 (s, 3H, CH₃), 3,11 (s, 1H, OH), 3,63 (d, J = 10,8 Hz, 1H, CH₂), 4,05 (d, J = 10,8 Hz, 1H, CH₂), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,99 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H, ArH), 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H, ArH), 9,04 (bs, 1H, NH). Masa calculada: 349,99, [M-H]⁻ 349,0. P.f.: 124-126°C.



Síntesis de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida. Una mezcla de bromoamida ((2R)-3-bromo-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida, 50 g, 0,14 moles), K_2CO_3 anhidro (59,04 g, 0,43 moles), 4-cianofenol (25,44 g, 0,21 moles) en 500 mL de 2-propanol se calentó a reflujo durante 3 h y después se concentró a presión reducida para dar un sólido. El residuo resultante se trató con 500 mL de H_2O y después se extrajo con EtOAc (2 X 300 mL). Los extractos combinados de EtOAc se lavaron con NOH al 10% (4 x 200 mL) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida para dar un aceite que se trató con 300 mL de etanol y un carbón activo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y después la mezcla caliente se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna usando CH_2Cl_2 /EtOAc (80:20) para dar un aceite que se cristalizó a partir de CH_2Cl_2 /hexano para dar 33,2 g (59,9%) de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida como un sólido incoloro (un tipo de algodón).

1H RMN ($CDCl_3$ /TMS) δ 1,63 (s, 3H, CH_3), 3,35 (s, 1H, OH), 4,07 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H, CH), 4,51 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H, CH), 6,97 - 6,99 (m, 2H, ArH), 7,57-7,60 (m, 2H, ArH), 7,81 (d, $J = 8,55$ Hz, 1H, ArH), 7,97 (dd, $J = 1,95, 8,55$ Hz, 1H, ArH), 8,12 (d, $J = 1,95$ Hz, 1H, ArH), 9,13 (bs, 1H, NH). Masa calculada: 389,10, $[M-H]^-$ 388,1. Pf: 92-94°C.

Modelo ERT:

Los modelos de nefrectomía parcial de rata y modelo de riñón remanente de rata (MRRR) se emplean esencialmente como se describen (Vukicevic, et al. (1987) J. Bone Mineral Res. 2:533).

Ratas macho (2-3 meses de edad, que pesan aproximadamente 150-200 g) se someten a nefrectomía unilateral (o bien del riñón izquierdo o derecho). Después de aproximadamente una semana, 2/3 del riñón remanente se elimina quirúrgicamente. Inmediatamente después de la cirugía, los niveles de creatina y BUN en plasma se elevan dramáticamente debido a la pérdida de masa y función renal. Durante las siguientes semanas de esta fase de fallo "agudo", los niveles de creatinina y BUN en plasma de los animales supervivientes disminuyen un poco hacia valores normales aunque permanecen elevados. La función renal parece entonces que permanece relativamente constante o estable durante un periodo de duración variable. Después de este punto, los animales entran en un periodo de fallo renal crónico en que hay una disminución esencialmente lineal en la función renal finalizando en muerte.

Como controles quirúrgicos, ratas adicionales se someten a una operación "fingida" en que los riñones se decapsulan aunque no se elimina tejido renal.

Efecto del tratamiento en ERT

Las ratas nefrectomizadas y operadas de forma fingida se mantienen durante aproximadamente 5-6 meses después de la cirugía, un punto en el que los animales han entrado en fallo renal crónico. Las ratas se dividen entonces en grupos que incluyen los controles, que no reciben tratamiento o placebo, los que reciben los compuestos y los que reciben los compuestos respectivos y eritropoyetina.

Todos los fármacos se dan a los animales como disoluciones recién preparadas en polietilenglicol 300 (PEG 300). Los compuestos de reparten en bombas osmóticas, que se implantan subduralmente en los animales. Después de 14 días de tratamiento, las ratas se pesan, se anestesian y se sacrifican. Las bombas osmóticas se eliminan también de los animales para chequear la correcta operación de bombeo.

La mortalidad se evalúa, además de los niveles de creatinina y/o urea en suero, con efectos terapéuticos que correlacionan con la reducción de mortalidad y/o niveles en suero, en comparación con los controles.

El tejido renal se procesa para observación histológica, para determinar los efectos de la histología glomerular del tratamiento. En particular, se evalúan la incidencia o reducción de los mismos de esclerosis glomerular y colapso de las asas, esclerosis difusa y microaneurismas.

Otro modelo para el fallo renal crónico es usar ratas sometidas a nefrectomías parciales, y dejarse recuperar durante aproximadamente dos semanas después de la cirugía antes de la iniciación de la terapia. En este punto, los animales supervivientes están pasando la fase de fallo renal agudo y no han entrado aún en fallo renal crónico.

Las ratas se dividen de forma similar en grupos y se tratan como se describe anteriormente. Los niveles de creatinina en suero y orina se evalúan de forma similar, como son muestras tisulares para la evaluación de la conservación o mantenimiento de glomérulos, y estructuras tubulares proximales/distales.

Ejemplo 2

Tratamiento en sujetos con ulceraciones o quemaduras en la piel con SARM

Para determinar si los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de heridas y/o quemaduras de la piel, compuestos representativos, como los del Ejemplo 1 se preparan como una formulación tópica, y en otra realización, una formulación intravenosa. Los pacientes que presentan úlceras o quemaduras cutáneas se evalúan.

En sujetos con heridas, las heridas pueden desbridarse y el SARM aplicarse tópicamente, o puede administrarse terapia estándar que incluye antisépticos y compuestos quimioterapéuticos al sitio de la herida, y el SARM se proporciona de forma oral o intravenosa.

En sujetos con úlceras o quemaduras cutáneas, los SARM pueden aplicarse de forma tópica o intravenosa, como se describe, solos o en combinación con otras terapias conocidas, tales como antibióticos, factores de crecimiento, etc.

El tratamiento con SARM puede repetirse en el tiempo, y la evaluación del grosor del sitio de la herida o quemadura se evalúa, el dolor se evalúa.

Otros parámetros evaluados pueden incluir la determinación del porcentaje de pérdida de peso corporal, y la pérdida de masa muscular. Otro grupo de sujetos puede comprender a los que se dan dietas altas en calorías, altas en proteínas, que pueden incluir suplementos de vitaminas y minerales.

Los modelos animales estándar de quemaduras y/o heridas pueden también evaluarse en este contexto. Por ejemplo, se evalúan ratas Sprague-Dawley dando una quemadura de contacto estándar (20% de TBSA). En el día 3, las heridas se escinden e infectan con *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* a $5,0 \times 10^5$ cfu/ml. Los animales se dividen entonces en grupos de tratamiento, y se tratan como se describe.

Ejemplo 3

Tratamiento de sujetos con lesiones de médula espinal con SARM

Los modelos animales de lesiones de médula espinal se evalúan como sigue: conejillos de indias hembra totalmente adultos (aproximadamente 400 gramos (g)) (Cepa Hartley) se anestesian con quetamina/xilizina por métodos convencionales (Borgens et al. (2002) J. Exp. Biol. 205, 1-12) antes de la cirugía, se mantienen calientes con lámparas de calor después de la cirugía, y se mantienen de forma individual en corrales y se alimentan ad libitum. Los animales se eutanizaron al final del estudio, antes de la recogida de médulas espinales para el estudio anatómico mediante una sobredosis de la anestesia (véase Borgens et al. (2002) J. Exp. Biol. 205, 1-12).

Un procedimiento de laminectomía que expone el aspecto dorsal de la médula espinal se realizó en todos los animales entre T9 y T11. Se realizó una hemisección lateral derecha, y se confirmó que estaba "completa" (sin dejar parénquima disponible) pasando una pinza afilada a través del tejido cortado. Esta operación corta todo el lado derecho de la médula desde la línea central al borde más derecho de la médula espinal que forma un segmento rostral y caudal. El lado izquierdo entero de la médula espinal se deja intacto. Inmediatamente después de la transección, un dispositivo marcador hecho de acero inoxidable quirúrgico se inserta en la lesión, como se describe anteriormente en Borgens et al. (1986) J. Comp. Neurol. 250, 168-180 y Borgens y Bohnert (1997) Exp. Neurol. 145, 376-389, que se deja *in situ* durante la duración del estudio, y se elimina antes del procesamiento histológico. Este procedimiento deja un agujero en el tejido, que marca exactamente el plano exacto de transacción incluso en lesiones crónicas de muchos meses.

Además, los sujetos con lesión de médula espinal (LME) pueden tratarse de forma experimental con SARM. Los estudios en humanos han mostrado que los neurotransmisores pueden alterarse después de LME y provocar así una disfunción de eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, llevando a una disminución en niveles de testosterona y otras hormonas.

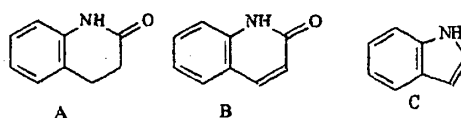
Además, el efecto de LME u otra enfermedad o trauma agudo incluye característicamente catabolismo elevado en conjunto con la actividad anabólica disminuida dando por resultado un proceso que es propenso a perder tejido corporal magro. Mientras el procedimiento catabólico queda ininterrumpido, la utilización de nutriente alterada continuará. Los efectos de la pérdida de masa corporal magra incluyen el desarrollo de heridas y mecanismos de curación mermados. Por una nutrición y proteína pobre combinada con inmovilización, los pacientes con lesión de médula espinal tienen un alto riesgo de úlceras por presión.

Como se describe en el Ejemplo 2, los SARM son útiles en el tratamiento de heridas, mejorando de la masa muscular, y disminuyendo la caquexia, así el tratamiento de SARM en sujetos con LME se evaluará y su efecto en estos procesos se evalúa.

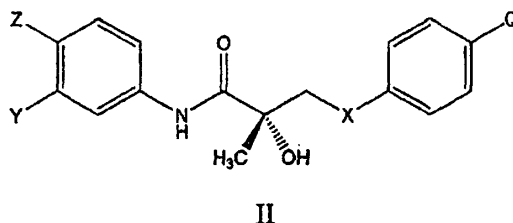
Se apreciará por un experto en la técnica que la presente invención no está limitada por lo que se ha mostrado particularmente y se ha descrito anteriormente. Más bien, el alcance de la invención se define por las reivindicaciones que siguen:

I

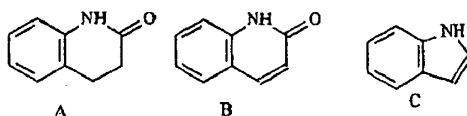
10 Q es alquilo, halógeno, CF_3 , CN , C(R)_3 , Sn(R)_3 , N(R)_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOOR , OCONHR , CONHR , NHCSCH_3 , NHCSCH_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OR , COR , OCOR , OSO_2R , SO_2R , SR ; o Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema anular condensado representado por la estructura A, B o C:



3. Un compuesto SARM para usar según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho compuesto SARM se representa por la estructura de fórmula II:



Q junto con el anillo de benceno al que está unido es un sistema anular condensado representado por la estructura A, B o C:



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

4. Un compuesto SARM para usar según la reivindicación 3, en donde Y es CF_3 .

5. Un compuesto SARM para usar según la reivindicación 3, en donde Z es NO_2 .

6. Un compuesto SARM para usar según la reivindicación 3, en donde Z es CN.

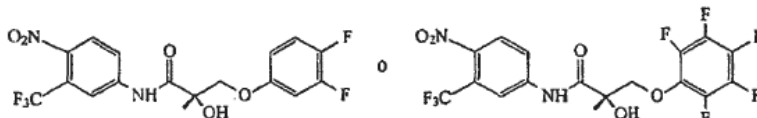
7. Un compuesto SARM para usar según la reivindicación 3, en donde Q es halógeno.

10 8. Un compuesto SARM para usar según la reivindicación 3, en donde Z es CN, Y es CF_3 y Q es F.

9. Un compuesto SARM para usar según la reivindicación 3, en donde Z es CN, Y es CF_3 y Q es CN.

10. Un compuesto SARM para usar según la reivindicación 3, en donde Z es CN, Y es Cl y Q es CN.

11. Un compuesto modulador selectivo de receptor de andrógenos (SARM) representado por la estructura de:



15 para usar en el tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción de la incidencia de síntomas asociados con enfermedad renal, en donde dichos síntomas asociados con enfermedad renal son hipogonadismo en enfermedad renal.

20 12. Un compuesto SARM para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto se va a administrar como una composición farmacéutica que comprende dicho SARM y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto SARM para usar según la reivindicación 12, en donde dicho compuesto se va a administrar de forma intravenosa, intraarterial o intramuscular en forma líquida; implantar de forma subcutánea en forma de una bolita que contiene dicha composición farmacéutica; administrar de forma oral en una forma líquida o sólida; o aplicar de forma tópica en la superficie de la piel.

25 14. Un compuesto SARM para usar según la reivindicación 12, en donde dicha composición farmacéutica es una bolita, un comprimido, una cápsula, una disolución, una suspensión, una emulsión, un elixir, un gel, una crema, un supositorio o una formulación parenteral.

15. Un compuesto SARM para usar según la reivindicación 3, en donde Z es CN, Y es CF_3 y Q es Cl.

30 16. Un compuesto SARM para usar según la reivindicación 12, en donde dicho compuesto es un isómero, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, N-óxido o cualquier combinación de los mismos.