

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 764**

51 Int. Cl.:

A61K 31/655 (2006.01)
A61K 31/275 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
C07C 247/16 (2006.01)
C07C 331/08 (2006.01)
C07C 255/49 (2006.01)
C07C 233/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2003 E 10010264 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 2266577**

54 Título: **Moduladores selectivos multisustituidos del receptor de andrógeno y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

28.02.2002 US 453736 P
04.11.2002 US 423381 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2015

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.;
MILLER, DUANE D.;
HE, YALI;
STEINER, MITCHELL S.;
HWANG, DONG JIN y
CHEN, JIYUN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 528 764 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Moduladores selectivos multisustituidos del receptor de andrógeno y métodos de uso de los mismos

Declaración de interés del gobierno

5 Esta invención se hizo en su totalidad o en parte con apoyo gubernamental bajo el número de concesión R29 CA068096, adjudicada por el National Cancer Institute, National Institute of Health, y bajo el número de concesión R15 HD35329, adjudicada por el National Institute of Child Health and Human Development, National Institute of Health. El gobierno puede tener ciertos derechos en la invención.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a agentes dirigidos al receptor de andrógenos (ARTA, por sus siglas en inglés), que demuestran actividad androgénica y anabólica de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos. Los agentes definen una nueva subclase de compuestos, que son moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARMs) útiles para a) contracepción masculina; b) tratamiento de diversas afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo afecciones asociadas con la Deficiencia Androgénica en el Envejecimiento Masculino (ADAM); c) tratamiento de afecciones asociadas con la Deficiencia de Andrógenos Femenina (ADIF); d) tratamiento y/o
15 prevención de afecciones de debilitamiento muscular agudas y/o crónicas; e) prevención y/o tratamiento de afecciones de ojos secos; f) terapia oral de sustitución de andrógenos; y/o g) disminuir la incidencia de, detener o causar una regresión del cáncer de próstata.

Antecedentes de la invención

20 El receptor de andrógenos ("AR") es una proteína regulatoria transcripcional activada por ligandos que media en la inducción del desarrollo y función sexual masculinos mediante su actividad con los andrógenos endógenos. Los andrógenos se conocen generalmente como hormonas sexuales masculinas. Las hormonas androgénicas son esteroides que son producidos en el cuerpo por los testículos y la corteza de la glándula adrenal, o pueden ser sintetizados en el laboratorio. Los esteroides androgénicos juegan un papel importante en muchos procesos fisiológicos, que incluyen el desarrollo y mantenimiento de características sexuales masculinas tales como masa muscular y ósea, crecimiento de la próstata, espermatogénesis, y el patrón del vello masculino (Matsumoto, Endocrinol. Met. Clin. N. Am. 23:857-75 (1994)). Los andrógenos esteroideos endógenos incluyen testosterona y dihidrotestosterona ("DHT"). La testosterona es el esteroide principal secretado por los testículos, y es el andrógeno
25 circulante principal encontrado en el plasma de los hombres. La testosterona es convertida en DHT por la enzima 5 alfa-reductasa en muchos tejidos periféricos. Se cree por tanto que la DHT sirve como mediador intracelular para la mayoría de las acciones androgénicas (Zhou, et al., Molec. Endocrinol. 9:208-18 (1995)). Otros andrógenos esteroideos incluyen ésteres de testosterona, tales como los ésteres de cipionato, propionato, fenilpropionato, ciclopentilpropionato, isocarporato, enantato y decanoato, y otros andrógenos sintéticos tales como 7-Metil-Nortestosterona ("MENT") y su éster de acetato (Sundaram et al., "7 Alpha-Methyl-Nortestosterone(MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception," Ann. Med., 25:199-205 (1993) ("Sundaram")). Debido a que el AR está
30 implicado en el desarrollo y función sexuales en los hombres, el AR es una posible diana para efectuar la contracepción masculina u otras formas de terapia de sustitución de hormonas.

35 El crecimiento de la población mundial y la conciencia social de la planificación familiar han estimulado una gran cantidad de investigación en la contracepción. La contracepción es un asunto difícil bajo cualquier circunstancia. Está llena de estigmas culturales y sociales, implicaciones religiosas, y, por supuesto, problemas de salud significativos. Esta situación es exacerbada sólo cuando el tema se centra en la contracepción masculina. A pesar de la disponibilidad de dispositivos contraceptivos adecuados, históricamente la sociedad ha considerado que las mujeres son las responsables de las decisiones contraceptivas y sus consecuencias. Aunque la preocupación sobre las enfermedades de transmisión sexual ha hecho que los hombres sean más conscientes de la necesidad de desarrollar hábitos sexuales seguros y responsables, las mujeres todavía se llevan a menudo la peor parte de la
40 elección contraceptiva. Las mujeres tienen varias opciones, desde dispositivos mecánicos temporales tales como esponjas y diafragmas hasta dispositivos químicos temporales tales como espermicidas. Las mujeres tienen también a su disposición opciones más permanentes, tales como dispositivos físicos que incluyen DIUs y capuchones cervicales, así como tratamientos químicos más permanentes tales como píldoras para el control de la natalidad e implantes subcutáneos. Sin embargo, hasta la fecha, las únicas opciones disponibles para los hombres incluyen el
45 uso de condones y la vasectomía. El uso de condón, sin embargo, no está bien considerado por muchos hombres debido a su reducida sensibilidad sexual, la interrupción en la espontaneidad sexual y la significativa posibilidad de embarazo causada por rotura o mal uso. Las vasectomías tampoco están bien consideradas. Si estuvieran disponibles métodos de control de natalidad más convenientes, particularmente métodos a largo plazo que no requieran actividad preparativa inmediatamente antes de un acto sexual, tales métodos podrían aumentar
50 significativamente la probabilidad de que los hombres asumieran más responsabilidad para la contracepción.

La administración de los esteroides sexuales masculinos (p.ej., testosterona y sus derivados) ha mostrado ser una promesa particular a este respecto, debido a las propiedades combinadas de supresión de gonadotropinas y sustitución de andrógenos de estos compuestos (Steinberger et al., "Effect of Chronic Administration of Testosterone

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

Se han desarrollado diversos ésteres de testosterona que son absorbidos más lentamente después de inyección intramuscular, y por tanto dan como resultado mayor efecto androgénico. El enantato de testosterona es el más ampliamente usado de estos ésteres. Aunque el enantato de testosterona ha sido valioso en términos de establecer la viabilidad de agentes hormonales para la contracepción masculina, tiene varios inconvenientes, que incluyen la necesidad de inyecciones semanales y la presencia de niveles pico suprafiológicos de testosterona inmediatamente después de la inyección intramuscular (Wu, "Effects of Testosterone Enanthate in Normal Men: Experience From a Multicenter Contraceptive Efficacy Study," *Fertility and Sterility* 65:626-36 (1996)).

Se conocen desde hace muchos años ligandos esteroideos que se unen al AR y actúan como andrógenos (p.ej. enantato de testosterona) o como antiandrógenos (p.ej. acetato de ciproterona), y se usan clínicamente (Wu 1988). Aunque están en uso clínico antiandrógenos no esteroideos para el cáncer de próstata dependiente de hormonas, no se han reportado andrógenos no esteroideos. Por esta razón, la investigación sobre contraceptivos masculinos se ha centrado únicamente en compuestos esteroideos.

El cáncer de próstata es uno de los cánceres que aparecen más frecuentemente entre los hombres en los Estados Unidos, con cientos de miles de nuevos casos diagnosticados cada año. Por desgracia, se encuentra que más del sesenta por ciento de los nuevos casos diagnosticados de cáncer de próstata son patológicamente avanzados, sin cura y con una pésima prognosis. Una estrategia para este problema es encontrar el cáncer de próstata antes, mediante programas de cribado, y reducir de este modo el número de pacientes de cáncer de próstata avanzado. Otra estrategia, sin embargo, es desarrollar fármacos para prevenir el cáncer de próstata. Un tercio de todos los hombres mayores de 50 años de edad tienen una forma latente de cáncer de próstata que puede ser activada a la forma clínica de cáncer de próstata peligrosa para la vida. Se ha demostrado que la frecuencia de los tumores prostáticos latentes aumenta sustancialmente con cada década de vida desde los 50 (5,3-14%) hasta los 90 (40-80%). El número de personas con cáncer de próstata latente es el mismo en todas las culturas, grupos étnicos y razas, sin embargo la frecuencia de cáncer clínicamente agresivo es notablemente diferente. Esto sugiere que los factores medioambientales pueden jugar un papel en la activación del cáncer de próstata latente. Por tanto, el desarrollo de estrategias de tratamiento y preventivas contra el cáncer de próstata puede tener el mayor impacto global tanto médica como económicamente contra el cáncer de próstata.

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

Las mujeres tienen mayor riesgo de osteoporosis que los hombres. Las mujeres experimentan una aguda aceleración de pérdida ósea durante los cinco años posteriores a la menopausia. Otros factores que aumentan el riesgo incluyen fumar, el abuso del alcohol, un modo de vida sedentario y una baja ingesta de calcio. Sin embargo, la osteoporosis también aparece con frecuencia en los hombres. Está bien establecido que la densidad mineral ósea de los hombres disminuye con la edad. Las cantidades disminuidas de contenido mineral y densidad del hueso se correlacionan con una resistencia ósea disminuida, y predisponen a la fractura. Los mecanismos moleculares que subyacen en los efectos pleiotrópicos de las hormonas sexuales en tejidos no reproductivos están sólo empezando a entenderse, pero está claro que las concentraciones fisiológicas de andrógenos y estrógenos juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis ósea en todo el ciclo de vida. Por consiguiente, cuando se produce una carencia de andrógenos o estrógenos hay un aumento resultante en la velocidad de remodelación ósea que inclina la balanza de la resorción y formación a favor de la resorción, que contribuye a la pérdida global de masa ósea. En los hombres, la disminución natural de las hormonas sexuales en la madurez (disminución directa en andrógenos, así como niveles más bajos de estrógenos derivados de la aromatización periférica de andrógenos) está asociada con la fragilidad de los huesos. Este efecto es observado también en hombres que han sido castrados.

La deficiencia androgénica en el envejecimiento masculino (ADAM) se refiere a una disminución progresiva en la producción de andrógenos, común en los hombres después de la mediana edad. El síndrome se caracteriza por alteraciones en los dominios físicos e intelectuales, que se correlacionan con, y pueden ser corregidos por, manipulación del entorno androgénico. La ADAM se caracteriza bioquímicamente por una disminución no sólo en andrógeno en suero, sino también en otras hormonas, tales como la hormona del crecimiento, melatonina y dehidroepiandrosterona. Las manifestaciones clínicas incluyen fatiga, depresión, libido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de pelo, obesidad, sarcopenia, osteopenia, hiperplasia benigna de próstata, anemia, alteraciones en el estado de ánimo y la cognición y cáncer de próstata.

La Deficiencia Androgénica en Mujeres (ADIF) se refiere a diversas afecciones relacionadas con hormonas, comunes en mujeres después de la edad mediana. El síndrome se caracteriza por disfunción sexual, libido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado de ánimo, anemia, depresión, anemia, pérdida de pelo, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer ovárico.

El debilitamiento muscular se refiere a la pérdida progresiva de masa muscular y/o al debilitamiento y degeneración progresivos de los músculos, incluyendo los músculos esqueléticos o voluntarios, que controlan el movimiento, los músculos cardíacos, que controlan el corazón (cardiomiopáticos), y los músculos lisos. El debilitamiento muscular crónico es una afección crónica (es decir, que persiste durante un largo periodo de tiempo) caracterizada por la pérdida progresiva de masa muscular, debilitamiento y degeneración del músculo. La pérdida de masa muscular que se produce durante el debilitamiento muscular puede caracterizarse por una ruptura o degradación de proteína muscular. La degradación de proteína se produce debido a una tasa inusualmente alta de degradación de proteína, una tasa inusualmente baja de síntesis de proteína o una combinación de ambas. La degradación de proteína, ya sea causada por un alto grado de degradación de proteína o por un bajo grado de síntesis de proteína, conduce a una disminución en la masa muscular y a debilitamiento muscular. El debilitamiento muscular está asociado con patologías, enfermedades, dolencias o afecciones crónicas, neurológicas, genéticas o infecciosas. Estas incluyen Distrofias Musculares tales como Distrofia Muscular de Duchenne y Distrofia Miotónica; Atrófias Musculares tales como Atrfia Muscular Post-Polio (PPMA); Cachexias tales como Cachexia Cardíaca, Cachexia por SIDA y Cachexia por Cáncer, malnutrición, Leprosia, Diabetes, Enfermedad Renal, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (COPD), Cáncer, Fallo Renal de Fase Final, Enfisema, Osteomalacia, Infección por HIV, SIDA y Cardiomiopatía. Además, otras circunstancias y dolencias están relacionadas con, y pueden causar, debilitamiento muscular. Estas incluyen dolor crónico de la parte baja de la espalda, edad avanzada, lesión en el sistema nervioso central (SCN), lesión de los nervios periféricos, lesión de la médula espinal, lesión química, daño en el sistema nervioso central (SCN), daño de los nervios periféricos, daño de la médula espinal, daño químico, quemaduras, desacondicionamiento por desuso, que ocurre cuando una extremidad está inmovilizada, hospitalización a largo plazo debido a enfermedad o lesión, y alcoholismo. El debilitamiento muscular, si se deja sin tratar, puede tener consecuencias funestas para la salud. Por ejemplo, los cambios que se producen durante el debilitamiento muscular pueden conducir a un estado físico debilitado que es perjudicial para la salud de un individuo, dando como resultado una susceptibilidad aumentada a la infección, mala forma física y susceptibilidad a las lesiones.

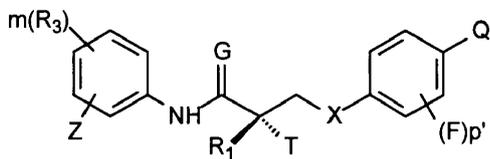
Se necesitan urgentemente nuevas estrategias innovadoras tanto a niveles de la ciencia básica como clínicos para desarrollar compuestos que sean útiles para a) contracepción masculina; b) tratamiento de diversas afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo afecciones asociadas con la Deficiencia Androgénica en el Envejecimiento Masculino (ADAM), tales como fatiga, depresión, libido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, hiperplasia benigna de próstata, alteraciones en el estado de ánimo y la cognición y cáncer de próstata; c) tratamiento de afecciones asociadas con ADIF, tales como disfunción sexual, libido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de pelo, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer ovárico; d) tratamiento y/o prevención de afecciones de debilitamiento muscular agudas y/o crónicas; e) prevención y/o tratamiento de afecciones de ojos secos; f) terapia oral de sustitución de andrógenos; y/o g) disminuir la incidencia de, detener o causar una regresión del cáncer de próstata.

50 Compendio de la invención

En una realización, esta invención proporciona agentes dirigidos al receptor de andrógenos (ARTA). Los agentes definen una nueva subclase de compuestos, que son moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM). Se ha encontrado que varios de los compuestos SARM tienen una inesperada actividad androgénica y anabólica de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos. Se ha encontrado que otros compuestos SARM tienen una inesperada actividad antiandrogénica de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos. Los compuestos SARM, solos o bien como una composición, son útiles para a) contracepción masculina; b) tratamiento de diversas afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo afecciones asociadas con la Deficiencia Androgénica en el Envejecimiento Masculino (ADAM), tales como fatiga, depresión, libido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, hiperplasia benigna de próstata, alteraciones en el estado de ánimo y la cognición y cáncer de próstata; c) tratamiento de afecciones asociadas con la Deficiencia Androgénica en Mujeres (ADIF), tales como disfunción sexual, libido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición

y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de pelo, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer ovárico; d) tratamiento y/o prevención de afecciones de debilitamiento muscular agudas y/o crónicas; e) prevención y/o tratamiento de afecciones de ojos secos; f) terapia oral de sustitución de andrógenos; y/o g) disminuir la incidencia de, detener o causar una regresión del cáncer de próstata.

5 La presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula IV:



IV

en donde X es O;

G es O o S;

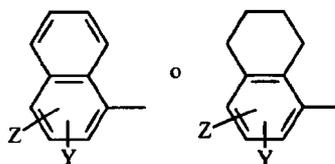
T es OH, OR, NHCOCH₃ o NHCOR;

10 R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃; arilo, fenilo, halógeno, alqueniilo o OH;

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

R₃ es F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, CF₃, Sn(R)₃, o

15 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;

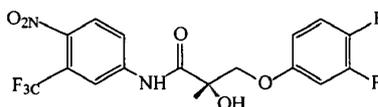
20 Q es alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OH, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R o SR;

p' es un número entero de 1-4; y

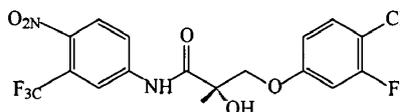
m es un número entero de 1-3.

En una realización, el compuesto se representa por la estructura

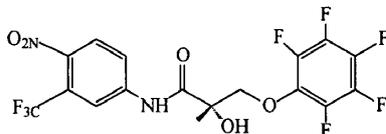
25



En otra realización, el compuesto se representa por la estructura



En otra realización, el compuesto se representa por la estructura



- 5 En una realización, el compuesto de la presente invención es un agonista del receptor de andrógenos. En otra realización, el compuesto de fórmula IV es un antagonista del receptor de andrógenos. En otra realización, el compuesto de fórmula IV se une de manera irreversible al receptor de andrógenos. En otra realización, el compuesto de fórmula IV se une de manera reversible al receptor de andrógenos.
- En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende el compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos.
- 10 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos; y un excipiente o diluyente adecuado.
- En otra realización, la presente invención proporciona un método para suprimir la espermatogénesis en un sujeto, que comprende poner en contacto un receptor de andrógenos del sujeto con el compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para suprimir la producción de espermatozoides.
- 15 En otra realización, la presente invención proporciona un método de contracepción en un sujeto masculino, que comprende la etapa de administrar al sujeto el compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para suprimir la producción de espermatozoides en el sujeto.
- 20 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para efectuar un cambio en una afección dependiente de andrógenos, para uso en terapia hormonal.
- En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para efectuar un cambio en una afección dependiente de andrógenos, para uso en terapia de sustitución de hormonas.
- 30 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para efectuar un cambio en una afección dependiente de andrógenos, para uso en el tratamiento de un sujeto que tiene una afección relacionada con hormonas.
- En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, para uso en el tratamiento de un sujeto que padece cáncer de próstata.
- 35 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, para uso en la prevención del cáncer de próstata en un sujeto.
- 40 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, para uso en el retraso de la progresión del cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata.
- En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, para uso en la prevención de la recurrencia del cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata.
- 45 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, para uso en el tratamiento de la recurrencia del cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, para uso en el tratamiento de una afección de ojos secos en un sujeto que padece ojos secos.

5 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, para uso en la prevención de una afección de ojos secos en un sujeto.

Los nuevos compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos de la presente invención, bien solos o bien como una composición farmacéutica, son útiles para a) contracepción masculina; b) tratamiento de diversas afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo afecciones asociadas con ADAM, tales como fatiga, depresión, 10 líbido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, hiperplasia benigna de próstata, y alteraciones en el estado de ánimo y la cognición; c) tratamiento de afecciones asociadas con ADIF, tales como disfunción sexual, líbido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de pelo, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer ovárico; d) tratamiento 15 y/o prevención de afecciones de debilitamiento muscular agudas y/o crónicas; e) prevención y/o tratamiento de afecciones de ojos secos; f) terapia oral de sustitución de andrógenos; y/o g) disminuir la incidencia de, detener o causar una regresión del cáncer de próstata.

Los compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos de la presente invención ofrecen un avance significativo sobre el tratamiento con andrógenos esteroideos, porque los compuestos moduladores selectivos del 20 receptor de andrógenos de la presente invención han mostrado in vivo que tienen una actividad androgénica y anabólica de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos. Por tanto, los compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos tienen una actividad androgénica y anabólica de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos, y no serán acompañados por efectos secundarios serios, modos inconvenientes de administración o costes altos, y tendrán sin embargo las ventajas de biodisponibilidad oral, ausencia de reactividad 25 cruzada con otros receptores de esteroides y semividas biológicas largas.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se entenderá y apreciará de manera más completa a partir de la siguiente descripción detallada tomada conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:

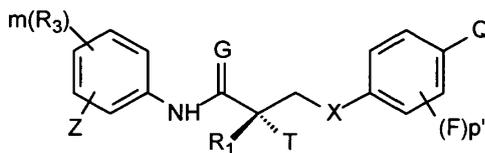
30 Figura 1: Actividad Androgénica y Anabólica de los Compuestos 1 y 2 en ratas. Las ratas se dejaron sin tratar (control intacto), castradas (control castrado), tratadas con 1,0 mg/día de Compuesto 1 o tratadas con 1,0 mg/día de Compuesto III, y se determinó el peso de los tejidos sensibles a andrógenos (próstata, vesículas seminales y músculo elevador del ano).

35 Figura 2: Actividad Androgénica y Anabólica del Compuesto 7 en ratas. Las ratas fueron castradas en el día 0 y recibieron dosis subcutáneas diarias (0,05 a 3 mg/día) del Compuesto 7 en un vehículo de DMSO/PEG. Las ratas fueron sacrificadas en el día final y se determinaron los pesos húmedos de órganos androgénicos (próstata y vesículas seminales) y anabólicos (elevador del ano).

Descripción detallada de la invención

En una realización, esta invención proporciona agentes dirigidos al receptor de andrógenos (ARTA). Los agentes definen una nueva subclase de compuestos, que son moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM). 40 Se ha encontrado que varios de los compuestos SARM tienen una inesperada actividad androgénica y anabólica de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos. Se ha encontrado que otros compuestos SARM tienen una inesperada actividad antiandrogénica de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos. Los compuestos SARM, bien solos o como una composición, son útiles para a) contracepción masculina; b) tratamiento de diversas afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo afecciones asociadas con la Deficiencia Androgénica en el 45 Envejecimiento Masculino (ADAM), tales como fatiga, depresión, líbido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, hiperplasia benigna de próstata, alteraciones en el estado de ánimo y la cognición y cáncer de próstata; c) tratamiento de afecciones asociadas con la Deficiencia Androgénica en Mujeres (ADIF), tales como disfunción sexual, líbido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición 50 y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de pelo, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer ovárico; d) tratamiento y/o prevención de afecciones de debilitamiento muscular agudas y/o crónicas; e) prevención y/o tratamiento de afecciones de ojos secos; f) terapia oral de sustitución de andrógenos; y/o g) disminuir la incidencia de, detener o causar una regresión del cáncer de próstata.

La presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula IV:



IV

en donde X es O;

G es O o S;

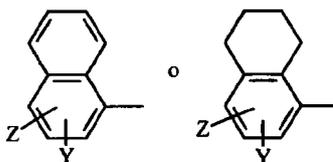
5 T es OH, OR, NHCOCH₃ o NHCOR;

R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃; arilo, fenilo, halógeno, alquenilo o OH;

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

R₃ es F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, CF₃, Sn(R)₃, o

10 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 alquilo, halógeno, CF₃, CN, C(R)₃, Sn(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCH₃, NHCSR, NHCO₂CH₃, NHCO₂R, OH, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R o SR;

p' es un número entero de 1-4; y

m es un número entero de 1-3.

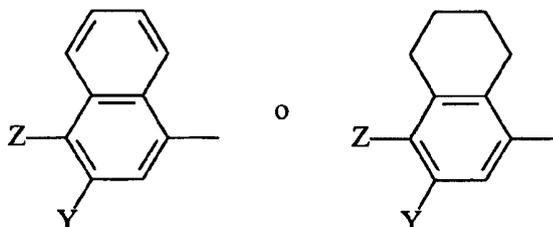
20 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV en donde p' es 1. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV en donde p' es 2. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV en donde p' es 3. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV en donde p' es 4.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV, G es O. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV, Z en el compuesto IV es NO₂. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV, Z es CN. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV, Y es CF₃. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV, Q es NHCOCH₃. En otra realización, Q es F. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV, T es OH. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV, R₁ es CH₃.

30 En otra realización, esta invención proporciona un isómero óptico del compuesto de fórmula IV. En otra realización, esta invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula IV. En otra realización, esta invención proporciona un producto farmacéutico del compuesto de fórmula IV. En otra realización, esta invención proporciona un hidrato del compuesto de fórmula IV. En otra realización, esta invención proporciona un N-óxido del compuesto de fórmula IV. En otra realización, esta invención proporciona una combinación de cualquiera de un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido del compuesto de fórmula IV.

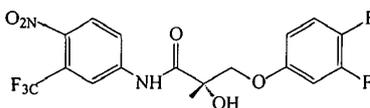
35 En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula IV en donde R₃ es F. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula IV en donde R₃ es Cl. En otra realización, el compuesto es un compuesto

- de fórmula IV en donde R_3 es Br. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula IV en donde R_3 es I. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula IV en donde R_3 es CN. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula IV en donde R_3 es NO_2 . En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula IV en donde R_3 es COR. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula IV en donde R_3 es COOH. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula IV en donde R_3 es CONHR. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula IV en donde R_3 es CF_3 . En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula IV en donde R_3 es SnR_3 . En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula IV en donde R_3 junto con el anillo de benceno al que está unido forma un compuesto representado por la estructura:

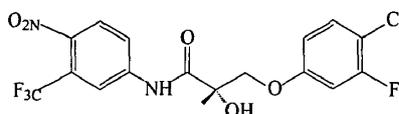


- 10 En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula IV en donde m es 1. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula IV en donde m es 2. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula IV en donde m es 3.

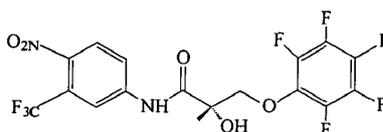
En otra realización, el compuesto se representa por la estructura



- 15 En otra realización, el compuesto se representa por la estructura



En otra realización, el compuesto se representa por la estructura



- 20 El sustituyente R se define en la presente memoria como un alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (p.ej. monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo; p.ej. CH_2F , CHF_2 , CF_3 o CF_2CF_3); arilo (p.ej. fenilo), heteroarilo, halógeno, alquenilo, o hidroxilo (OH).

- 25 Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado no sustituido, que incluye grupos alquilo de cadena lineal y de cadena ramificada. En una realización, el grupo alquilo tiene 1-12 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1-7 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1-6 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo sustituido se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcóxicarbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tialquilo.

- 30 Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico alifático saturado no sustituido, que incluye grupos alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos. Un grupo cicloalquilo sustituido se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcóxicarbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tialquilo.

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.

- 35 Un grupo "arilo" se refiere a un grupo aromático carbocíclico no sustituido. Un grupo arilo sustituido se refiere a un grupo arilo sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcóxicarbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo o tio o tialquilo. Ejemplos no limitantes de anillos arilo son fenilo, naftilo y similares.

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

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

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

Como se contempla en la presente memoria, la presente invención se refiere al uso del compuesto y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, o combinaciones de los mismos. En otra realización, la invención se refiere al uso de un isómero óptico del compuesto. En otra realización, la invención se refiere al uso de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En otra realización, la invención se refiere al uso de un producto farmacéutico del compuesto. En otra realización, la invención se refiere al uso de un hidrato del compuesto. En otra realización, la invención se refiere al uso de un N-óxido del compuesto.

En una realización, esta invención abarca el uso de diversos isómeros ópticos del compuesto. Se apreciará por los expertos en la técnica que los compuestos de la presente invención contienen al menos un centro quiral. Por consiguiente, los compuestos 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. Es de 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 afecciones relacionadas con andrógenos descritas en la presente memoria. En una realización, los compuestos son los isómeros (R) puros. En otra realización, los compuestos son los isómeros (S) puros. En otra realización, los compuestos son una mezcla de los isómeros (R) y los (S). En otra realización, los compuestos son una mezcla racémica que comprende una cantidad igual de los isómeros (R) y los (S). Se conoce bien en la técnica cómo 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 de sodio. Además, los ésteres de los compuestos fenólicos pueden hacerse con ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, ésteres de ácido acético y ácido benzoico. Además, esta invención incluye además hidratos de los compuestos. El término "hidrato" incluye, pero no se limita a, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato y similares.

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

Actividad biológica de compuestos moduladores selectivos de andrógenos

Los compuestos proporcionados en la presente memoria son compuestos que son moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) que son útiles para la terapia de sustitución oral de testosterona, que tienen una inesperada actividad in vivo para una actividad androgénica y anabólica de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos. Además, los compuestos apropiadamente sustituidos son eficaces para tratar el cáncer de próstata y útiles para la detección por imagen del cáncer de próstata. Los compuestos demuestran una actividad androgénica y anabólica in vivo de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos.

Como se contempla en la presente memoria, los compuestos apropiadamente sustituidos de la presente invención son útiles para a) contracepción masculina; b) tratamiento de diversas afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo afecciones asociadas con la Deficiencia Androgénica en el Envejecimiento Masculino (ADAM), tales como fatiga, depresión, libido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, hiperplasia benigna de próstata, alteraciones en el estado de ánimo y la cognición y cáncer de próstata; c) tratamiento de afecciones asociadas con ADIF, tales como disfunción sexual, libido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de pelo, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer ovárico; d) tratamiento y/o prevención de afecciones de debilitamiento muscular agudas y/o crónicas; e) prevención y/o tratamiento de afecciones de ojos secos; f) terapia oral de sustitución de andrógenos; y/o g) disminuir la incidencia de, detener o causar una regresión del cáncer de próstata.

Como se emplea en la presente memoria, los receptores para moléculas de señalización extracelular se denominan colectivamente "receptores de señalización celular". Muchos receptores de señalización celular son proteínas de transmembrana sobre la superficie de una célula; cuando se unen a una molécula de señalización extracelular (es decir, un ligando), se activan para generar una cascada de señales intracelulares que alteran el comportamiento de la célula. En contraste, en algunos casos, los receptores están dentro de la célula y el ligando de señalización tiene que entrar en la célula para activarlos; estas moléculas de señalización por lo tanto deben ser suficientemente pequeñas e hidrófobas para difundirse a través de la membrana plasmática de la célula.

Las hormonas esteroides son un ejemplo de moléculas hidrófobas pequeñas que se difunden directamente a través de la membrana plasmática de células diana y se unen a receptores de señalización celular intracelulares. Estos receptores están estructuralmente relacionados y constituyen la superfamilia de receptores intracelulares (o superfamilia de receptores de hormonas esteroideas). Los receptores de hormonas esteroideas incluyen receptores de progesterona, receptores de estrógenos, receptores de andrógenos, receptores de glucocorticoides, y receptores de mineralocorticoides. La presente invención está dirigida particularmente a receptores de andrógenos.

Además de la unión de ligandos a los receptores, los receptores pueden ser bloqueados para impedir la unión a ligandos. Cuando una sustancia se une a un receptor, la estructura tridimensional de la sustancia encaja en un espacio creado por la estructura tridimensional del receptor en una configuración de bola y cavidad. Cuanto mejor encaja la bola en la cavidad, más firmemente es sujeta. Este fenómeno se llama afinidad. Si la afinidad de una sustancia es mayor que la de la hormona original, competirá con la hormona y se unirá al sitio de unión más frecuentemente. Una vez unida, pueden ser enviadas señales a través del receptor hacia las células, causando que la célula responda de algún modo. Esto se llama activación. Tras la activación, el receptor activado regula directamente entonces la transcripción de genes específicos. Pero la sustancia y el receptor pueden tener ciertos atributos, aparte de la afinidad, para activar la célula. Se pueden formar enlaces químicos entre átomos de la sustancia y los átomos de los receptores. En algunos casos, esto conduce a un cambio en la configuración del receptor, que es suficiente para iniciar el proceso de activación (llamado transducción de señales).

En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos que son compuestos agonistas. Un agonista de receptor es una sustancia que se une a receptores y los activa. Por tanto, en una realización, los compuestos de la presente invención son útiles en unirse a y activar receptores de hormonas esteroideas. En una realización, el compuesto agonista de la presente invención es un agonista que se une al receptor de andrógenos. En otra realización, el compuesto agonista también tiene actividad anabólica. En otra realización, la presente invención proporciona compuestos moduladores selectivos de andrógenos que tienen actividad agonística y anabólica de un compuesto no esteroideo para el receptor de andrógenos.

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos moduladores selectivos de receptores de andrógenos que son compuestos antagonistas. Un antagonista de receptor es una sustancia que se une a receptores y los desactiva. Por tanto, en una realización, los compuestos de la presente invención son útiles en unirse a y desactivar receptores de hormonas esteroideas. En una realización, el compuesto antagonista de la presente invención es un antagonista que se une al receptor de andrógenos. En otra realización, el compuesto tiene alta afinidad por el receptor de andrógenos.

En aún otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden clasificar como agonistas/antagonistas parciales de AR. Los compuestos son agonistas de AR en algunos tejidos, para causar un aumento de la transcripción de genes sensibles a AR (p.ej. efecto anabólico muscular). En otros tejidos, estos compuestos sirven como inhibidores en el AR para impedir efectos agonísticos de los andrógenos nativos.

Los ensayos para determinar si los compuestos de la presente invención son agonistas o antagonistas de AR son bien conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, la actividad agonística de AR puede determinarse monitorizando la capacidad de los compuestos para mantener y/o estimular el crecimiento de tejido que contiene AR, tal como próstata y vesículas seminales, medido por peso. La actividad antagonística de AR puede determinarse monitorizando la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento de tejido que contiene AR.

Los compuestos de la presente invención se unen de manera reversible o bien irreversible a un receptor de andrógenos. En una realización, el receptor de andrógenos es un receptor de andrógenos de un mamífero. En otra realización, el receptor de andrógenos es un receptor de andrógenos de un ser humano. En una realización, los compuestos se unen de manera reversible al receptor de andrógenos de un mamífero, por ejemplo un ser humano. La unión reversible de un compuesto a un receptor significa que un compuesto puede separarse del receptor después de unirse.

En otra realización, los compuestos se unen de manera irreversible al receptor de andrógenos de un mamífero, por ejemplo un ser humano. Por tanto, en una realización, los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo funcional (p.ej., marca de afinidad) que permite la alquilación del receptor de andrógenos (es decir, formación de enlace covalente). Así, en este caso, los compuestos son agentes de alquilación que se unen de manera irreversible al receptor y, por consiguiente, no pueden ser desplazados por un esteroide, tal como los ligandos endógenos DHT y testosterona. Un "agente de alquilación" se define en la presente memoria como un agente que

alquila (forma un enlace covalente) con un componente celular, tal como ADN, ARN o enzima. Es un compuesto químico altamente reactivo que introduce radicales alquilo en moléculas biológicamente activas, y de este modo impide su funcionamiento apropiado. El resto de alquilación es un grupo electrófilo que interactúa con restos nucleófilos en los componentes celulares.

- 5 Según una realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención son útiles para unirse a un receptor de andrógenos poniendo en contacto el receptor con un compuesto y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, bajo condiciones eficaces para causar que el compuesto se una al receptor de andrógenos. La unión de los compuestos al receptor de andrógenos permite que los compuestos de la presente invención sean útiles como contraceptivo masculino y en varias terapias hormonales. Los compuestos agonistas se unen a y activan el receptor de andrógenos. Los compuestos antagonistas se unen a y desactivan el receptor de andrógenos. La unión de los compuestos agonistas o antagonistas es reversible o bien irreversible.

- 10 Un método para suprimir la espermatogénesis en un sujeto es poner en contacto un receptor de andrógenos del sujeto con un compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para unir el compuesto al receptor de andrógenos y suprimir la espermatogénesis.

- 15 Un método para la contracepción en un sujeto masculino comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para suprimir la producción de esperma en el sujeto, efectuando de este modo contracepción en el sujeto.

- 20 Un método para la terapia hormonal en un paciente (es decir, alguien que padece una afección dependiente de andrógenos) incluye poner en contacto un receptor de andrógenos de un paciente con un compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para unir el compuesto al receptor de andrógenos y efectuar un cambio en una afección dependiente de andrógenos.

- 25 Un método para la terapia de sustitución hormonal en un paciente (es decir, alguien que padece una afección dependiente de andrógenos) incluye poner en contacto un receptor de andrógenos de un paciente con un compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para unir el compuesto al receptor de andrógenos y efectuar un cambio en una afección dependiente de andrógenos.

- 30 Un método para tratar un sujeto que tiene una afección relacionada con hormonas incluye administrar al sujeto un compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para unir el compuesto al receptor de andrógenos y efectuar un cambio en una afección dependiente de andrógenos.

- 35 Las afecciones dependientes de andrógenos que pueden ser tratadas incluyen las afecciones que están asociadas con el envejecimiento, tales como hipogonadismo, sarcopenia, eritropoyesis, osteoporosis, y cualesquiera otras afecciones que se determine posteriormente que son dependientes de niveles bajos de andrógenos (p.ej., testosterona).

- 40 Un método para tratar un sujeto que padece cáncer de próstata comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar el cáncer de próstata en el sujeto.

- 45 Un método para prevenir el cáncer de próstata en un sujeto comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para prevenir el cáncer de próstata en el sujeto.

- 50 Un método para retrasar la progresión del cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para retrasar la progresión del cáncer de próstata en el sujeto.

- Un método para prevenir la recurrencia del cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para prevenir la recurrencia del cáncer de próstata en el sujeto.

- 55 Un método para tratar la recurrencia del cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto de la presente invención y/o su isómero óptico, sal

farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar la recurrencia del cáncer de próstata en el sujeto.

Además, la estimulación del Receptor de Andrógenos estimula la producción de lágrimas, y por tanto los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar afecciones de ojos secos. Por lo tanto, un método para tratar una afección de ojos secos en un sujeto que padece ojos secos comprende la etapa de administrar a dicho sujeto el compuesto de fórmula IV y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar los ojos secos en el sujeto.

Un método para prevenir una afección de ojos secos en un sujeto comprende la etapa de administrar a dicho sujeto el compuesto de fórmula IV y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para prevenir los ojos secos en el sujeto.

Como se define en la presente memoria, "poner en contacto" significa que el compuesto de la presente invención es introducido en una muestra que contiene la enzima en un tubo de ensayo, matraz, cultivo tisular, chip, matriz, placa, microplaca, capilar o similar, e incubado a una temperatura y tiempo suficientes para permitir la unión del compuesto a la enzima. Los métodos para poner en contacto las muestras con el compuesto u otros componentes de unión específicos son conocidos por los expertos en la técnica, y se pueden seleccionar dependiendo del tipo de protocolo de ensayo a ser ejecutado. Los métodos de incubación también son estándar y son conocidos por los expertos en la técnica.

En otra definición en la presente memoria, el término "poner en contacto" significa que el compuesto de la presente invención es introducido en un sujeto que recibe tratamiento, y se deja que el compuesto entre en contacto con el receptor de andrógenos in vivo.

Como se emplea en la presente memoria, el término "tratar" incluye tratamiento preventivo así como remisivo del trastorno. Como se emplean en la presente memoria, los términos "reducir", "suprimir" e "inhibir" tienen su significado entendido comúnmente de disminuir o decrecer. Como se emplea en la presente memoria, el término "progresión" significa aumentar en alcance o gravedad, avanzar, crecer o empeorar. Como se emplea en la presente memoria, el término "recurrencia" significa el retorno de una enfermedad después de una remisión.

Como se emplea en la presente memoria, el término "administrar" se refiere a poner a un sujeto en contacto con un compuesto de la presente invención. Como se emplea en la presente memoria, la administración 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.

El término "líbido", como se emplea en la presente memoria, significa deseo sexual.

El término "eréctil", como se emplea en la presente memoria, significa capaz de ser levantado. Un tejido eréctil es un tejido que es capaz de ser dilatado en gran medida y hecho rígido por la distensión de los numerosos vasos sanguíneos que contiene.

"Hipogonadismo" es una afección que resulta de o caracterizada por una actividad funcional de las gónadas anormalmente disminuida, con retraso del crecimiento y desarrollo sexual. "Osteopenia" se refiere a calcificación o densidad del hueso disminuidas. Este es un término que abarca todos los sistemas esqueléticos en los que tal afección se advierta.

"Osteoporosis" se refiere a una disminución del espesor de los huesos con reducción en masa ósea debido a la disminución del calcio y la proteína ósea. La osteoporosis predispone a una persona a las fracturas, que son a menudo de curación lenta y se curan mal. Una osteoporosis no vigilada puede conducir a cambios en la postura, anomalía física y movilidad reducida.

La "HBP (hiperplasia benigna de próstata)" es un agrandamiento no maligno de la glándula prostática, y es la anomalía proliferativa no maligna más común que se encuentra en cualquier órgano interno y la mayor causa de mortalidad en el hombre adulto. La HBP se da en más del 75% de hombres mayores de 50 años, alcanzando el 88% de prevalencia en la década de los noventa. La HBP da por resultado frecuentemente en un apretamiento gradual de la parte de la uretra que atraviesa la próstata (uretra prostática). Esto provoca que los pacientes experimenten una urgencia frecuente de orinar debido al vaciado incompleto de la vejiga, y urgencia de micción. La obstrucción del flujo urinario puede además llevar a la pérdida general del control sobre la micción, incluyendo dificultad para iniciar la micción cuando se desee, además de dificultad en prevenir el flujo urinario debido a la incapacidad de vaciar la orina de la vejiga, una afección conocida como incontinencia urinaria por sobreflujo, que puede llevar a la obstrucción urinaria y al fallo urinario.

"Cognición" se refiere al proceso de conocer, específicamente al proceso de ser consciente, saber, pensar, aprender y juzgar. La cognición está relacionada con los campos de la psicología, lingüística, informática, neurociencia, matemáticas, etología y filosofía. El término "estado de ánimo" se refiere a un talante o estado mental. Como se

contempla en la presente memoria, alteraciones significa cualquier cambio, en positivo o negativo, en la cognición y/o el estado de ánimo.

El término "depresión" se refiere a una enfermedad que implica al cuerpo, el estado de ánimo y los pensamientos, que afecta a la manera en que una persona come, duerme, y a la manera en que uno se siente y piensa sobre las cosas. Los signos y síntomas de depresión incluyen pérdida de interés en actividades, pérdida de apetito o comer en exceso, pérdida de expresión emocional, un estado de ánimo vacío, sentimientos de desesperación, pesimismo, culpa o indefensión, retraimiento social, fatiga, alteraciones del sueño, problemas de concentración, de memoria o toma de decisiones, inquietud, irritabilidad, dolores de cabeza, trastornos digestivos o dolor crónico.

El término "pérdida de cabello", conocido médicamente como alopecia, se refiere a calvicie, como en el tipo muy común de la calvicie de patrón masculino. La calvicie comienza típicamente con una pérdida de cabello por zonas en el cuero cabelludo, y a veces progresa hasta calvicie completa e incluso pérdida de vello corporal. La pérdida de cabello afecta tanto a hombres como mujeres.

"Anemia" se refiere a la afección de tener menos que el número normal de glóbulos rojos de la sangre o menos que la cantidad normal de hemoglobina en la sangre. La capacidad portadora de oxígeno de la sangre está, por lo tanto, disminuida. Las personas con anemia pueden sentirse cansadas y fatigarse fácilmente, parecer pálidas, desarrollar palpitaciones y llegar a estar usualmente faltas de aire. La anemia es causada por cuatro factores básicos: a) hemorragia (sangrado); b) hemólisis (destrucción excesiva de los glóbulos rojos); c) infraproducción de glóbulos rojos; y d) hemoglobina no suficientemente normal. Hay muchas formas de anemia, que incluyen anemia aplásica, envenenamiento por benceno, anemia de Fanconi, enfermedad hemolítica del recién nacido, esferocitosis hereditaria, anemia por deficiencia de hierro, osteopetrosis, anemia perniciosa, enfermedad de células falciformes, talasemia, síndrome mielodisplásico, y diversas enfermedades de la médula ósea. Como se contempla en la presente memoria, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y/o el tratamiento de una cualquiera o más de las formas de anemia enumeradas anteriormente.

"Obesidad" se refiere al estado de estar muy por encima del peso normal de uno. Tradicionalmente, se considera que una persona es obesa si hay más que 20 por ciento más de su peso ideal. La obesidad ha sido definida de manera más precisa por el National Institute of Health (NIH) como un Índice de Masa Corporal (BMI) de 30 o superior. La obesidad es a menudo multifactorial, basada en factores tanto genéticos como de conducta. El sobrepeso debido a obesidad es un contribuyente significativo a problemas de salud. Aumenta el riesgo de desarrollar varias enfermedades, que incluyen: diabetes de tipo 2 (comienzo en la edad adulta); presión sanguínea alta (hipertensión); apoplejía (accidente cerebrovascular o CVA); ataque al corazón (infarto de miocardio o MI); fallo cardíaco (fallo cardíaco congestivo); cáncer (ciertas formas tales como cáncer de la próstata y cáncer del colon y recto); piedras en la vesícula y enfermedad de la vesícula biliar (colecistitis); Gota y artritis gotosa; osteoartritis (artritis degenerativa) de las rodillas, caderas, y la parte inferior de la espalda; apnea del sueño (fallo en respirar normalmente durante el sueño, disminuyendo el oxígeno en la sangre); y síndrome pickwickiano (obesidad, cara roja, infraventilación y somnolencia). Como se contempla en la presente memoria, el término "obesidad" incluye una cualquiera de las afecciones y enfermedades relacionadas con la obesidad enumeradas anteriormente. Por tanto, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y/o tratamiento de la obesidad y una cualquiera o más de las afecciones y enfermedades relacionadas con la obesidad enumeradas anteriormente.

El "cáncer de próstata" es uno de los cánceres que más frecuentemente aparecen entre los hombres en los Estados Unidos, con cientos de miles de nuevos casos diagnosticados cada año. Se encuentra que más del sesenta por ciento de los nuevos casos diagnosticados de cáncer de próstata son patológicamente avanzados, sin cura y con una pésima prognosis. Un tercio de todos los hombres mayores de 50 años de edad tienen una forma latente de cáncer de próstata que puede ser activada a la forma clínica de cáncer de próstata que pone en riesgo la vida. Se ha demostrado que la frecuencia de los tumores prostáticos latentes aumenta sustancialmente con cada década de vida desde los 50 (5,3-14%) hasta los 90 (40-80%). El número de personas con cáncer de próstata latente es el mismo en todas las culturas, grupos étnicos y razas, sin embargo la frecuencia de cáncer clínicamente agresivo es notablemente diferente. Esto sugiere que los factores medioambientales pueden jugar un papel en la activación del cáncer de próstata latente.

Los métodos pueden comprender administrar el compuesto como único ingrediente activo. Sin embargo, también, los métodos para terapia hormonal, para tratar el cáncer de próstata, para retrasar la progresión del cáncer de próstata, y para prevenir y/o tratar la recurrencia del cáncer de próstata, pueden comprender administrar los compuestos en combinación uno o más agentes terapéuticos. Estos agentes incluyen, pero no se limitan a: análogos de LHRH, antiandrógenos reversibles, antiestrógenos, fármacos anti-cáncer, inhibidores de 5-alfa-reductasa, inhibidores de aromatasas, progestinas, agentes que actúan a través de otros receptores nucleares de hormonas, moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), progesterona, estrógeno, inhibidores de PDE5, apomorfina, bisfosfonato y uno o más SARMS adicionales.

Por tanto, los métodos pueden comprender administrar el compuesto, en combinación con un análogo de LHRH; administrar el compuesto, en combinación con un antiandrógeno reversible; administrar el compuesto, en combinación con un antiestrógeno; administrar el compuesto, en combinación con un fármaco anti-cáncer; administrar el compuesto, en combinación con un inhibidor de 5-alfa reductasa; administrar el compuesto, en

combinación con un inhibidor de aromatasas; administrar el compuesto, en combinación con una progestina; administrar el compuesto, en combinación con un agente que actúa a través de otros receptores nucleares de hormonas; administrar el compuesto, en combinación con un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM); administrar el compuesto, en combinación con una progesterona; administrar el compuesto, en combinación con un estrógeno; administrar el compuesto, en combinación con un inhibidor de PDE5; administrar el compuesto, en combinación con apomorfina; administrar el compuesto, en combinación con un bisfosfonato; o administrar el compuesto, en combinación con uno o más SARMS adicionales.

En una realización, la presente invención proporciona una composición y una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula IV y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato o N-óxido o cualquier combinación de los mismos; y un excipiente o diluyente adecuado.

Como se emplea en la presente memoria, "composición farmacéutica" significa cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto junto con diluyentes, conservantes, solubilizadores, emulsionantes, adyuvantes y/o excipientes adecuados. Una "cantidad terapéuticamente eficaz", como se emplea en la presente memoria, se refiere a la cantidad que proporciona un efecto terapéutico para una afección y régimen de administración dados. Tales composiciones son líquidas o formulaciones liofilizadas o secadas de otro modo, e incluyen diluyentes de diverso contenido de tampón (p.ej., Tris-HCl, acetato, fosfato), pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para impedir la absorción a superficies, detergentes (p.ej., Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), agentes solubilizantes (p.ej., glicerol, polietilenglicerol), antioxidantes (p.ej., ácido ascórbico, metabisulfito de sodio), conservantes (p.ej., Timerosal, alcohol bencílico, parabenos), sustancias voluminizantes o modificadores de la tonicidad (p.ej., lactosa, manitol), unión covalente de polímeros tales como polietilenglicol a la proteína, complejación con iones metálicos, o incorporación del material en o sobre preparaciones en partículas de compuestos poliméricos tales como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), hidrogeles, etc, o sobre liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilamelares o multilamelares, fantasmas de eritrocitos, o esferoplastos). Dichas composiciones influirán el estado físico, solubilidad, estabilidad, velocidad de liberación in vivo y velocidad de aclaramiento in vivo. Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen formulación en depósitos lipófilos (p.ej., ácidos grasos, ceras, aceites).

También están comprendidas por la invención composiciones en partículas revestidas con polímeros (p.ej., poloxámeros o poloxaminas). Otras realizaciones de las composiciones de la invención incorporan formas en partículas, revestimientos protectores, inhibidores de proteasa o potenciadores de la permeación para diversas vías de administración, que incluyen parenteral, pulmonar, nasal y oral. En una realización la composición farmacéutica se administra por vía parenteral, paracancer, transmucosa, transdérmica, intramuscular, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intravaginal, intraperitoneal, intraventricular, intracraneal o intratumoral.

Además, como se emplea en la presente memoria, los "excipientes farmacéuticamente aceptables" son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen, pero no se limitan a, tampón fosfato 0,01-0,1M y preferiblemente 0,05M o suero salino al 0,8%. Adicionalmente, tales excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones y emulsiones. Ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los excipientes acuosos incluyen agua, disoluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, que incluyen suero salino y medios tamponados.

Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, solución láctica de Ringer y aceites no volátiles. Los vehículos intravenosos incluyen regeneradores de fluido y nutriente, regeneradores de electrolitos tales como los basados en dextrosa de Ringer y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos, tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes aglutinantes, gases inertes y similares.

Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen formulación en depósitos lipófilos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites). 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.

Otras realizaciones de las composiciones de la invención incorporan formas en partículas, revestimientos protectores, inhibidores de proteasa o potenciadores de la permeación para diversas vías de administración, que incluyen parenteral, pulmonar, nasal y oral.

Se sabe que compuestos modificados por la unión covalente de polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol, copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona o poliprolina exhiben semividas sustancialmente más largas en la sangre después de inyección intravenosa que 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.

En aún otra realización, la composición farmacéutica puede repartirse en un sistema de liberación controlada. Por ejemplo, el agente puede administrarse usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. 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)).

La preparación farmacéutica puede comprender el agente SARM solo, o puede incluir además un excipiente farmacéuticamente aceptable, y puede estar en forma sólida o líquida tal como comprimidos, polvos, cápsulas, gránulos, soluciones, suspensiones, elixires, emulsiones, geles, cremas o supositorios, que incluyen supositorios rectales y uretrales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen gomas, almidones, azúcares, materiales celulósicos y mezclas de los mismos. La preparación farmacéutica que contiene el agente SARM puede ser administrada a un sujeto, por ejemplo, por implantación subcutánea de un gránulo; En una realización, el gránulo proporciona la liberación controlada del agente SARM durante un periodo de tiempo. La preparación también puede ser administrada por inyección intravenosa, intraarterial o intramuscular de una preparación líquida, administración oral de una preparación líquida o sólida, o por aplicación tópica. La administración también puede ser llevada a cabo mediante el uso de un supositorio rectal o un supositorio uretral.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por procedimientos conocidos de disolución, mezcla, granulación o formación de comprimidos. 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. Ejemplos de vehículos inertes adecuados son bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa o almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz, gelatina, con agentes disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, o con un lubricante tal como ácido esteárico o estearato de magnesio.

Ejemplos de vehículos o disolventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales tales como aceite de girasol o aceite de hígado de pescado. Las preparaciones pueden ser efectuadas tanto como gránulos secos como húmedos. Para administración parenteral (inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial o intramuscular), 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 auxiliares. Los ejemplos son líquidos estériles tal como agua y aceites, con o sin la adición de un tensioactivo y otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Son aceites ilustrativos los del petróleo, los de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja o aceite mineral. En general, agua, solución salina, dextrosa acuosa y disoluciones de azúcar relacionadas, y glicoles tales como propilenglicoles o polietilenglicol son vehículos líquidos preferidos, particularmente para disoluciones inyectables.

La preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo está bien entendida en la técnica. Por regla general, tales composiciones se preparan como aerosoles del polipéptido entregado a la nasofaringe o como inyectables, como soluciones líquidas o bien suspensiones; sin embargo, también se pueden preparar formas sólidas para disolución en, o suspensión en, líquido antes de la inyección. La preparación también puede ser emulsionada. El ingrediente terapéutico activo se mezcla a menudo con excipientes que son aceptables y compatibles farmacéuticamente con el ingrediente activo. Excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, suero salino, dextrosa, glicerol, etanol o similares, o cualquier combinación de los mismos.

Además, la composición puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH, que potencian la eficacia del ingrediente activo.

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 administración tópica a superficies del cuerpo usando, por ejemplo, cremas, geles, gotas y similares, los agentes SARM o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, ésteres, N-óxidos y similares se pueden

preparar y aplicar como soluciones, suspensiones o emulsiones en un diluyente fisiológicamente aceptable con o sin un excipiente farmacéutico.

- 5 En otra realización, el compuesto activo puede ser entregado en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat et al., en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, págs. 353-365 (1989); López-Berestein, íbid., págs. 317-327; véase generalmente íbid).

- 10 Para uso en medicina, las sales del SARM pueden ser sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser 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.

- 15 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar de manera más completa las realizaciones preferidas de la invención. Sin embargo, no deberían considerarse de ningún modo limitantes del amplio alcance de la invención.

Sección de detalles experimentales

Ejemplo 1- Afinidades de unión

Las afinidades de unión se determinaron como se describe en He et al. Eur. J. Med. Chem. (2002), 619-634; y como se describe en Mukherjee et al. Xenobiotica (1996), 26, 117-122.

ID	Peso Molecular	Estructura	Ki (nM)	RBA (%)
1	C ₁₇ H ₁₃ F ₅ N ₂ O ₅ 420,29		3,4±0,56	17,6
2	C ₁₇ H ₁₀ F ₈ N ₂ O ₅ 474,26		1,37±0,34	13,3
3	C ₁₇ H ₁₂ F ₆ N ₂ O ₅ 438,28		11,3±1,1	3,1
4	C ₁₇ H ₁₆ F ₄ N ₂ O ₅ 418,3		6,0±0,7	5,8
5	C ₁₇ H ₁₃ F ₅ N ₂ O ₅ 420,29		3,2±0,3	10,9
6	C ₁₇ H ₁₂ F ₆ N ₂ O ₅ 438,28		9,1±0,6	3,4
7	C ₁₇ H ₁₃ ClF ₄ N ₂ O ₅ 436,74		4,9±0,3	9,1
8	C ₁₇ H ₁₃ ClF ₄ N ₂ O ₅ 436,74		10,3±2,0	4,3

ID	Peso Molecular	Estructura	Ki (nM)	RBA (%)
9	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₂ O ₅ 453,2		1,0±0,09	20,2
10	C ₁₇ H ₁₄ F ₄ N ₂ O ₅ 402,3		3,4±0,34	5,9
11	C ₁₇ H ₁₂ F ₅ N ₂ O ₅ 438,28		10,3±2,0	5,0
12	C ₁₇ H ₁₀ ClF ₇ N ₂ O ₅ 490,71		ND	

Métodos experimentales

Animales. Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho inmaduras, que pesaban 90 a 100 g, en Harlan Biosciences (Indianapolis, IN). Los animales fueron mantenidos en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas con comida y agua disponible a voluntad. El protocolo animal fue revisado y aprobado por el Institutional Laboratory Animal Care and Use Committee.

Diseño del estudio. Las ratas fueron distribuidas al azar en grupos de tratamiento. Un día antes del inicio del tratamiento con el fármaco, los animales fueron retirados individualmente de la jaula, pesados y anestesiados con una dosis intraperitoneal de ketamina/xilazina (87/13 mg/kg; aproximadamente 1 ml por kg). Cuando estaban apropiadamente anestesiadas (es decir, sin respuesta al pellizco en los dedos), las orejas de los animales se marcaron para fines de identificación. Después se pusieron los animales en una almohadilla estéril y se lavó su abdomen y escroto con betadine y alcohol al 70%. Se retiraron los testículos por medio de una incisión escrotal de línea media, usándose sutura estéril para ligar el tejido suprategicular antes de la retirada quirúrgica de cada testículo. El sitio de la herida quirúrgica se cerró con clips de acero inoxidable estériles, y se limpió el sitio con betadine. Se dejaron recuperar los animales en una almohadilla estéril (hasta que pudieron ponerse en pie) y después se devolvieron a su jaula.

Veinticuatro horas después, los animales fueron vueltos a anestesiarse con ketamina/xilazina, y se colocó subcutáneamente una bomba(s) osmótica Alzet (modelo 2002) en la región escapular. En esta ocasión, se afeitó y limpió la región escapular (betadine y alcohol) y se hizo una pequeña incisión (1 cm) usando un escalpelo estéril. Se insertó la bomba osmótica y se cerró la herida con un clip de acero inoxidable estéril. Se dejaron recuperar los animales y se devolvieron a su jaula. Las bombas osmóticas contenían el tratamiento apropiado disuelto en polietilenglicol 300 (PEG300). Se llenaron las bombas osmóticas con la solución apropiada un día antes de la implantación. Los animales fueron monitorizados diariamente en cuanto a signos de toxicidad aguda al tratamiento con el fármaco (p.ej., letargia, pelaje áspero).

Después de 14 días de tratamiento con el fármaco, las ratas fueron anestesiadas con ketamina/xilazina. Después los animales fueron sacrificados por exsanguinaciones bajo anestesia. Se recogió una muestra de sangre por venopunción de la aorta abdominal, y se remitió para un análisis de células sanguíneas completo. Se puso una porción de la sangre en un tubo independiente, se centrifugó a 12.000 g durante 1 minuto, y se retiró la capa de plasma y se congeló a -20°C. Las próstatas ventrales, vesículas seminales, músculo elevador del ano, hígado, riñones, bazo, pulmones y corazón fueron retirados, limpiados de tejido extraño, pesados, y colocados en viales que contenían formalina tamponada neutra al 10%. Se enviaron los tejidos conservados a GTX, Inc. para un análisis histopatológico.

Para el análisis de datos, los pesos de todos los órganos se normalizaron al peso corporal, y se analizaron para cualquier diferencia estadística significativa por ANOVA de un factor. Los pesos de próstata y vesícula seminal se usaron como índices para la evaluación de la actividad androgénica, y el peso del músculo elevador del ano se usó para evaluar la actividad anabólica.

Resultados

Compuestos 1 y 2

5 Las actividades androgénicas y anabólicas de los compuestos 1 y 2 se examinaron en un modelo de rata castrada después de 14 días de administración. Se usaron Controles Intactos (no castradas, no tratadas) y Controles Castrados (castradas, no tratadas) como grupos de control.

10 Como se muestra en la Tabla 1 y Figura 1, los pesos de próstata, vesícula seminal y músculo elevador del ano en las ratas castradas disminuyeron significativamente, debido a la ablación de la producción de andrógenos endógenos. El tratamiento con 1 mg/d de los compuestos 1 y 2 dio como resultado un aumento en los pesos de la próstata, vesícula seminal y músculo elevador del ano. Los compuestos 1 y 2 mostraron menor potencia y actividad intrínseca en aumentar los pesos de la próstata y vesícula seminal, pero una mayor potencia y actividad intrínseca en aumentar el peso del músculo elevador del ano. Particularmente, el compuesto 1 pudo mantener el peso del músculo elevador del ano de los animales castrados en el mismo nivel que el de los animales intactos. Por tanto, el compuesto 1 es un potente agente anabólico no esteroideo. Esta es una mejora significativa sobre compuestos previos, en que este compuesto estimula selectivamente el crecimiento muscular y otros efectos anabólicos, a la vez que tiene menos efecto sobre la próstata y las vesículas seminales. Esto puede ser particularmente relevante en hombres en edad madura con problemas relacionados con el desarrollo o progresión de cáncer de próstata.

Tabla 1

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

Compuesto 7

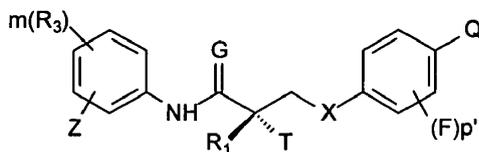
20 Las actividades androgénicas y anabólicas del compuesto 7 se examinaron en un modelo de rata castrada después de 14 días de administración. Se usaron Controles Intactos (no castradas, no tratadas) y Controles Castrados (castradas, no tratadas) como grupos de control. Las ratas fueron castradas en el día 0 y recibieron dosis subcutáneas diarias (0,05 a 3 mg/día) del Compuesto 7 en un vehículo de DMSO/PEG. Las ratas fueron sacrificadas en el día final y se determinaron los pesos húmedos de órganos androgénicos (próstata y vesículas seminales) y anabólicos (elevador del ano).

25 Como se muestra en la Figura 2, el tratamiento con dosis crecientes del compuesto 7 dio como resultado un aumento en los pesos de la próstata, vesículas seminales y músculo elevador del ano de una manera dependiente de la dosis. El compuesto 7 mostró menor potencia y actividad intrínseca en aumentar los pesos de la próstata y vesícula seminal, pero una mayor potencia y actividad intrínseca en aumentar el peso del músculo elevador del ano.

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la estructura de fórmula IV:



IV

en donde X es O;

5 G es O o S;

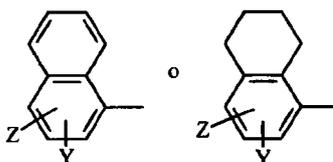
T es OH, OR, NHCOCH₃ o NHCOR;

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

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

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;

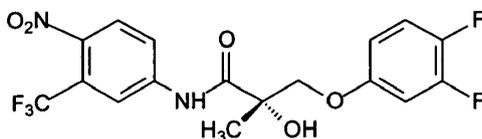
15 Y es CF₃, F, Br, Cl, I, CN o Sn(R)₃;

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, OH, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R o SR;

p' es un número entero de 1-4; y

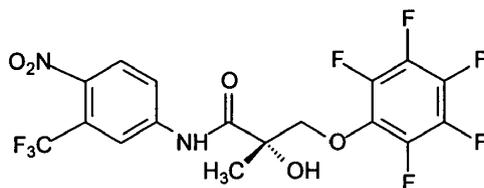
20 m es un número entero de 1-3.

2. El compuesto según la reivindicación 1, representado por la estructura de fórmula 1:



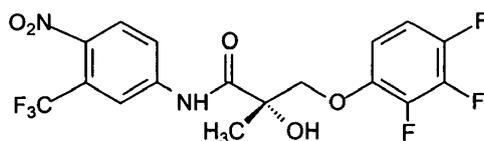
1.

3. El compuesto según la reivindicación 1, representado por la estructura de fórmula 2:



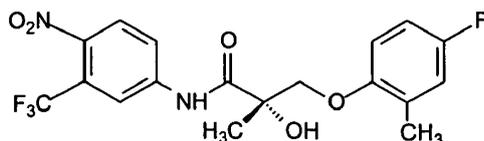
2.

4. El compuesto según la reivindicación 1, representado por la estructura de fórmula 3:



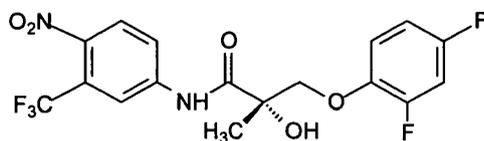
3.

5. Un compuesto representado por la estructura de fórmula 4:



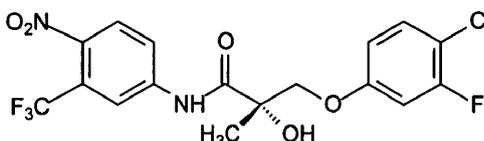
4.

6. El compuesto según la reivindicación 1, representado por la estructura de fórmula 5:



5.

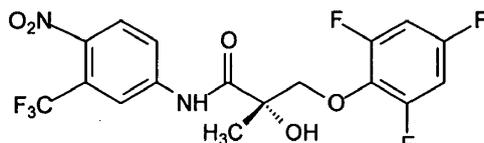
7. El compuesto según la reivindicación 1, representado por la estructura de fórmula 7:



7.

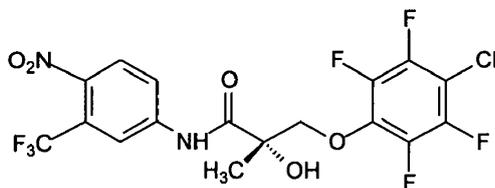
10

8. El compuesto según la reivindicación 1, representado por la estructura de fórmula 11:



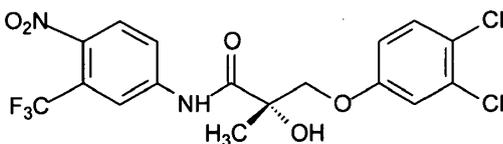
11.

9. El compuesto según la reivindicación 1, representado por la estructura de fórmula 12:



12.

10. Un compuesto representado por la estructura de fórmula 9:



9.

- 5 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde dicho compuesto es su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos.
12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11; y un excipiente o diluyente adecuado.
- 10 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en la supresión de la producción de esperma.
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en contracepción en un sujeto masculino.
15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en terapia hormonal.
16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en terapia de sustitución de hormonas.
- 15 17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en el tratamiento de un sujeto que padece cáncer de próstata.
18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en la prevención del cáncer de próstata en un sujeto.
- 20 19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en el retraso de la progresión del cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata.
20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en la prevención de la recurrencia de cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata.
21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en el tratamiento de la recurrencia de cáncer de próstata en un sujeto que padece cáncer de próstata.
- 25 22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en el tratamiento de una afección de ojos secos.
23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en la prevención de una afección de ojos secos.
- 30 24. El compuesto para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15-23 o el uso según la reivindicación 13 o 14, en donde dicho uso comprende administrar una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto y un excipiente farmacéuticamente aceptable.