

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 313**

51 Int. Cl.:

**C07C 255/60** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2007 PCT/US2007/015895**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2008 WO08008433**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2007 E 07796823 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2038252**

54 Título: **Acilanilidas sustituidas y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

**12.07.2006 US 830158 P**  
**24.08.2006 US 839665 P**  
**16.04.2007 US 907748 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.03.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 606 313 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

Acilanilidas sustituidas y métodos de uso de las mismas

**Campo de la invención**

5 La presente invención proporciona compuestos de acilanilida sustituida y usos de los mismos en el tratamiento de una diversidad de enfermedades y afecciones en un sujeto, incluyendo, *inter-alia*, una enfermedad y/o trastorno de debilitamiento muscular o una enfermedad y/o trastorno relacionado con los huesos.

**Antecedentes de la invención**

10 La superfamilia del receptor de la hormona nuclear es una de las clases más grandes de factores de transcripción y está involucrada en multitud de procesos fisiológicos. Los 48 miembros de esta familia están divididos en tres clases, estando comprendida la clase 1 por los receptores de andrógenos (AR), estrógenos (ER- $\alpha$  y ER- $\beta$ ), glucocorticoides (GR), progesterona (PR) y mineralocorticoides (MR). La clase 2 contiene receptores de retinoides, tiroides y vitamina D, mientras que la clase 3 incluye receptores para los cuales todavía están por identificar los ligandos (huérfanos). Los receptores de la hormona nuclear tienen un dominio N-terminal (NTD) cuya función está menos caracterizada, un dominio de unión a ADN que es responsable de la unión del receptor a elementos de respuesta de ADN, una  
15 región bisagra que contiene la señal de localización nuclear y un dominio de unión a ligando (LBD) al cual los ligandos se unen y activan o inhiben la acción del receptor. Además, hay dos dominios de función de activación, uno en el NTD (AF-1) y el otro en el LBD (AF-2). Debido a la alta homología de secuencia de aminoácidos del DBD, moderada homología y características estructurales secundaria y terciaria similares del LBD, y características químicas comunes de los ligandos esteroideos, los receptores de clase I son con frecuencia capaces de unirse (es decir, tienen reactividad cruzada) con los ligandos de los otros receptores de clase I. Por ejemplo, estudios preliminares con AR y ER sugieren que la orientación del esteroide en el LBD, con el anillo A esteroide en contacto con la hélice-3 y el anillo D en contacto con residuos de la hélice 11, es probable que sea general para todos los receptores de hormonas esteroideas.

25 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 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 esteroides 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 acetato (Sundaram et al., "7 Alpha-Methyl-Nortestosterone (MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception," Ann. Med., 25:199-205 (1993). Debido a que el AR está 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. Publicaciones que describen moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) incluyen los documentos US 2005/038110 A1, US 2006/035965 A1, Kim et al., (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther. 315(1), 230-239, y el documento WO 98/55153 A1.

45 El receptor de progesterona humano (PR) se presenta en tres isoformas diferentes: PR-A, PR-B y PR-C (Kastner et al., EMBO J 9:1603-1614, 1990; Wei et al., Mol Endo 10:1379-1387, 1996), de los cuales el PR-A y PR-B son los más abundantes. Sin embargo, la relación de isoformas PR-A frente a PR-B no es constante entre los tejidos diana, y esto puede alterar la respuesta celular, debido a que la actividad de cada isoforma puede variar.

50 Existen muy pocos compuestos que exhiben una actividad parcial de progestina bajo una amplia diversidad de condiciones. RU-486, la antiprogestina usada de forma más común, presenta actividad agonista parcial solo bajo condiciones seleccionadas. Los compuestos de antiprogestina con actividad agonista parcial son útiles para tratar diversas enfermedades y afecciones reguladas por progestina, sin embargo, las pocas antiprogestinas conocidas solo tienen actividad agonista parcial limitada y sique existiendo una necesidad en la técnica de antiprogestinas con actividad agonista parcial de amplio espectro.

55 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 solo 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 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 DIU 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 uso de preservativos y la vasectomía. El uso del preservativo, 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 para el hombre, particularmente métodos a largo plazo que no requieran actividad preparativa inmediatamente antes de un acto sexual, tales métodos podrían aumentar significativamente la probabilidad de que los hombres 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. De estos ésteres el enantato de testosterona es el más ampliamente usado. 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 supra fisiológicos 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)).

La densidad mineral del hueso (BMD) disminuye con la edad tanto en hombre como en mujeres. Las cantidades disminuidas de contenido mineral (BMC) y densidad (BMD) del hueso se correlacionan con una resistencia ósea disminuida, y predisponen a la fractura.

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 aumente 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 del hueso 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.

5 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.

10 La pérdida de masa muscular que se produce durante el debilitamiento muscular puede caracterizarse por ruptura o degradación de proteína muscular por catabolismo. El catabolismo de proteína se da por una tasa inusualmente alta de degradación de proteína, una tasa inusualmente baja de síntesis de proteína o una combinación de ambas. El catabolismo de la proteína muscular, tanto si está provocado por un alto grado de degradación de proteína o un bajo grado de síntesis de proteína, lleva a una disminución en la masa muscular y al debilitamiento muscular.

15 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; Atrofias Musculares tales como Atrofia Muscular PosPoliomielitis (PPMA); caquexias tales como caquexia cardíaca, caquexia por SIDA, y caquexia por cáncer, malnutrición, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, insuficiencia renal terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, infección por VIH, SIDA y cardiomiopatía.

20 Además, otras circunstancias y afecciones están relacionadas con y pueden causar debilitamiento muscular. Estas incluyen dolor lumbar crónico, 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 debida a enfermedad o lesión, y alcoholismo.

25 Una ruta de señalización del receptor de andrógenos (AR) intacta es crucial, entre otros, para el desarrollo apropiado de músculos esqueléticos. Además, una ruta de señalización del AR intacta aumenta la masa muscular magra, la resistencia muscular y la síntesis de proteínas del músculo.

30 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 fractura ósea y mala forma física. Además, el debilitamiento muscular es un potente predictor de morbilidad y mortalidad en pacientes que sufren caquexia y SIDA.

35 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 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 debilitamiento muscular crónico o sarcopenia; e) disminución de la incidencia de, detención o provocación de una regresión del cáncer de próstata. f) sustitución de andrógenos oral y/u otras áreas terapéuticas clínicas y/o de diagnóstico.

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

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

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

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

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

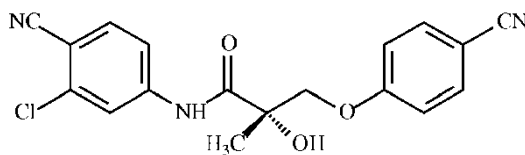
10 Las lesiones de la médula espinal (SCI) pueden dar por resultado la alteración de la secreción o producción del neurotransmisor central, que a su vez puede provocar una disfunción del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, llevando a disminuciones en los niveles de testosterona y otras hormonas. LME u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

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

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

#### Compendio de la invención

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula S-(I):



S-(I)

25 En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende el compuesto de fórmula S-(I) y un vehículo, diluyente, o sal, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona el compuesto S-(I), o la composición que comprende el compuesto de fórmula S-(I) y el vehículo, diluyente, o sal, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable, para su uso como medicamento.

30 Como se describe en el presente documento, el compuesto es un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM). En una realización, el SARM es un agonista parcial. En una realización, el SARM es un agonista selectivo para un tejido, o en algunas realizaciones, un antagonista selectivo para un tejido.

35 En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto representado por la estructura de fórmula S-(I) para su uso en contracepción en un sujeto masculino; terapia hormonal; tratar un sujeto que sufre cáncer de próstata; retrasar la progresión del cáncer de próstata; tratar un trastorno relacionado con el hueso en un sujeto; aumentar una masa ósea en un sujeto; promover la formación de hueso; tratar, reducir la incidencia de, retrasar la progresión de, reducir la gravedad de, o aliviar los síntomas asociados con un trastorno de debilitamiento muscular; tratar, reducir la gravedad de, reducir la incidencia de, retrasar el inicio de, o reducir la patogénesis de diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, enfermedades asociadas con diabetes, afección de hígado graso, enfermedad cardiovascular o caquexia; tratar una enfermedad o afección del ojo; reducir la masa grasa; o aumentar la masa magra.

40 De acuerdo con este aspecto, y en una realización, el trastorno relacionado con el hueso está seleccionado de osteoporosis, osteopenia, resorción ósea aumentada, fractura ósea, fragilidad ósea, pérdida de densidad mineral del hueso (BMD), o una combinación de los mismos. En una realización, la composición aumenta la resistencia de un hueso, estimula o potencia la osteoblastogénesis, o inhibe la proliferación de osteoclastos.

45 De acuerdo con este aspecto, y en una realización, el trastorno de debilitamiento muscular es debido a una patología, dolencia, enfermedad o afección. En una realización, la patología, dolencia, enfermedad o afección es neurológica, infecciosa, crónica o genética. En una realización, la patología, dolencia, enfermedad o afección es una distrofia muscular, una atrofia muscular, atrofia muscular espinal-bulbar asociada al cromosoma X (SBMA), una

caquexia, malnutrición, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, insuficiencia renal terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, infección por VIH, SIDA o cardiomiopatía.

5 En una realización, el trastorno de debilitamiento muscular es un trastorno de debilitamiento muscular asociado a la edad, un trastorno de debilitamiento muscular asociado a desacondicionamiento por desuso, o el trastorno de debilitamiento muscular es debido a dolor lumbar, quemaduras, lesión o daño en el sistema nervioso central (SNC), lesión o daño nervioso periférico, lesión o daño de la médula espinal, lesión o daño químico o alcoholismo.

En una realización, la enfermedad o trastorno del ojo comprende síndrome de Sjögren o xerofthalmia.

10 También se describen en la presente memoria métodos para suprimir espermatogénesis; la contracepción masculina; terapia hormonal; tratar el cáncer de próstata; retrasar la progresión del cáncer de próstata; tratar un trastorno relacionado con el hueso en un sujeto, o aumentar una masa ósea en un sujeto y/o promover la formación de hueso en un sujeto; tratar, reducir la incidencia de, retrasar la progresión de, reducir la gravedad de, o aliviar los síntomas asociados con un trastorno de debilitamiento muscular; tratar, reducir la gravedad de, reducir la incidencia de, retrasar el inicio de, o reducir la patogénesis de diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, enfermedades asociadas con diabetes, afección de hígado graso, enfermedad cardiovascular o caquexia; tratar una enfermedad o afección del ojo; reducir la masa grasa; o aumentar una masa ósea en un sujeto.

### 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:

20 Figura 1: Esquemas de síntesis para la preparación del compuesto de fórmula (I). **Fig 1A** es un esquema de síntesis para la preparación de un enantiómero (S) de un compuesto de fórmula (I) (S-I). **Fig 1B** es un esquema de síntesis para la preparación de un enantiómero (R) de un compuesto de fórmula (I) (S-I). **Fig 1C** es un esquema de síntesis para la preparación de un enantiómero (S) de un compuesto de fórmula (I) (S-I) que incluye un intermedio oxirano. **Fig 1D** es un esquema de síntesis para la preparación de un enantiómero (R) de un compuesto de fórmula (I) (R-I) que incluye un intermedio oxirano. **Fig 1E** es un esquema de síntesis para la preparación de un enantiómero (S) de un compuesto de fórmula (I) (S-I) que implica la adición de anillo B antes de la adición de anillo A. **Fig 1F** es un esquema de síntesis para la preparación de un enantiómero (R) de un compuesto de fórmula (I) (R-I) que implica la adición de anillo B antes de la adición de anillo A. **Fig 1G** es un esquema de síntesis para la preparación de un enantiómero (S) de un compuesto de fórmula (I) (S-I) que usa intermedio de 2-tribromometil-[1,3]dioxolan-4-ona y que implica adición de anillo B antes de la adición de anillo A. **Fig 1H** es un esquema de síntesis para la preparación de un enantiómero (R) de un compuesto de fórmula (I) (R-I) que usa intermedio de 2-tribromometil-[1,3]dioxolan-4-ona y que implica adición de anillo B antes de la adición de anillo A. **Fig 1I** es un esquema de síntesis para la preparación de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula (I), que implica intermedio de oxazolidindiona y adición de anillo B antes del anillo A. **Fig 1J** es un esquema de síntesis para la preparación de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula (I), que implica un intermedio de oxirano y adición de anillo B antes del anillo A. **Fig 1K** es un esquema de síntesis para la preparación a gran escala de un enantiómero (S) de un compuesto de fórmula (I) (S-I). **Fig 1L** es un esquema de síntesis para la preparación a gran escala de un enantiómero (S) de un compuesto de fórmula (I) (S-I), que incluye un intermedio oxirano.

Figura 2: Efecto de S-(III) sobre la transactivación del receptor esteroideo (modo agonista).

Figura 3: Efecto de S-(III) sobre la transactivación del receptor esteroideo (modo antagonista).

40 Figura 4: Efecto de S-(II) sobre la transactivación del receptor esteroideo (modo agonista).

Figura 5: Efecto de S-(II) sobre la transactivación del receptor esteroideo (modo antagonista).

Figura 6: Efecto de S-(I) sobre la transactivación del receptor esteroideo (modo agonista).

Figura 7: Efecto de S-(I) sobre la transactivación del receptor esteroideo (modo antagonista).

Figura 8: Actividad anabólica y androgénica del compuesto S-(I).

### 45 Descripción detallada de la presente invención

En la siguiente descripción detallada, se exponen numerosos detalles específicos con el fin de proporcionar un entendimiento completo de la invención. Sin embargo, los expertos en la técnica entenderán que la presente invención puede ser practicada sin estos detalles específicos. En otros casos, métodos, procedimientos y componentes bien conocidos no se han descrito en detalle para no complicar la presente invención.

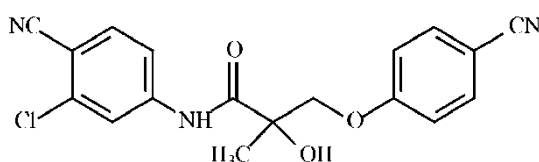
50 La presente invención proporciona, en una realización, una acilanilida sustituida caracterizada por la estructura de Fórmula S-(I). En una realización, el compuesto es un SARM. En una realización, el compuesto es útil en el tratamiento de una diversidad de afecciones o enfermedades, incluyendo, entre otras, terapia de sustitución de testosterona oral, contracepción masculina, mantener el deseo sexual en la mujer, osteoporosis, tratar cáncer de

5 próstata y/o visualizar el cáncer de próstata. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son ligandos no esteroideos para el AR y exhiben actividad androgénica y/o anabólica. En algunas realizaciones, los compuestos son agonistas parciales o antagonistas parciales de una forma selectiva para un tejido. En algunas realizaciones, los compuestos son agonistas totales o antagonistas totales de una forma selectiva para un tejido, que en algunas realizaciones, permite efectos androgénicos y/o anabólicos selectivos para un tejido. Estos agentes pueden ser activos solos o combinados con progestinas o estrógenos, u otros agentes, como se describe en la presente memoria. En otras realizaciones, los agentes son agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales.

10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos, que son útiles en la terapia de sustitución de andrógenos (ART), útiles en a) mejorar la composición corporal; b) aumentar la densidad mineral del hueso (BMD); c) aumentar la masa ósea; d) aumentar la resistencia ósea; e) mejorar la función ósea; f) disminuir el riesgo de fractura; g) aumentar la resistencia muscular; h) aumentar la función muscular; i) mejorar la tolerancia al ejercicio; j) potenciar la libido; k) mejorar el rendimiento sexual; l) mejorar el estado de ánimo y/o m) mejorar la cognición.

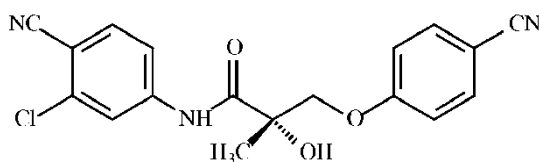
15 En algunas realizaciones, se describen en la presente memoria procesos sintéticos de preparación de compuestos SARM de la presente invención. En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones que comprenden los compuestos moduladores selectivos de andrógenos o el uso de los mismos para unirse a un AR, modular la espermatogénesis, la formación y/o la resorción ósea, tratar el debilitamiento muscular o enfermedades asociadas con debilitamiento muscular, tratar el cáncer de próstata y/o proporcionar terapia hormonal para afecciones dependientes de andrógenos.

20 Se describe en la presente memoria un compuesto representado por la estructura de fórmula (I):



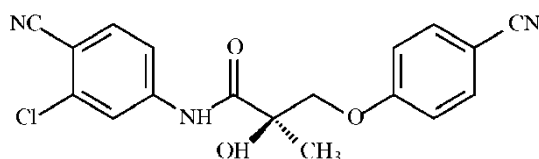
(I)

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula S-(I):



S-(I)

También se describe en la presente memoria un compuesto representado por la estructura de fórmula R-(I):



R-(I)

25 La invención incluye "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de fórmula S-(I) de la presente invención, que pueden producirse, mediante reacción de un compuesto de la presente invención con un ácido o base.

30 Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de aminas de Fórmula S-(I) pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. En una realización, ejemplos de sales inorgánicas de aminas son bisulfatos, boratos, bromuros, cloruros, hemisulfatos, hidrobromatos, hidrocloatos, 2-hidroxietilsulfonatos (hidroxietanosulfonatos), yodatos, yoduros, isotionatos, nitratos, persulfatos, fosfatos, sulfatos, sulfamatos, sulfanilatos, ácidos sulfónicos (alquilsulfonatos, arilsulfonatos, alquilsulfonatos sustituidos con halógeno, arilsulfonatos sustituidos con halógeno), sulfonatos y tiocianatos.

35 En una realización, ejemplos de sales orgánicas de aminas comprenden clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son acetatos,

argininas, aspartatos, ascorbatos, adipatos, antranilato, alcano-carboxilatos, alcano-carboxilatos sustituidos, alginatos, bencenosulfonatos, benzoatos, bisulfatos, butiratos, bicarbonatos, bitartratos, carboxilato, citratos, canforatos, canfosulfonatos, ciclohexilsulfamatos, ciclopentanopropionatos, edetatos de calcio, camsilatos, carbonatos, clavulanatos, cinnamatos, dicarboxilatos, digluconatos, dodecilsulfonatos, dihidrocloruros, decanoatos, enantuiatos, etanosulfonatos, edetatos, edisilatos, estolatos, esilatos, fumaratos, formiatos, fluoruros, galacturonato, gluconatos, glutamatos, glicolatos, glucorato, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, gluceptatos, glicolilarsanilatos, glutaratos, glutamato, heptanoatos, hexanoatos, hidroximaleatos, ácidos hidrocarboxílicos, hexilresorcinatos, hidroxibenzoatos, hidroxinaftoato, hidrofluorato, lactatos, lactobionatos, lauratos, malatos, maleatos, metilénbis(beta-oxinaftoato), malonatos, mandelatos, mesilatos, metanosulfonatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfonatos, maleatos de monopotasio, mucatos, monocarboxilatos, mitratos, naftalenosulfonatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, napsilatos, N-metilglucaminas, oxalatos, octanoatos, oleatos, pamoatos, fenilacetatos, picratos, fenilbenzoatos, pivalatos, propionatos, ftalatos, fenilacetato, pectinatos, fenilpropionatos, palmitatos, pantotenatos, poligalacturatos, piruvatos, quinatos, salicilatos, succinatos, estearatos, sulfanilato, subacetatos, tartratos, teofilina-acetatos, p-toluenosulfonatos (tosilatos), trifluoroacetatos, tereftalatos, tannatos, teoclatos, trihaloacetatos, trietiduro, tricarboxilatos, undecanoatos o valeratos.

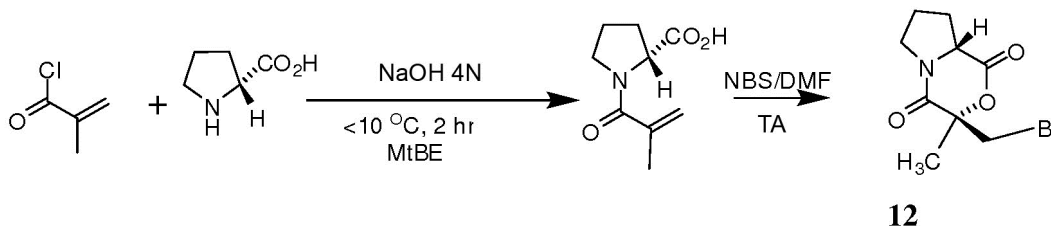
En una realización, ejemplos de sales inorgánicas de ácidos carboxílicos o fenoles comprenden amonio, metales alcalinos que incluyen litio, sodio, potasio, cesio; metales alcalinotérreos que incluyen calcio, magnesio, aluminio; cinc, bario, cloruros o amonios cuaternarios.

En otra realización, ejemplos de sales orgánicas de ácidos carboxílicos o fenoles comprenden arginina, aminas orgánicas que incluyen aminas orgánicas alifáticas, aminas orgánicas alicíclicas, aminas orgánicas aromáticas, benzatina, t-butilaminas, benetaminas (N-bencilfenetilamina), dicitohexilaminas, dimetilaminas, dietanolaminas, etanolaminas, etilendiaminas, hidrabaminas, imidazoles, lisinas, metilaminas, meglaminas, N-metil-D-glucaminas, N,N'-dibencil-etilendiaminas, nicotinamidas, aminas orgánicas, ornitinas, piridinas, picolinas, piperazinas, procaina, tri(hidroximetil)metilaminas, trietilaminas, trietanolaminas, trimetilaminas, trometaminas o ureas.

Las sales pueden formarse por medios convencionales, tal como haciendo reaccionar la forma base libre o ácido libre del producto con uno o más equivalentes del ácido o base apropiado en un disolvente o medio en que la sal es insoluble o en un disolvente tal como agua, que se elimina a vacío o por secado por congelación o por intercambio de iones de una sal existente para otro ión o resina de intercambio iónico adecuado.

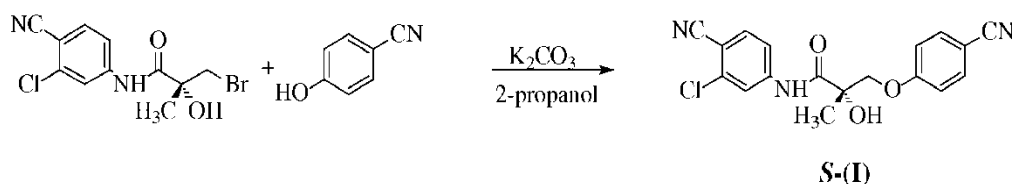
la presente invención proporciona, en otras realizaciones, productos farmacéuticos de los compuestos. El término "producto farmacéutico" se refiere, en otras realizaciones, a una composición adecuada para el uso farmacéutico (composición farmacéutica), por ejemplo, como se describe en la presente memoria.

En otra realización, se describe en la presente memoria un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula **S-(I)**. En una realización, la primera etapa en dicho proceso comprende la del esquema siguiente:



Las Figuras 1K y 1L proporcionan un proceso para la preparación de una síntesis a gran escala de compuestos de fórmulas **S-(I)**.

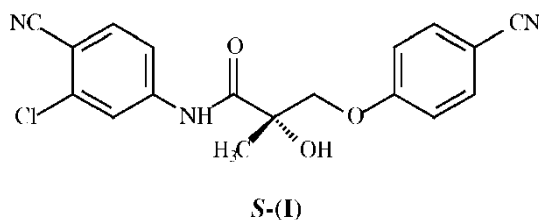
La presente solicitud proporciona un proceso para preparar un compuesto representado por la estructura de fórmula **S-(I)**, como se representa en la Figura 1 y el Ejemplo 1:



40

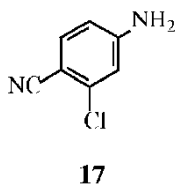


En otra realización, se describe en el presente documento un proceso para preparar un enantiómero (S) de un compuesto representado por la estructura de fórmula S-(I):

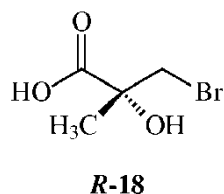


comprendiendo dicho proceso las etapas de:

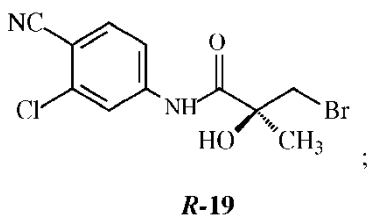
- 5 a) acoplar una amina de fórmula **17**:



con el ácido carboxílico de fórmula **R-18**



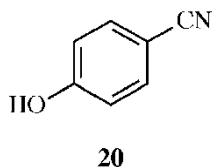
en presencia de un reaccionante de acoplamiento, para producir una amida de fórmula **R-19**



10

y

- b) hacer reaccionar la amida de fórmula R-19 con un compuesto de fórmula 20:



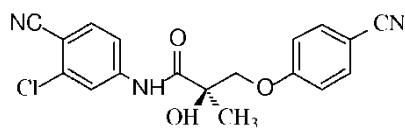
para producir un compuesto de fórmula **S-(I)**.

- 15 En una realización, el compuesto **R-18** de la etapa (a) se hace reaccionar con un agente de acoplamiento antes de la adición del compuesto de fórmula **17**.

La Figura 1A y el Ejemplo 1 proporcionan una realización de un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula **S-(I)**.

- 20 En otra realización, las condiciones de la etapa (b) del proceso representado antes en la presente memoria puede comprender carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, u otra base apropiada para esta reacción, usar 2-propanol, THF o metiletilcetona como disolvente, opcionalmente con un catalizador de transición, BTBAC (cloruro de benciltributilamonio) u otro agente adecuado.

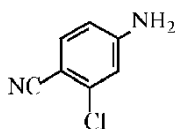
En otra realización, se describe en el presente documento un proceso para preparar un enantiómero (R) de un compuesto representado por la estructura de fórmula **R-1**):



**R-1** ;

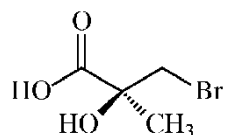
comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- 5 a) acoplar una amina de fórmula **17**:



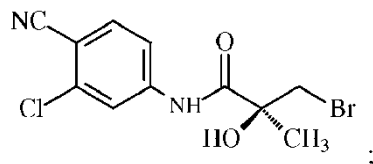
**17**

con el ácido carboxílico de fórmula **S-18**



**S-18**

en presencia de un reaccionante de acoplamiento, para producir una amida de fórmula **S-19**

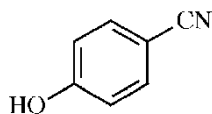


**S-19**

10

y

- b) hacer reaccionar la amida de fórmula **S-19** con un compuesto de fórmula **20**



**20**

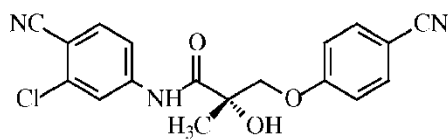
para producir un compuesto de fórmula **R-1**.

- 15 En una realización, el compuesto **S-18** de la etapa (a) se hace reaccionar con un agente de acoplamiento antes de la adición del compuesto de fórmula **17**.

La Figura 1B representa una realización de tal proceso para la preparación del compuesto de fórmula **R-1**.

- 20 En otra realización, las condiciones de la etapa (b) del proceso representado antes en la presente memoria puede comprender carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, u otra base apropiada para esta reacción, usar 2-propanol, THF o metiletilcetona como disolvente, opcionalmente con un catalizador de transición, BTBAC (cloruro de benciltributilamonio) u otro agente adecuado.

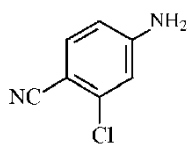
Se describe en la presente memoria un proceso para preparar un enantiómero (S) de un compuesto representado por la estructura de fórmula **S-1**)



**S-1**)

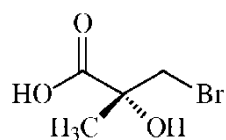
comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- 5 a) acoplar una amina de fórmula **17**:



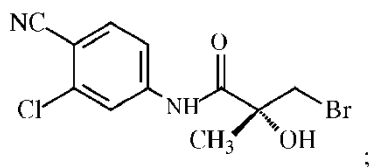
**17**

con el ácido carboxílico de fórmula **R-18**



**R-18**

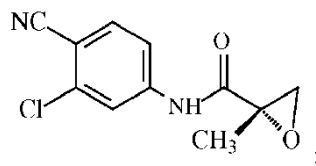
en presencia de un reaccionante de acoplamiento, para producir una amida de fórmula **R-19**



**R-19**

10

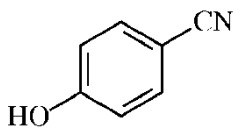
- b) hacer reaccionar la amida de fórmula **R-19**, con una base para formar un oxirano **S-21**



**S-21**

y

- c) hacer reaccionar el oxirano de fórmula **S-21** con un compuesto de fórmula **20**:



**20**

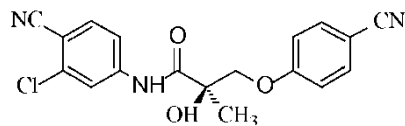
15

para producir un compuesto de fórmula **S-1**).

En una realización, el compuesto **R-18** de la etapa (a) se hace reaccionar con un agente de acoplamiento antes de la adición del compuesto de fórmula **17**.

La Figura 1C representa una realización de tal proceso para la preparación del compuesto de fórmula **S-1**.

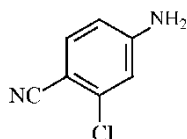
También se describe en la presente memoria un proceso para preparar un enantiómero (R) del compuesto representado por la estructura de fórmula **R-1**:



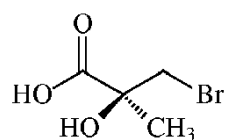
**R-1**

5 comprendiendo dicho proceso las etapas de:

a) acoplar una amina de fórmula **17**:

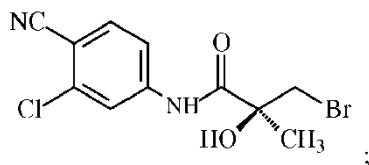


con el ácido carboxílico de fórmula **S-18**



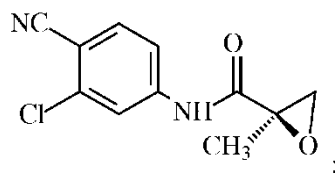
**S-18**

10 en presencia de un reaccionante de acoplamiento, para producir una amida de fórmula **S-19**



**S-19**

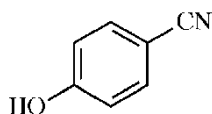
b) hacer reaccionar la amida de fórmula **S-19**, con una base para formar un oxirano **R-21**



**R-21**

y

15 c) hacer reaccionar el oxirano de fórmula **R-21** con un compuesto de fórmula 20;



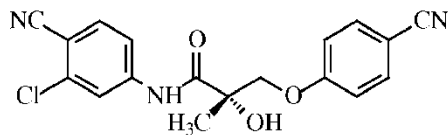
**20**

para producir un compuesto de fórmula **R-1**.

En una realización, el compuesto **S-18** de la etapa (a) se hace reaccionar con un agente de acoplamiento antes de la adición del compuesto de fórmula **17**.

La Figura 1D representa una realización de tal proceso para la preparación del compuesto de fórmula **R-1**.

También se describe en la presente memoria un proceso para preparar un enantiómero (S) de un compuesto representado por la estructura de fórmula **S-1**



**S-1**

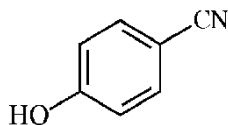
5 comprendiendo dicho proceso las etapas de:

a) hacer reaccionar un anillo de fórmula **S-22**



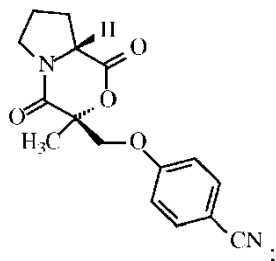
**S-22**

con un compuesto de fórmula **20**



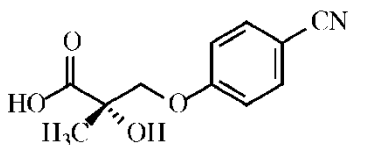
**20**

10 para producir un compuesto de fórmula **R-23**;



**R-23**

b) apertura del anillo del compuesto de fórmula **R-23** para producir un compuesto de fórmula **S-24**

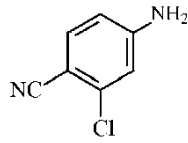


**S-24**

y

15

c) acoplar el ácido carboxílico del compuesto de fórmula **S-24** con la amina de fórmula **17**

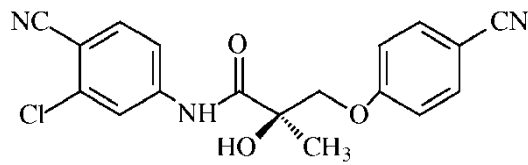


**17**

para producir el compuesto de fórmula **S-(I)**.

La Figura 1E representa una realización de tal proceso para la preparación del compuesto de fórmula **S-(I)**.

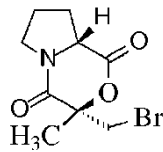
- 5 Se describe también en el presente documento un proceso para preparar un enantiómero (R) de un compuesto representado por la estructura de fórmula **R-(I)**:



**R-(I)**

comprendiendo dicho proceso las etapas de:

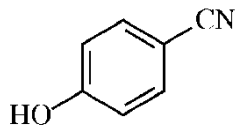
- a) hacer reaccionar un anillo de fórmula **R-22**



**R-22**

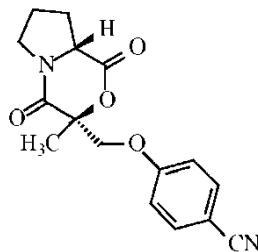
10

con un compuesto de fórmula **20**



**20**

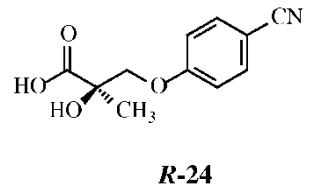
para producir un compuesto de fórmula **S-23**;



**S-23**

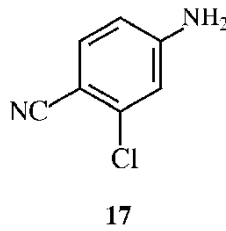
15

b) apertura del anillo del compuesto de fórmula **S-23** para producir un compuesto de fórmula **R-24**:



y

c) acoplar el ácido carboxílico del compuesto de fórmula **R-24** con la amina de fórmula **17**

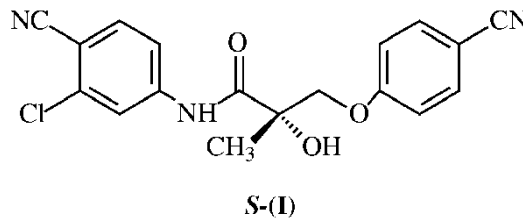


5

para producir el compuesto de fórmula **R-(I)**.

La Figura 1F representa una realización de tal proceso para la preparación del compuesto de fórmula **R-(I)**.

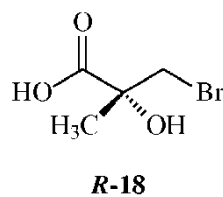
Se describe en la presente memoria un proceso para preparar un enantiómero (S) de un compuesto representado por la estructura de fórmula **S-(I)**



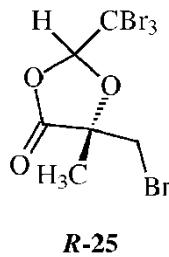
10

comprendiendo dicho proceso las etapas de:

a) hacer reaccionar el ácido carboxílico de fórmula **R-18**

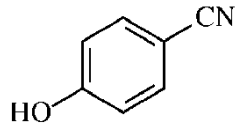


con tribromoacetaldehído para producir un compuesto de fórmula **R-25**:



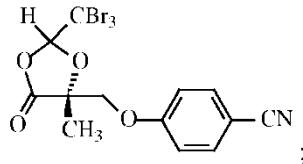
15

b) hacer reaccionar el derivado de dioxolano **R-25** con un compuesto de fórmula **20**



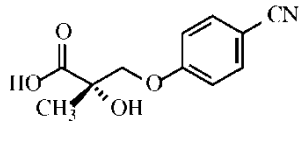
**20**

para producir un compuesto de fórmula **R-26**;



**R-26**

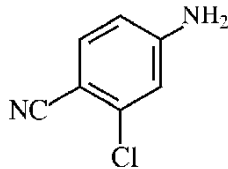
5 c) apertura del anillo del compuesto de fórmula **R-26** para producir un compuesto de fórmula **S-24**



**S-24**

y

d) acoplar el ácido carboxílico del compuesto de fórmula **S-24** con la amina de fórmula **17**

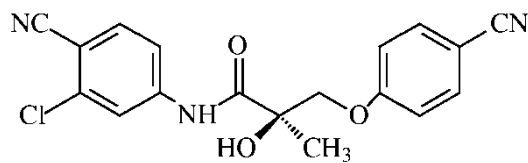


**17**

10 para producir el compuesto de fórmula **S-(I)**.

La Figura 1G representa una realización de tal proceso para la preparación del compuesto de fórmula **S-(I)**.

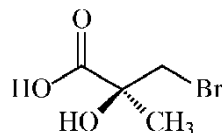
También se describe en la presente memoria un proceso para preparar un enantiómero (R) de un compuesto representado por la estructura de fórmula **R-(I)**



**R-I**

15 comprendiendo dicho proceso las etapas de:

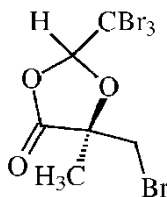
a) hacer reaccionar el ácido carboxílico de fórmula **S-18**



**S-18**

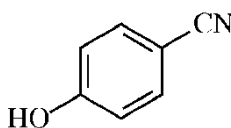


con tribromoacetaldehído para producir un compuesto de fórmula **S-25**:



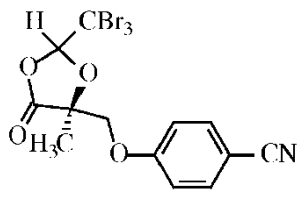
**S-25**

b) hacer reaccionar el derivado de dioxolano **S-25** con un compuesto de fórmula **20**:



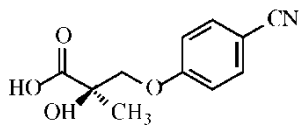
**20**

5 para producir un compuesto de fórmula **S-26**;



**S-26**

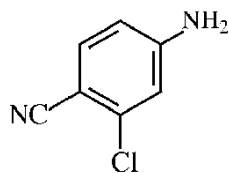
c) apertura del anillo del compuesto de fórmula **S-26** para producir un compuesto de fórmula **R-24**



**R-24**

y

10 d) acoplar el ácido carboxílico del compuesto de fórmula **R-24** con la amina de fórmula **17**:

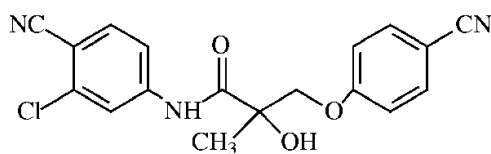


**17**

para producir el compuesto de fórmula **R-(I)**.

La Figura 1 representa una realización de tal proceso para la preparación del compuesto de fórmula **R-(I)**.

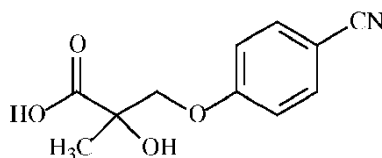
Se describe además adicionalmente en la presente memoria un proceso para preparar una mezcla racémica de un compuesto representado por la estructura de fórmula (I)



(I)

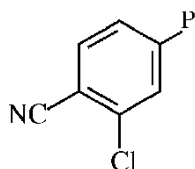
comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 24



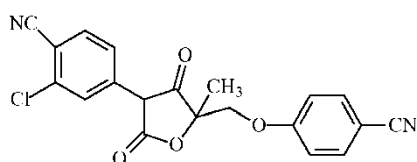
24

con un compuesto de fórmula 27

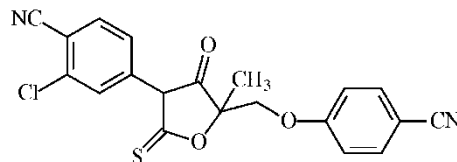


27

- 10 en la que P está seleccionado de isocianato (NCO) o isotiocianato (NCS) para producir un compuesto de fórmula 28a o 28b, respectivamente



28a

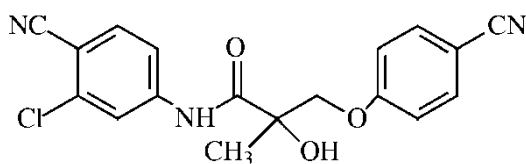


28b

b) apertura del anillo de la oxazolidindiona o el anillo de 2-tioxooxazolid-4-ona de fórmula 28a o 28b en presencia de una base para producir un compuesto de fórmula (I).

La Figura 11 representa una realización de tal proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I).

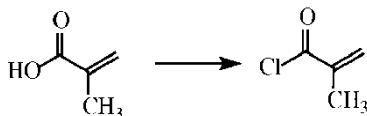
- 15 Se describe además adicionalmente en la presente memoria un proceso para preparar una mezcla racémica de un compuesto representado por la estructura de fórmula (I):



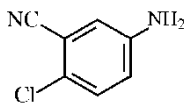
(I)

comprendiendo dicho proceso las etapas de:

a) clorar ácido metacrílico

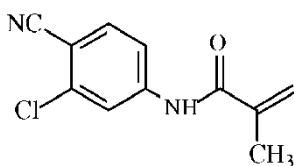


b) acoplar una 3-ciano 4-trifluorometil anilina de fórmula 17 con cloruro de metacrililo:



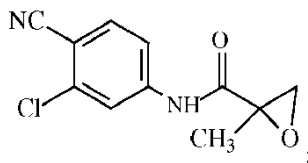
17

5 para producir la amida de fórmula 29:



29

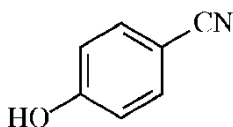
c) oxidar una amida de fórmula 29, para producir el oxirano de fórmula 21



21

y

10 d) hacer reaccionar el oxirano de fórmula 21 con un compuesto de fórmula 20;



20

para producir el compuesto de fórmula (I).

15 En otra realización, la oxidación de una amida de fórmula 29 de la etapa (c) comprende ozono. En otra realización, el agente oxidante es un peroxiácido, por ejemplo, ácido peracético, (CH<sub>3</sub>COOOH). En otra realización, el agente oxidante es ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA). En otra realización, el agente oxidante es Ácido Magnesio MonoPeroxifáltico (MMPP). En otra realización, el agente oxidante es peróxido de hidrógeno junto con cantidades catalíticas (1,0-0,1% mol) de sales de manganeso (2<sup>+</sup>).

La Figura 1J representa una realización de tal proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I).

20 Se describe adicionalmente en la presente memoria un proceso para preparar enantiómeros puros de los compuestos de la presente invención, que comprende las etapas de (a) preparar una mezcla racémica de un compuesto descrito en la presente memoria; y b) separar compuestos puros de la presente invención de su mezcla racémica.

25 En una realización, la separación del isómero (*R*) ópticamente activo o enantiómero (*S*), de los compuestos racémicos comprende técnicas de cristalización. En otra realización, las técnicas de cristalización incluyen cristalización diferencial de enantiómeros. En otra realización, las técnicas de cristalización incluyen cristalización diferencial de sales diastereoméricas (sales tartáricas o sales de quinina). En otra realización, las técnicas de cristalización incluyen cristalización diferencial de derivados auxiliares quirales (ésteres de mentol, etc). En otra

realización, la separación del isómero (*R*) ópticamente activo o enantiómero (*S*), de los compuestos racémicos comprende hacer reaccionar la mezcla racémica con otro grupo quiral, formar una mezcla diastereomérica seguido de separación de los diastereómeros y retirada del grupo quiral adicional para obtener enantiómeros puros. En otra realización, la separación del isómero (*R*) ópticamente activo o enantiómero (*S*), de las mezclas racémicas de compuestos comprende síntesis quiral. En otra realización, la separación del isómero (*R*) ópticamente activo o enantiómero (*S*) de la mezcla racémica de los compuestos comprende resolución biológica. En otra realización, la separación del isómero (*R*) ópticamente activo o enantiómero (*S*) de la mezcla racémica de los compuestos comprende resolución enzimática. En otra realización, la separación del isómero (*R*) ópticamente activo o enantiómero (*S*), de la mezcla racémica de los compuestos comprende separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral. En otra realización, la separación del isómero (*R*) ópticamente activo o enantiómero (*S*), de la mezcla racémica de los compuestos comprende cromatografía de afinidad. En otra realización, la separación del isómero (*R*) ópticamente activo o enantiómero (*S*), de la mezcla racémica de los compuestos comprende electroforesis capilar. En otra realización, la separación del isómero (*R*) ópticamente activo o enantiómero (*S*), de la mezcla racémica de los compuestos comprende formar un grupo éster del grupo hidroxilo del carbono quiral con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido (-)-canfánico, separar los ésteres diastereoméricos así obtenidos, por cristalización fraccionada o preferiblemente, por cromatografía ultrarrápida, y a continuación hidrolizar cada éster por separado al alcohol.

En otra realización, la pureza, y selectividad de un enantiómero obtenido por el proceso descrito en la presente memoria, o por separación quiral de una mezcla racémica de la presente invención, puede determinarse por análisis HOLCO.

En una realización, el reaccionante usado para hacer reaccionar el derivado amida, por ejemplo, el compuesto de fórmula **19** y el derivado fenol tal como por ejemplo, **20**, se lleva a cabo en presencia de una base. Puede usarse cualquier base adecuada que desprotonará el hidrógeno del resto -XH (por ejemplo, un resto fenol cuando X es O) y permite el acoplamiento. Ejemplos no limitantes de bases son carbonatos tales como carbonatos alcalinos, por ejemplo, carbonato de sodio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y carbonato de cesio (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>); bicarbonatos tales como bicarbonatos de metales alcalinos, por ejemplo bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>), bicarbonato de potasio (KHCO<sub>3</sub>), hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio (NaH), hidruro de potasio (KH) e hidruro de litio (LiH), y similares.

El grupo lábil L, de acuerdo con este aspecto, y en una realización, puede comprender cualquier grupo retirable considerado habitualmente para reacciones químicas, como será bien conocido por los expertos en la técnica. Grupos lábiles adecuados son halógenos, por ejemplo F, Cl, Br y I; ésteres alquilsulfonato (-OSO<sub>2</sub>R) donde R es un grupo alquilo, por ejemplo, metanosulfonato (mesilato), trifluorometanosulfonato, etanosulfonato, 2,2,2-trifluoroetanosulfonato, perfluoro butanosulfonato; ésteres arilsulfonato (-OSO<sub>2</sub>Ar) donde Ar es un grupo arilo, por ejemplo, *p*-toluilsulfonato (tosilato), bencenosulfonato que puede estar no sustituido o sustituido con metilo, cloro, bromo, nitro y similares; NO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, o sulfato, sulfito, fosfato, fosfito, carboxilato, imino éster, N<sub>2</sub> o carbamato.

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte o diluyente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dietil éter, acetona, metil etil cetona, 2-propanol, aminas aromáticas tales como piridina; compuestos hidrocarbonados alifáticos y aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida (DMAC). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte o diluyente adecuado como se ha descrito antes en la presente memoria, adecuadamente en presencia de una base tal como trietilamina, y a una temperatura en el intervalo que se ha descrito antes. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura adecuada, como será bien conocido por un experto en la técnica, por ejemplo, en el intervalo de -20 a 120 °C, o por ejemplo a o cerca de la temperatura ambiente.

El agente de acoplamiento definido antes en la presente memoria es un reaccionante capaz de convertir el ácido carboxílico **24** o **18** en un derivado reactivo del mismo, permitiendo así el acoplamiento con la amina respectiva para formar una unión amida. Un derivado reactivo adecuado de un ácido carboxílico es, por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo, un cloruro de acilo formado por la reacción de un ácido y un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo, cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo, un anhídrido formado por la reacción del ácido y un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo, un éster formado por la reacción del ácido y un fenol tal como pentafluorofenol, un éster tal como trifluoroacetato de pentafluorofenilo o un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, butanol o *N*-hidroxibenzotriazol; una azida de azilo, por ejemplo, una azida formada por la reacción del ácido y azida tal como azida de difenilfosforilo; un cianuro de acilo, por ejemplo, un cianuro formado por la reacción de un ácido y un cianuro tal como cianuro de dietilfosforilo; o el producto de la reacción del ácido y una carboimida tal como dicitlohexilcarbodiimida.

En una realización, el proceso de preparar un compuesto de la presente invención puede implicar apertura de anillo en presencia de condiciones menos ácidas, que pueden disminuir la posibilidad de obtener las mezclas de compuestos, y proporcionar mayor rendimiento y pureza de un compuesto de interés. En una realización, la apertura de anillo de un proceso como el descrito en la presente memoria, para producir un ácido carboxílico de fórmula **18**, se lleva a cabo en presencia de HBr, que, en una realización, está a una concentración de hasta un 30 %, o en otra realización, de hasta 40 %, o en otra realización, es de hasta 25 %, o en otra realización, de hasta 23 %, o en otra

realización, de hasta entre 20 - 25 %. En una realización, los compuestos de la presente invención pueden producirse por síntesis a gran escala, proporcionando productos de alta pureza con altos rendimientos.

5 En una realización, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte o diluyente adecuado como se ha descrito antes en la presente memoria, adecuadamente en presencia de una base tal como trietilamina, y a una temperatura en el intervalo que se ha descrito antes.

En algunas realizaciones, los compuestos que se describen en la presente memoria son útiles en la prevención y tratamiento de trastornos de debilitamiento muscular, trastornos relacionados con los huesos y trastornos relacionados con la diabetes .

10 En algunas realizaciones, los compuestos que se describen en la presente memoria son útiles, bien solos o como una composición, en hombres y mujeres para el tratamiento de una diversidad de afecciones relacionadas con las hormonas, tales como hipergonadismo, sarcopenia, disfunción eréctil, falta de libido, osteoporosis y fertilidad. En algunas realizaciones, los compuestos que se describen en la presente memoria son útiles en la estimulación o promoción o restauración de la función a diversos procesos, que a su vez dan como resultado el tratamiento de afecciones que se describen en la presente memoria, *inter alia*, promoción de eritropoyesis, osteogénesis, crecimiento muscular, captación de glucosa, secreción de insulina y/o prevención de lipogénesis, coagulación, resistencia a la insulina, aterosclerosis, actividad de osteoclastos y otros.

20 En una realización, el uso del compuesto descrito incluye poner en contacto o unir un receptor, y de este modo mediar los efectos descritos. En algunas realizaciones, el receptor es un receptor nuclear, que en una realización, es un receptor de andrógeno, o en otra realización, es un receptor de estrógeno, o en otra realización, es un receptor de progesterona, o en otra realización, es un receptor glucocorticoide. En algunas realizaciones, la multitud de efectos pueden presentarse simultáneamente, como una función de unión a varios receptores en el sujeto. En algunas realizaciones, los efectos selectivos para un tejido de los compuestos que se describen en la presente memoria proporcionan la acción simultánea sobre diferentes órganos diana.

#### Composiciones farmacéuticas

25 En algunas realizaciones, los usos de la presente invención comprenden administrar una composición que comprende los compuestos descritos. Tal como se usa en la presente memoria, "composición farmacéutica" se refiere a una "cantidad terapéuticamente eficaz" del ingrediente activo, es decir, el compuesto de fórmula S-(I), junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en la presente memoria se refiere a esa cantidad que proporciona un efecto terapéutico para un proceso dado y pauta de administración.

30 Como se usa 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 usa 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. En una realización, la presente invención abarca administrar los compuestos de la presente invención a un sujeto.

40 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención pueden formularse para ser administradas a un sujeto por cualquier vía conocida por un experto en la técnica, tal como de forma oral, parenteral, intravascular, paracancerosa, transmucosa, transdérmica, intramuscular, intranasal, intravenosa, intradérmica, subcutánea, sublingual, intraperitoneal, intraventricular, intracraneal, intravaginal, por inhalación, rectal, intratumoral o por cualquier medio en que el virus/composición recombinante pueda repartirse al tejido (por ejemplo, aguja o catéter). De forma alternativa, la administración tópica puede desearse para la aplicación a células de la mucosa, para aplicación en piel u ocular. Otra vía de administración es por medio de formulación de aspiración o aerosol.

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

50 En una realización, las cápsulas micronizadas comprenden partículas que contienen un compuesto de la presente invención, donde el término "micronizado" tal como se usa en la presente memoria se refiere a partículas que tienen un tamaño de partícula que es menor que 100 micrómetros, o en otra realización menor que 60 micrómetros, o en otra realización, menor que 36 micrómetros, o en otra realización, menor que 16 micrómetros, o en otra realización, menor que 10 micrómetros, o en otra realización, menor que 6 micrómetros.

Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar por inyección intravenosa, intraarterial o intramuscular de un preparado líquido. Formulaciones líquidas adecuadas incluyen soluciones,

suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y similares. En una realización, las composiciones farmacéuticas se administran de forma intravenosa, y se formulan así en una forma adecuada para la administración intravenosa. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar de forma intraarterial, y se formulan así en una forma adecuada para la administración intraarterial. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar de forma intramuscular, y se formulan así en una forma adecuada para la administración intramuscular.

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

Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar como un supositorio, por ejemplo, un supositorio rectal o un supositorio uretral. Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar por implantación subcutánea de una bolita. En una realización adicional, la bolita proporciona liberación controlada de un compuesto como se describe en la presente memoria durante un periodo de tiempo. En una realización adicional, las composiciones farmacéuticas se administran de forma intravaginal.

En otra realización, el compuesto activo puede ser liberado en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, *Science* 249:1627-1633 (1990); Treat et al., en *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, Nueva York, págs. 363-366 (1989); López-Berestein, *íbid.*, págs. 317-327; véase generalmente *íbid.*).

Como se usa en la presente memoria "vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables" se conocen bien por los expertos en la técnica. El vehículo o diluyente puede ser un vehículo o diluyente sólido para formulaciones sólidas, un vehículo o diluyente líquido para formulaciones líquidas o mezclas de los mismos.

Vehículos/diluyentes sólidos incluyen una goma, un almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado), un azúcar (por ejemplo, lactosa, manitol, sacarosa, dextrosa), un material celulósico (por ejemplo, celulosa microcristalina), un acrilato (por ejemplo, polimetilacrilato), carbonato de calcio, óxido de magnesio, talco o mezclas de los mismos.

En una realización, las composiciones de la presente invención pueden incluir, un compuesto de la presente invención, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se va a entender que la presente invención abarca cualquier realización de un compuesto como se describe en la presente memoria, que en algunas realizaciones se denomina como "un compuesto de la presente invención".

Excipientes y vehículos adecuados pueden ser, según las realizaciones de la invención, sólidos o líquidos y el tipo se elige generalmente en base al tipo de administración que se usa. Los liposomas pueden usarse también para repartir la composición. Ejemplos de vehículos sólidos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, gelatina y agar. Formas de dosificación oral puede contener aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores del flujo y agentes de fusión adecuados. Las formas de dosificación líquidas pueden contener, por ejemplo, disolventes, conservantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, espesantes y agentes de fusión adecuados. Formas parenterales e intravenosas también incluirían minerales y otros materiales para hacerlas compatibles con el tipo de sistema de inyección o reparto elegido. Por supuesto, también pueden usarse otros excipientes.

Para formulaciones líquidas, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones o aceites. Ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, ciclodextrinas, emulsiones o suspensiones, que incluyen solución salina y medios tamponados. Ejemplos de aceites son aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de girasol y aceite de hígado de pescado.

Los vehículos parenterales (para inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial o intramuscular) incluyen disolución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro sódico, lactato de Ringer y aceites fijos. Los vehículos intravenosos incluyen regeneradores de fluido y nutriente, regeneradores de electrolitos tales como los basados en dextrosa de Ringer y similares. Los ejemplos son líquidos estériles tal como agua y aceites, con o sin la adición de un tensioactivo y otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En general, agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, y glicoles tales como propilenglicoles o polietilenglicol son vehículos líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables. Ejemplos de aceites son aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de girasol y aceite de hígado de pescado.

Además, las composiciones pueden comprender además aglutinantes (por ejemplo, goma arábiga, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona), agentes

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

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

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  
 25 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 88:607 (1980); Saudek  
 et al., N. Engl. J. Med. 321:674 (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,  
 30 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. 116-138 (1984). Otros sistemas de liberación  
 controlada se tratan en la revisión de Langer (Science 249:1627-1633 (1990).

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

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

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

La preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo se entiende bien en la técnica,  
 50 por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulado o formación de comprimidos. El ingrediente terapéutico  
 activo se mezcla a menudo con excipientes que son aceptables y compatibles farmacéuticamente con el ingrediente  
 activo. Para administración oral, los compuestos de la presente invención o sus derivados fisiológicamente tolerados  
 tales como sales, ésteres, se mezclan con aditivos habituales para este propósito, tales como vehículos,  
 55 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, soluciones  
 acuosas, alcohólicas u oleosas. Para administración parenteral, los compuestos de la presente invención o sus  
 derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, ésteres, N-óxidos y similares se convierten en una disolución,  
 suspensión o emulsión, si se desea con las sustancias habituales y adecuadas para este propósito, por ejemplo,  
 solubilizadores u otros.

- Un componente activo puede formularse en la composición como formas salinas farmacéuticamente aceptables neutralizadas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres del polipéptido o molécula de anticuerpo), que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico y similares. También pueden derivarse sales formadas a partir de los grupos carboxilo libres a partir de bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o hierro, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaína y similares.
- Para usar en medicina, las sales del compuesto serán 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 la presente invención incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.
- En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención. En una realización, dichas composiciones son útiles para terapia de sustitución de testosterona oral.
- En una realización, la presente invención también proporciona una composición que comprende dos o más compuestos de la presente invención. La presente invención también se refiere a composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención solo o en combinación con una progestina o estrógeno, o en otra realización, un compuesto quimioterápico, compuesto osteogénico o miogénico, u otros agentes adecuados para las aplicaciones que se describen en la presente memoria. En una realización, las composiciones de la presente invención comprenderán un vehículo, diluyente o sal adecuado.
- En una realización, los usos médicos de la presente invención pueden comprender la administración de un compuesto de fórmula S-(I) de la presente invención en diversas dosis. En una realización, el compuesto de la presente invención se va a administrar a una dosificación de 0,1 - 200 mg por día. En una realización, el compuesto de la presente invención se va a administrar en una dosis de 0,1 - 10 mg, o en otra realización, 0,1 - 26 mg, o en otra realización, 0,1- 60 mg, o en otra realización, 0,3 - 16 mg, o en otra realización, 0,3 - 30 mg, o en otra realización, 0,6 - 26 mg, o en otra realización, 0,6 - 60 mg, o en otra realización, 0,76 - 16 mg, o en otra realización, 0,76 - 60 mg, o en otra realización, 1 - 6 mg, o en otra realización, 1 - 20 mg, o en otra realización, 3 - 16 mg, o en otra realización, 30 - 60 mg, o en otra realización, 30 - 76 mg, o en otra realización, 100 - 2000 mg.
- En una realización, los usos médicos de la presente invención pueden comprender la administración de un compuesto de fórmula S-(I) de la presente invención en diversas dosis. En una realización, el compuesto de la presente invención se va a administrar a una dosificación de 1 mg. En otra realización el compuesto de la presente invención se va a administrar en una dosis de 3 mg, 6 mg, 10 mg, 16 mg, 20 mg, 26 mg, 30 mg, 36 mg, 40 mg, 46 mg, 50 mg, 56 mg, 60 mg, 66 mg, 70 mg, 76 mg, 80 mg, 86 mg, 90 mg, 96 mg o 100 mg.
- En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto como el que se describe en la presente memoria; y b) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende a) cualquiera de las realizaciones de los compuestos que se describen en la presente memoria; b) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; c) un auxiliar de flujo; y d) un lubricante.
- En otra realización, la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende a) cualquiera de las realizaciones de los compuestos que se describen en la presente memoria; b) monohidrato de lactosa; c) celulosa microcristalina; d) estearato de magnesio; y e) dióxido de silicio coloidal.
- En algunas realizaciones, composiciones que comprenden compuestos de la presente invención ofrecen la ventaja de que los compuestos son ligandos no esteroideos para el receptor de andrógenos, y exhiben actividad anabólica *in vivo*. Según este aspecto, dichos compuestos no están acompañados por serios efectos secundarios, proporcionan modos convenientes de administración y menores costes de producción y están biodisponibles oralmente, carecen de reactividad cruzada significativa con otros receptores esteroideos indeseados y pueden poseer largas semividas biológicas.
- Para la administración a mamíferos, y particularmente seres humanos, se espera que el médico determinará la dosis real y duración del tratamiento, que será la más adecuada para un individuo y puede variar con la edad, peso y respuesta del individuo particular.
- En una realización, las composiciones para la administración pueden ser soluciones estériles, o en otras realizaciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas. En una realización, las composiciones pueden comprender propilenglicol, polietilenglicol, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo oleato de etilo o ciclodextrinas.



En otra realización, las composiciones pueden comprender también agentes humectantes, de emulsificación y/o de dispersión. En otra realización, las composiciones pueden comprender además agua estéril o cualquier otro medio inyectable estéril.

5 En una realización, la invención proporciona compuestos y composiciones, para los usos médicos de la presente invención, tal como se describe en la presente memoria. En una realización, el uso de un compuesto de la presente invención o una composición que comprende el mismo, tendrá utilidad en la inhibición, supresión, mejora o estimulación de una respuesta deseada en un sujeto, como se entenderá por un experto en la técnica. En otra realización, las composiciones pueden comprender además ingredientes activos adicionales, cuya actividad es útil para la aplicación particular para la que se está administrando el compuesto de la presente invención.

10 En algunas realizaciones, las composiciones comprenderán además unos Inhibidores de 5 $\alpha$ -Reductasa (5ARI), un SARM o SARMS, un Modulador del Receptor de Estrógenos Selectivo (SERM), un inhibidor de aromatasas, tal como aunque no limitado a anastrozol, exemestano o letrozol; un agonista o antagonista de GnRH, un ligando GR esteroideo o no esteroideo, un ligando PR esteroideo o no esteroideo, un antagonista AR esteroideo o no esteroideo, un inhibidor de 17-aldocetoreductasa o inhibidor de 17- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Dichas  
15 composiciones pueden usarse para tratar un proceso dependiente de hormona, tal como, por ejemplo, infertilidad, neoplasia de un cáncer que responde a hormona, por ejemplo, un cáncer de gónada o un cáncer urogenital.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá los compuestos que se describen en la presente memoria, además de otro compuesto terapéutico, que incluye entre otros, un 5ARI tal como finasterida, dutasterida, 20 izonsterida; otros SARMS, tales como, RU-58642, RU-56279, WS9761 A y B, RU-59063, RU-58841, bexlosterida, LG-2293, L-245976, LG-121071, LG-121091, LG-121104, LGD-2226, LGD-2941, YM-92088, YM-175735, LGD-1331, BMS-357597, BMS-391197, S-40503, BMS-482404, EM-4283, EM-4977, BMS-564929, BMS-391197, BMS-434588, BMS-487745, BMS-501949, SA-766, YM-92088, YM-580, LG-123303, LG-123129, PMCol, YM-175735, BMS-591305, BMS-591309, BMS-665139, BMS-665539, CE-590, 116BG33, 154BG31, arcarina, ACP-105; SERMs, tales como tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, idoxifeno, toremifeno, ospemifeno, droloxifeno, raloxifeno, arzoxifeno, 25 bazedoxifeno, PPT (1,3,5-tris(4-hidroxifenil)-4-propil-1H-pirazol), DPN (diarilpropionitrilo), lasofoxifeno, pipendoxifeno, EM-800, EM-652, nafoxidina, zindoxifeno, tesmilifeno, miproxifeno fosfato, RU 58,688, EM 139, ICI 164,384, ICI 182,780, clomifeno, MER-25, dietilstibestrol, coumestrol, genisteina, GW5638, LY353581, zuclomifeno, enclomifeno, acetato de delmadinona, DPPE, (N,N-dietil-2-{4-(fenilmetil)-fenoxi}etanamina), TSE-424, WAY-070, WAY-292, WAY-818, ciclocommunol, prinaberel, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, 30 ERb-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, Ban zhi lian, CT-101, CT-102, VG-101; agonistas o antagonistas de GnRH, tal como, leuprolida, goserelina, triptorelina, alfaprostol, histrelina, detirelix, ganirelix, antide iturelix, cetorelix, ramorelix, ganirelix, antarelix, teverelix, abarelix, ozarelix, sufugolix, prazarelix, degarelix, NBI-56418, TAK-810, acilina; agonista/antagonista de FSH, agonista/antagonistas de LH, inhibidores de aromatasas, tal como, letrozol, anastrozol, atamestano, fadrozol, 35 minamestano, exemestano, plomestano, liarozol, NKS-01, vorozol, YM-511, finrozol, 4-hidroxiandrostenediona, aminogluetimidina, rogletimida; ligandos de receptor de glucocorticoide esteroideos o no esteroideos, tal como, ZK-216348, ZK-243149, ZK-243185, LGD-5552, mifepristona, RPR-106541, ORG-34517, GW-215864X, Sesquicilina, CP-472555, CP-394531, A-222977, AL-438, A-216054, A-276575, CP-394531, CP-409069, UGR-07; ligandos de receptor de progesterona esteroideos o no esteroideos; antagonistas de AR esteroideos o no esteroideos tales como flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida, inhibidores de hidroxiesteroide deshidrogenasa, ligando de PPAR $\alpha$  tal como bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozilo; ligandos de PPAR $\gamma$  tal como darglitazona, pioglitazona, 40 rosiglitazona, isaglitazona, rivoglitazona, netoglitazona; ligandos de PPAR que actúan de forma dual, tal como naveglitazar, farglitazar, tesaglitazar, ragaglitazar, oxeglitazar, PN-2034, PPAR  $\delta$ ; unos inhibidores de 17-cetoreductasa, inhibidores de 3 $\beta$ -DHD4,6-isomerasa, inhibidores de 3 $\beta$ -DHD4,5-isomerasa, inhibidores de 17,20 desmolasa, inhibidores de p450c17, inhibidores de p450ssc, inhibidores de 17,20-liasa o combinaciones de los 45 mismos.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenderán además ligando de receptor de grelina o análogos y secretagogos de la hormona de crecimiento, IGF-1, análogos y secretagogos de IGF-1, análogos de miostatina, 50 inhibidores de proteasoma, esteroide androgénico/anabólico, Enbrel, agonista de receptor de melanocortina 4, insulinas o combinaciones de los mismos. Tales composiciones pueden usarse para tratar sarcopenia o una afección musculoesquelética.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá los compuestos que se describen en la presente memoria, así como otros compuestos terapéuticos que incluyen, *inter alia*, ligando del receptor de Grelina o análogos y secretagogos de la hormona del crecimiento, tales como, pralmorelina, examorelina, tabimorelina, capimorelina, 55 capromorelina, ipamorelina, ep-01572, ep-1572, jmv-1843; un esteroide androgénico/anabólico tal como testosterona/oxandrolona; un agonista del receptor de melanocortina 4, tal como bremelanotida; una grelina o análogo de la misma, tal como grelina humana, CYT-009-GhrQb, L-692429, GHRP-6, SK&F-110679, U-75799E); leptina (metreleptina, leptina pegilada; un agonista del receptor de leptina, tal como LEP (116-130), OB3, [D-Leu4]-OB3, rAAV-leptina, AAV-hOB, rAAVhOB; una insulina (formulaciones de actuación corta, intermedia y larga); un 60 cortisol o corticosteroide, o una combinación de los mismos.

La invención contempla, en algunas realizaciones, composiciones que comprenden los agentes individuales, administrados de forma separada y por rutas similares o alternativas, formuladas como sea apropiado para la ruta de administración. La presente invención contempla, en algunas realizaciones, la administración de composiciones que comprenden los agentes individuales, administrados en la misma formulación. La invención contempla, en algunas realizaciones, administración escalonada, administración simultánea, de administración de los diversos agentes durante un periodo de tiempo, sin embargo, sus efectos son sinérgicos en el sujeto.

Se va a entender que cualquiera de los anteriores medios, tiempos, rutas anteriores o combinaciones de los mismos, de administración de dos o más agentes se va a considerar como que está abarcada por la frase "administrada en combinación", como se describe en la presente memoria.

En una realización, el compuesto de la presente invención se va a administrar en combinación con un agente anticanceroso. En una realización, el agente anticanceroso es un anticuerpo monoclonal. En algunas realizaciones, los anticuerpos monoclonales se usan para diagnóstico, monitorización o tratamiento del cáncer. En una realización, los anticuerpos monoclonales reaccionan frente a antígenos específicos en células cancerosas. En una realización, el anticuerpo monoclonal actúa como un antagonista de receptor de célula cancerosa. En una realización, los anticuerpos monoclonales mejoran la respuesta inmune del paciente. En una realización, los anticuerpos monoclonales actúan frente a factores de crecimiento celular, bloqueando así el crecimiento de células cancerosas. En una realización, los anticuerpos monoclonales anticancerosos se conjugan o unen a fármacos anticancerosos, radioisótopos, otros modificadores de respuesta biológica, otras toxinas, o una combinación de los mismos. En una realización, los anticuerpos monoclonales anticancerosos se conjugan o unen a un compuesto SARM como se describe anteriormente.

En otra realización, la presente invención incluye compuestos y composiciones en que un compuesto de la invención se combina además con, o se une de forma covalente a, un agente unido a un agente de señalización, tal como un anticuerpo monoclonal (por ejemplo, una murina o anticuerpo monoclonal humanizado). En una realización, el agente unido a un agente de señalización es un agente citotóxico. Se apreciará que la última combinación puede permitir la introducción de agentes citotóxicos en, por ejemplo, células cancerosas con mayor especificidad. Así, la forma activa del agente citotóxico (es decir, la forma libre) estará presente solo en células señalizadas por el anticuerpo. Por supuesto, los compuestos de la invención también pueden combinarse con anticuerpos monoclonales que tienen actividad terapéutica contra el cáncer.

En una realización, el compuesto se administra en combinación con un inhibidor selectivo de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, el inhibidor selectivo de tirosina cinasa inhibe los sitios catalíticos de receptores promotores del cáncer inhibiendo así el crecimiento tumoral. En una realización, un inhibidor selectivo de tirosina cinasa modula la señalización del factor de crecimiento. En algunas realizaciones, el inhibidor selectivo de tirosina cinasa señala miembros de la familia EGFR (ERB B/HER). En una realización, el inhibidor selectivo de tirosina cinasa es un inhibidor de BCR-ABL tirosina cinasa. En una realización, el inhibidor selectivo de tirosina cinasa es un inhibidor de tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico. En una realización, el inhibidor selectivo de tirosina cinasa es un inhibidor de tirosina cinasa del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En una realización, el inhibidor selectivo de tirosina cinasa es un inhibidor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con una vacuna para el cáncer. En una realización, la vacuna del cáncer es una vacuna terapéutica, tratando así un cáncer existente. En algunas realizaciones, la vacuna del cáncer es una vacuna profiláctica, previniendo así el desarrollo del cáncer. En una realización, ambos tipos de vacunas tienen el potencial de reducir la carga de cáncer. En una realización, el tratamiento o vacunas terapéuticas se administran a pacientes de cáncer y se diseñan para fortalecer las defensas naturales del cuerpo frente a cánceres que ya se han desarrollado. En una realización, las vacunas terapéuticas pueden prevenir el crecimiento adicional de cánceres existentes, prevenir la recurrencia de cánceres tratados, o eliminar células cancerosas que no se han matado por tratamientos anteriores. En algunas realizaciones, las vacunas de prevención o profilácticas se administran a individuos sanos y se diseñan para dirigir al cáncer en individuos que presentan alto riesgo para la enfermedad. En una realización, la vacuna para el cáncer es una vacuna de antígeno/adyuvante. En una realización, la vacuna para el cáncer es una vacuna para todo el tumor celular. En una realización, la vacuna para el cáncer es una vacuna para célula dendrítica. En una realización, la vacuna para el cáncer comprende vectores virales y/o vacunas de ADN. En una realización, la vacuna para el cáncer es una vacuna de idiotipo.

En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con un agente quimioterapéutico anticanceroso. En una realización, el agente quimioterapéutico anticanceroso es un agente alquilante, tal como aunque no limitado a ciclofosfamida. En una realización, el agente quimioterapéutico anticanceroso es un antibiótico citotóxico, tal como aunque no limitado a doxorubicina. En una realización, el agente quimioterapéutico anticanceroso es un antimetabolito, tal como aunque no limitado a metotrexato. En una realización, el agente quimioterapéutico anticanceroso es un alcaloide de la vinca, tal como aunque no limitado a vindesina. En algunas realizaciones, los agentes quimioterapéuticos anticancerosos incluyen compuestos de platino tal como aunque no limitados a carboplatino, y taxanos tales como docetaxel. En una realización, el agente quimioterapéutico anticanceroso es un inhibidor de aromataza tal como aunque no limitado a anastrozol, exemestano o letrozol.

En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con un modulador de actividad Bax tal como acetato de alisol B. En una realización, el compuesto se administra en combinación con un bloqueante de receptor de angiotensina II tal como losartano. En una realización, el compuesto se administra en combinación con selenio, cachecinas de té verde, palma enana americana, licopeno, vitamina D, soja dietética, genisteina o isoflavona.

- 5 En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con agentes antineoplásicos, tales como agentes alquilantes, antibióticos, agentes antineoplásicos hormonales y antimetabolitos. Ejemplos de agentes alquilantes útiles incluyen sulfonatos de alquilo tal como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas, tal como benzodizopa, carboquona, meturedpa y uredepa; etileniminas y metilmelaminas tales como altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilolmelamina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreuro de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, y mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, dacarbacina, mannomustina, mitobronitol, mitolactol y pipobromano. Más de dichos agentes se conocerán por aquellos que tienen capacidades en técnicas de química médica y oncología.
- 10 En algunas realizaciones, otros agentes adecuados para la combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de síntesis de proteína tales como abrina, ácido aurintricarboxílico, cloranfenicol, colicina E3, cicloheximida, toxina de difteria, edeina A, emetina, eritromicina, etionina, fluoruro, 5-fluorotriptófano, ácido fusídico, difosfonato de guanilil-metileno e imidodifosfato de guanililo, canamicina, casugamicina, quirromicina y O-metiltreonina, modicina, neomicina, norvalina, pactamicina, paromomicina, puromicina, ricina,  $\alpha$ -sarcina, toxina de shiga, showdomicina, esparsomicina, espectinomicina, estreptomycin, tetraciclina, tiostreptona y trimetoprima. Inhibidores de síntesis de ADN, que incluyen agentes alquilantes tales como dimetilsulfato, motomicina C, mostazas nitrogenadas y de azufre, MNNG y NMS; agentes intercalantes tales como tintes de acridina, actinomicinas, adriamicinas, antracenos, benzopireno, bromuro de etidio, interconexión de diyoduro de propidio, y agentes tales como distamicina y netropsina, pueden combinarse también con compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas. Análogos de base de ADN tales como aciclovir, adenina,  $\beta$ -1-D-arabinósido, ametofterina, aminopterina, 2-aminopurina, afidicolina, 8-azaguanina, azaserina, 6-azauracilo, 2'-azido-2'-desoxinucleósidos, 5-bromodesoxicidina, citosina,  $\beta$ -1-D-arabinósido, diazooxinorleucina, didesoxinucleósidos, 5-fluorodesoxicidina, 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo, hidroxurea y 6-mercaptapurina también pueden usarse en terapias de combinación con los compuestos de la invención. Los inhibidores de topoisomerasa, tales como coumestricina, ácido nalidixico, novobiocina y ácido oxolínico, inhibidores de división celular, que incluyen colcemida, colchicina, vinblastina y vincristina; e inhibidores de síntesis de ARN que incluyen actinomicina D,  $\alpha$ -amanitina y otras amatoxinas fúngicas, cordicepina (3'-desoxiadenosina), diclororibofuranosilo bencimidazol, rifampicina, estreptovaricina y estreptolidigina también pueden combinarse con los compuestos de la invención para proporcionar composiciones farmacéuticas.
- 20 En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con una vacuna para el cáncer de próstata, acetato de alisol B, bloqueante de receptor de angiotensina II, u otros conocidos en la técnica. En una realización, el compuesto se administra en combinación con un agente para disminuir la hipertrofia de próstata (benigna o maligna), tal como, por ejemplo, selenio, cachecinas de té verde, palma enana americana, licopeno, vitamina D, soja dietética, genisteina y producto alimenticio de isoflavona y otros.
- 25 En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con un agente inmunomodulador. En una realización, el agente inmunomodulador es un agente inmunosupresor. En una realización, agentes inmunosupresores comprenden corticosteroideos, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimus - FK-506, globulina anti-timocito, micofenolato mofetilo, o una combinación de los mismos. En una realización, el corticosteroide es un glucocorticoide.
- 30 En una realización, el agente inmunomodulador es un agente inmunoestimulante. En una realización, el agente inmunoestimulante es un inmunoestimulante específico así, proporciona especificidad antigénica durante una respuesta inmune, tal como una vacuna o cualquier antígeno. En una realización, el agente inmunoestimulante es un inmunoestimulante no específico así, que actúa independientemente de la especificidad antigénica para aumentar la respuesta inmune de otro antígeno o estimulan componentes del sistema inmune sin especificidad antigénica. En una realización, el inmunoestimulante no específico es adyuvante completo de Freund. En una realización, el inmunoestimulante no específico es adyuvante incompleto de Freund. En una realización, el inmunoestimulante no específico es un adyuvante montanide ISA. En una realización, el inmunoestimulante no específico es un adyuvante de Ribí. En una realización, el inmunoestimulante no específico es TiterMax de Hunter. En una realización, el inmunoestimulante no específico es un adyuvante de sal de aluminio. En una realización, el inmunoestimulante no específico es una proteína adsorbida en nitrocelulosa. En una realización, el inmunoestimulante no específico es un adyuvante de Gerbu.
- 35 En una realización, el compuesto va a administrarse en combinación con un agente, que trata enfermedades, trastornos o procesos óseos, tales como osteoporosis, fracturas óseas, etc., y la presente invención comprende tratar los mismos con los compuestos como se describen en la presente memoria, solos o en combinación con otros agentes.
- 40
- 45
- 50
- 55

- 5 En una realización, se han demostrado los marcadores de renovación ósea como una herramienta validada, efectiva, para el científico clínico para monitorizar la actividad ósea. En otra realización, niveles de hidroxiprolina urinaria, fosfatasa alcalina en suero, fosfatasa ácida resistente al tartrato, y osteocalcina, junto con la relación de calcio urinario-creatinina se usan como marcadores de renovación ósea. En otra realización se usan los niveles de osteocalcina como un marcador de formación ósea. En otra realización se usa c-telopéptido como un marcador de resorción ósea.
- 10 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, prevención, supresión o inhibición de, o la reducción del riesgo de desarrollar un suceso relacionado con el esqueleto (SRE), tal como fracturas óseas, cirugía del hueso, radiación del hueso, compresión de la médula espinal, metástasis de hueso nuevo, pérdida ósea, o una combinación de los mismos en un sujeto con cáncer. La invención se refiere, entre otros al tratamiento de un SRE con el compuesto de fórmula S-(I) en un sujeto con cáncer de próstata que se somete o se ha sometido a terapia de privación de andrógeno (ADT).
- 15 En una realización, los sucesos relacionados con el esqueleto adecuados tratados usando las composiciones proporcionadas en la presente memoria, son fracturas, que en una realización, son fracturas patológicas, fracturas no traumáticas, fractura vertebral, fracturas no vertebrales, fracturas morfométricas o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, las fracturas pueden ser sencillas, compuestas, transversales, en tallo verde o en fragmentos. En una realización, las fracturas pueden ser de cualquier hueso del cuerpo, que en una realización, es una fractura en uno cualquiera o más de los huesos del brazo, muñeca, mano, dedo, pierna, tobillo, pie, dedo del pie, cadera, hueso del cuello o una combinación de las mismas.
- 20 En otra realización, las composiciones proporcionadas en la presente memoria, son efectivas en tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción del riesgo de sucesos relacionados con el esqueleto tal como fracturas patológicas, compresión de médula espinal, hipercalcemia, dolor relacionado con el hueso o su combinación.
- 25 En otra realización, los sucesos relacionados con el esqueleto buscados para tratarse usando las composiciones proporcionadas aquí, comprenden la necesidad de cirugía ósea y/o radicación ósea, que en algunas realizaciones, es para el tratamiento del dolor dando por resultado en una realización de daño óseo o compresión del nervio. En otra realización, los sucesos relacionados con el esqueleto buscados para tratarse usando las composiciones proporcionadas en la presente memoria, comprenden compresión de médula espinal o la necesidad de cambios en terapia antineoplásica, que incluye cambios en terapia hormonal, en un sujeto. En algunas realizaciones, los sucesos relacionados con el esqueleto buscados para tratarse usando las composiciones proporcionadas en la presente memoria, comprenden tratamiento, supresión, prevención, reducción de la incidencia de, o retraso de la progresión o gravedad de metástasis óseas, o pérdida ósea. En una realización, la pérdida ósea puede comprender osteoporosis, osteopenia o una combinación de las mismas. En una realización, los sucesos relacionados con el esqueleto pueden comprender cualquier combinación de las realizaciones enumeradas en la presente memoria.
- 30 En una realización, las composiciones proporcionadas en la presente memoria son efectivas en la reducción de metástasis al hueso, tal como en términos de número de focos, el tamaño de los focos o una combinación de los mismos. De acuerdo con este aspecto de la invención y en una realización, se proporciona en la presente memoria una composición que comprende toremifeno, raloxifeno, tamoxifeno o un análogo, derivado funcional, metabolito o una combinación de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en la prevención o inhibición de metástasis del cáncer al hueso en un sujeto. En una realización, tales metabolitos pueden comprender ospemifeno, fispemifeno o su combinación. En una realización, el cáncer es cáncer de próstata.
- 35 Un experto en la técnica reconocería fácilmente que cambios en la terapia antineoplásica que utilizan las composiciones proporcionadas en la presente memoria pueden conducirse como una función de, o ajustarse o variarse como una función de, entre otros, la gravedad de la enfermedad subyacente, la fuente de la enfermedad subyacente, la extensión del dolor de los pacientes y fuente del dolor de los pacientes, además de la etapa de la enfermedad. Los cambios terapéuticos pueden incluir en ciertas realizaciones, cambios en la ruta de administración (por ejemplo, de forma intracavidad, intraarterial, intratumoral, etc.), formas de las composiciones administradas (por ejemplo, comprimidos, elixires, suspensiones, etc.), cambios en la dosificación y similares. Cada uno de estos cambios se reconoce bien en la técnica y están abarcados por las realizaciones proporcionadas en la presente memoria.
- 40 En una realización, los sucesos relacionados con el esqueleto son un resultado de la terapia de cáncer. En una realización, los sucesos relacionados con el esqueleto son un resultado de terapia de privación hormonal, mientras en otra realización, son un producto de terapia de supresión androgénica (ADT).
- 45 En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o inversión de efectos secundarios inducidos por terapia de supresión androgénica (ADT) tal como masa muscular reducida, resistencia muscular reducida, debilidad, hipogonadismo, osteoporosis, osteopenia, BMD disminuido y/o masa ósea disminuida.
- 50 En hombres, durante la disminución natural en hormonas sexuales en la madurez (disminución directa en andrógenos además de menores niveles de estrógenos derivados de la aromatización periférica de andrógenos) se

asocia con la debilidad de huesos, este efecto es más pronunciado en hombres que se han sometido a terapia de privación de andrógenos.

Dichos agentes para uso combinado pueden comprender un SERM, como se describe en la presente memoria, un bisfosfonato, por ejemplo, alendronato, tiludronato, clodronato, pamidronato, etidronato, alendronato, zolendronato, cimadronato, neridronato, ácido minodróico, ibandronato, risedronato, homoresidronato, una calcitonina, por ejemplo, salmón, elcatonina, SUN-8577, TJN-135; una vitamina D o derivado (ZK-156979); un ligando de receptor de vitamina D o análogos de los mismos, tales como calcitriol, topitriol, ZK-150123, TEI-9647, BXL-628, Ro-26-9228, BAL-2299, Ro-65-2299 o DP-035; un estrógeno, derivado de estrógeno o estrógenos conjugados; un antiestrógeno, progestina, estrógeno sintético/progestina; un ligando RANK mAb, por ejemplo, denosumab o AMG162 (Amgen); un antagonista de receptor de integrina  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ ; un inhibidor ATPasa vacuolar de osteoclasto; un antagonista de VEGF de unión a receptores de osteoclasto; un antagonista de receptor de calcio; PTh (hormona paratiroide) o análogos de la misma tales como Forte<sup>®</sup>, análogos de PTHrP (péptido relacionado con la hormona paratiroide), inhibidores de catepsina K (AAE581), ranelato de estroncio, tibolona, HCT-1026, PSK3471, maltolato de galio, Nutropin AQ<sup>®</sup>, prostaglandinas, inhibidor de proteína cinasa p38, una proteína orfogenética ósea (BMP), un inhibidor de antagonismo BMP, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, una vitamina K o derivado, un agente antiresorción, una ipriflavona, una sal fluoruro, suplemento de calcio en la dieta, osteoprotegerina, o cualquiera combinación de los mismos. En una realización, la administración combinada de un SARM como el descrito en la presente memoria, osteoprotegerina y hormona paratiroide se contempla para el tratamiento de cualquiera enfermedad, trastorno o afección del hueso.

En una realización, el agente inmunomodulador es un agente anti-inflamatorio. En una realización, el agente anti-inflamatorio es un agente anti-inflamatorio no esteroideo. En una realización, el agente anti-inflamatorio no esteroideo es un inhibidor cox-1. En una realización, el agente anti-inflamatorio no esteroideo es un inhibidor cox-2. En una realización, el agente anti-inflamatorio no esteroideo es un inhibidor cox-1 y cox-2. En algunas realizaciones, agentes anti-inflamatorios no esteroideos incluyen aspirina, salsalato, diflunisal, ibuprofeno, fenoprofeno, flubiprofeno, fenamato, cetoprofeno, nabumetona, piroxicam, naproxeno, diclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, etodolaco, ceterolaco, oxaprozina o celecoxib. En una realización, el agente anti-inflamatorio es un agente anti-inflamatorio esteroideo. En una realización, el agente anti-inflamatorio esteroideo es un corticosteroide.

En una realización, el agente inmunomodulador es un agente antireumático. En una realización, el agente antireumático es un agente anti-inflamatorio no esteroideo. En una realización, el agente antireumático es un corticosteroide. En una realización, el corticosteroide es prednisona o dexametasona. En una realización, el agente antireumático es un fármaco antireumático que modifica la enfermedad. En una realización, el fármaco antireumático que modifica la enfermedad es un fármaco antireumático de actuación lenta. En una realización, el fármaco antireumático que modifica la enfermedad es un agente antimalaria. En una realización, los fármacos antireumáticos que modifican la enfermedad incluyen cloroquina, hidroxicloroquina, metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, azatioprina, sulfasalazina, penicilamina, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro o auranofina. En una realización, el agente antireumático es un fármaco citotóxico inmunosupresor. En una realización, fármacos citotóxicos inmunosupresores incluyen metotrexato, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo o azatioprina.

En una realización, el compuesto se administra en combinación con un agente antidiabético. En una realización, el agente antidiabético es una sulfonilurea. En una realización, las sulfonilureas incluyen tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida o gliclazida. En una realización, el agente antidiabético es una meglitinida. En una realización, meglitinidas incluyen prandina o nateglinida. En una realización, el agente antidiabético es una biguanida. En una realización, biguanidas incluyen metformina. En una realización, el agente antidiabético es una tiazolidinadiona. En una realización, tiazolidindionas incluyen rosiglitazona, pioglitazona o troglitazona. En una realización, el agente antidiabético es un inhibidor de alfa glucosidasa. En una realización, los inhibidores de alfa glucosidasa incluyen miglitol o acarbose. En una realización, el agente antidiabético es ligando PPAR $\alpha/\gamma$ , inhibidor de dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), inhibidor de SGLT (transportador 1 de glucosa dependiente de sodio), inhibidor de FBPasa (fructosa 1,6-bisfosfatasa), moduladores de glucagón, antagonistas del receptor glucocorticoide (GR), activadores de glucocinasa (GK), inhibidores de glicógeno fosforilasa (GP), incretinas (GLP-1 y GIP) o miméticos, agonistas del receptor beta3-adrenérgico ( $\beta\text{3-AR}$ ), ligandos de carnitina palmitoiltransferasa-1 (CPT-1), análogos de resistina, análogos de adiponectina, inhibidores de triacilglicerol lipasas, análogos del factor neurotrófico ciliar (CNTF), factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) o análogos, moduladores del receptor de insulina (IR), inhibidores de cinasa c-Jun N-terminal (JNK), moduladores de RXR, inhibidores de fostasasa PTP-1B (o PTPN1), moduladores de glicógeno sintasa cinasa-3 (GSK3beta), inhibidores de 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1), moduladores del inhibidor kappaB cinasa (IKKbeta), interleucina-6 (IL-6) o moduladores de TNF- $\alpha$ .

En una realización, el agente antidiabético es insulina. En una realización, la insulina es insulina de actuación rápida. En una realización, la insulina es insulina de corta duración. En una realización, la insulina es insulina de duración intermedia. En una realización, la insulina es mezclas de insulina de duración intermedia y corta. En una realización, la insulina es insulina de larga duración. En una realización, los agentes antidiabéticos son inhibidores de proteína de unión a ácido graso (aP2) tal como las descritas en el documento de EE.UU. número de serie 09/519.079

presentado el 6 de marzo de 2000, inhibidores de péptido-1 tipo glucagón (GLP-1), y dipeptidilpeptidasa IV (DPP4) tal como los descritos en el documento WO 01/68603.

5 En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con un agente que trata el sistema nervioso. En una realización, el agente que trata el sistema nervioso es un agente que trata el sistema nervioso autónomo. En una realización, el agente que trata el sistema nervioso autónomo es un fármaco adrenomimético. En una realización, el fármaco adrenomimético es un agonista de receptores beta-adrenérgicos, un agonista de receptores alfa-adrenérgicos, o una combinación de los mismos. En una realización, el fármaco adrenomimético es una catecolamina. En una realización, los fármacos adrenomiméticos incluyen isoproterenol, norepinefrina, epinefrina, amfetamina, efredina o dopamina. En una realización, el fármaco adrenomimético es un fármaco adrenomimético que actúa directamente. En algunas realizaciones, fármacos que actúan directamente incluyen fenilefrina, metaraminol o metoxamina.

10 En una realización, el agente que trata el sistema nervioso autónomo es un antagonista adrenoceptor. En una realización, el antagonista adrenoceptor es una haloalquilamina, imidazolina o quinazolina. En una realización, haloalquilaminas incluyen fenoxibenzamina. En una realización, imidazolinas incluyen fentolamina o tolazolina. En una realización, quinazolinas incluyen prazosina, terazosina, doxazosina o trimazosina. En una realización, el antagonista adrenoceptor tiene una actividad bloqueante alfa y beta combinada. En una realización, el agente bloqueante alfa y beta combinado es labetalol, bucindolol, carvedilol o medroxalol.

15 En una realización, el agente que trata el sistema nervioso autónomo es un agente colinomimético. En una realización, el agente colinomimético es un fármaco parasimpatomimético de actuación directa. En una realización, fármacos parasintotomiméticos que actúan directamente incluyen metaclolina, policarpina, carbacol o betanecol.

20 En una realización, el agente que trata el sistema nervioso autónomo es un inhibidor de colinesterasa. En una realización, el inhibidor de colinesterasa es un agente de amonio cuaternario. En una realización, agentes de amonio cuaternario incluyen edrofonio o ambenonio. En una realización, el inhibidor de colinesterasa es un carbamato tal como fisostigmina, piridostigmina, neostigmina o rivastigmina. En una realización, el inhibidor de colinesterasa es un agente organofosfato. En una realización, el inhibidor señala a acetilcolina en el sistema nervioso central tal como tacrina, donepezilo o galantamina.

25 En una realización, el agente que trata el sistema nervioso autónomo es un agente bloqueante muscarínico. En una realización, el agente bloqueante muscarínico es un alcaloide de belladona tal como atropina o escopolamina.

30 En una realización, el agente que trata el sistema nervioso autónomo es un agente bloqueante gangliónico. En una realización, agentes bloqueantes gangliónicos incluyen nicotina, trimetafano, o mecamilamina.

35 En una realización, el agente que trata el sistema nervioso es un agente que trata el sistema nervioso central. En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un agente anestésico local. En una realización, los agentes anestésicos locales incluyen benzocaína, cloroprocaína, cocaína, procaína, bupivacaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína o ropivacaína. En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un agente anestésico general. En una realización, los agentes anestésicos generales incluyen esflurano, sevoflurano, isoflurano, halotano, enflurano, metoxiflurano, xenón, propofol, etomidato, metohexital, midazolam, diazepam, quetamina, tiopentona/tiopental o lidocaína/prilocaína.

40 En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un agente analgésico. En algunas realizaciones, agentes analgésicos incluyen paracetamol o agentes antiinflamatorios no esteroideos. En algunas realizaciones, los agentes analgésicos incluyen opiáceos o morfínomiméticos tales como morfina, petidina, oxicodona, hidrocodona, diamorfina, tramadol o buprenorfina. En algunas realizaciones, se desea una combinación de dos o más analgésicos.

45 En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un relajante muscular o agente vasoconstrictor. En una realización, los relajantes musculares incluyen metocarbamol, baclofeno, carisoprodo, clorzoxazona, ciclobenzaprina, dantroleno, metaxalona, orfenadrina, nitrato de amilo, pancuronio, tizanidina, clonidina o gabapentina. En una realización, los agentes vasoconstrictores incluyen antihistaminas, adrenalina dimetilarginina, cafeína, cánnabis, catecolaminas, descongestionadores, pseudoefedrinas, norepinefrinas, tetrahidrozolina o tromboxano.

50 En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un fármaco antiemético. En una realización, el fármaco antiemético es un antagonista de receptor 5-HT<sub>3</sub> tal como dolasetrón, granisetrón, ondansetrón o tropisetrón. En una realización, el fármaco antiemético es un antagonista de dopamina tal como domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina o metoclopramida. En una realización, el fármaco antiemético es una antihistamina tal como ciclizina, difenhidramina, demenhidranato o meclizina. En una realización, el fármaco antiemético es un cannabinoide tal como cánnabis o marinol.

55 En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un agente sedante. En una realización, el agente sedante es un agente antidepresivo tal como mirtazapina o trazodona. En una realización, el agente sedante es un barbiturato tal como secobarbital, pentobarbital o amobarbital. En una realización, el agente sedante es una

benzodiazepina tal como diazepam, clonazepam, alprazolam, temazepam, clordiazepóxido, flunitrazepam, lorazepam o clorazepato. En una realización, el agente sedante es una imidazopiridina tal como zolpidem o alpidem. En una realización, el agente sedante es una pirazolopirimidina tal como zaleplona. En una realización, el agente sedante es una antihistamina tal como difenhidramina, dimenhidrinato o doxilamina. En una realización, el agente sedante es un agente antipsicótico tal como ziprasidona, risperidona, quetiapina, clozapina, procloperazina, perfenazina, loxapina, trifluoperazina, tiotixeno, haloperidol o flufenazina. En una realización, el agente sedante es un sedante herbal tal como planta de valeriana, mandrágora o kava. En algunas realizaciones, el agente sedante es eszopiclona, ramelteona, metacualona, etclorvinol, hidrato de cloral, meprobamato, glutetimida, metiprilona, gamma-hidroxi butirato, alcohol etílico, tricloruro de metilo, zopiclona o dietiléter.

En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con un agente que trata el sistema cardiovascular. En una realización, el agente que trata el sistema cardiovascular está tratando insuficiencia cardíaca congestiva. En una realización, el agente que trata la insuficiencia cardíaca congestiva es un inhibidor de enzima convertidora de la angiotensina (ACE) tal como benazeprilo, captoprilo, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril o enalaprilato. En una realización, el agente que trata el fallo cardíaco congestivo es un beta-bloqueante tal como acebutolol, atenolol, hidrocloreto de betaxolol, fumarato de bisoprolol, hidrocloreto de carteolol, carvedilol, hidrocloreto de celiprolol, hidrocloreto de esmolol, hidrocloreto de labetalol, levobunolol, tartrato de metoprolol, metipranolol, nadolol, nebivolol, hidrocloreto de oxprenolol, pindolol, hidrocloreto de propranolol, hidrocloreto de sotalol o maleato de timolol. En una realización, el agente que trata fallo cardíaco congestivo es digoxina. En una realización, el agente que trata insuficiencia cardíaca congestiva es un diurético tal como un diurético tiazídico, un diurético del asa, un diurético ahorrador de potasio o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, diuréticos tiazídicos incluyen bendrofluazida, bendroflumetiazida, benzotiazida, clorotiazida, clortalidona, ciclopentiazida, Diucardin®, Diuril®, Enduron®, Esidrix®, Exna®, HCTZ, hidrocloreto de metolazona, Mykrox®, Naqua®, Naturetin®, Oretic®, politiazida, quinetazona, Renese®, triclormetiazida, xipamida o Zaroxolyn®. En algunas realizaciones, diuréticos del asa incluyen furosemida/frusemida, bumetanida o torasemida. En algunas realizaciones, diuréticos ahorradores de potasio incluyen amilorida, triamtereno, antagonistas de aldosterona o espironolactona.

En una realización, el agente que trata el sistema cardiovascular es un agente antiarrítmico. En una realización, el agente antiarrítmico es un bloqueante del canal de sodio, bloqueante beta-adrenérgico, bloqueante del canal de calcio, o un agente que prolonga la repolarización. En una realización, los bloqueantes del canal de sodio incluyen quinidina, procainamida, disopiramida, lidocaína, tocainida, mexiletina, encainida o flecainida. En una realización, bloqueantes beta-adrenérgicos incluyen propranolol, acebutolol, esmolol o sotalol. En una realización, agentes que prolongan la repolarización incluyen sotalol o amiodarona. En una realización, bloqueadores del canal de calcio incluyen verapamilo, diltiazem, nifedipino o mebefradilo. En una realización, el agente anti-arrítmico es adenosina o digoxina.

En una realización, el agente que trata el sistema cardiovascular es un agente antianginoso. En una realización, el agente antianginoso es un agente antiplaquetas, antagonista adrenoceptor, bloqueante del canal de calcio o un vasodilatador. En algunas realizaciones, los antagonistas adrenoceptores y bloqueantes del canal de calcio comprenden agentes como se describen anteriormente. En una realización, el agente antiplaqueta es un inhibidor de ciclooxigenasa, inhibidor de ADP, inhibidor de fosfodiesterasa (I), inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa, o un inhibidor de reabsorción de adenosina. En una realización, los inhibidores de ciclooxigenasa incluyen ácido acetilsalicílico o un ácido acetilsalicílico en combinación con dipiridimol. En una realización, inhibidores de ADP incluyen clopidogrel, CS-747 o ticlopidipino. En una realización, inhibidores de fosfodiesterasa III incluyen cilostazol. En una realización, inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa incluyen Abciximab, eptifibatida, integrilina, tirofiban o agrastat. En una realización, inhibidores de la recaptación de adenosina incluyen dipiridimol. En una realización, los agentes vasodilatadores incluyen minoxidilo, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida o nitroglicerina. En una realización, los glucósidos cardíacos tales como digitalis o ouabaina pueden usarse en combinación con un compuesto SARM.

En una realización, el agente que trata el sistema cardiovascular es un agente vasoactivo o un inótropo. En una realización, los agentes vasoactivos o inótropos incluyen digoxina, dopamina, dobutamina, hidralazina, prazosina, carvedilol, nitroprusida, nitroglicerina, captoprilo, lisinopril, nifedipino, amlodipino, diltiazem, hidrocloreto de metolazona, furosemida, espironolactona, antagonistas de receptor AT-1 (por ejemplo, losartano, irbesartano, valsartano), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentano, atrsentano y compuestos descritos en las Patentes de Estados Unidos números 5.612.359 y 6.043.265), antagonistas Dual de ET/AlI (por ejemplo, compuestos descritos en el documento WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores de NEP-ACE duales) (por ejemplo, omapatrilato y gemopatrilato) o nitratos.

En una realización, el agente que trata el sistema cardiovascular es un agente anticoagulante. En una realización, el agente anticoagulante es un derivado de cumarina o una heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. En una realización, los derivados de cumarina incluyen warfarina.

En una realización, el agente que trata el sistema cardiovascular es un agente fibrinolítico tal como estreptocinasa, urocinasa, alteplasa, anistreplasa, prourocinasa, reteplasa, tenecteplasa, lanoteplasa, estafilocinasa, saliva de vampiro o alfimeprasa.

5 En una realización, el agente que trata el sistema cardiovascular es un agente hipercolesterolémico tal como niacina-lovastatina, HCl de colestipol, fluvastatina sódica, atorvastatina de calcio, simvastatina, gemfibrocilo, lovastatina, pravastatina sódica, colestiramida, colestiramina ligera, fenofibrato, HCl de colesevelam o ezetimiba.

10 En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con un agente que trata una enfermedad, trastorno o proceso metabólico, que en algunas realizaciones se refiere como síndrome metabólico. En algunas realizaciones, dichos agentes comprenden, entre otros, inhibidores de lipasa pancreática, tales como por ejemplo, orlistato, cetilistato, inhibidores de reabsorción de serotonina y norepinefrina, tales como sibutramina, sintetizadores de insulina tal como biguanidas (metformina) o agonistas de PPAR, agonistas de PPAR que actúan en dual (muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar), agonistas de PPAR-delta (GW-501516), inhibidores de DPP-IV (vildagliptina, sitagliptina), inhibidores de alfa-glucosidasa (acarbosa), combinaciones anti-diabéticas (ActoPlusMet, AvandaMet, metformina/pioglitazona, metformina/rosiglitazona, Glucovance, etc.), análogos de péptido-1 tipo glucagón (exenatida, liraglutida), análogos de amilina (pramlintida), estatinas (atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina), inhibidores de absorción de colesterol (ezetimiba), derivadas de ácido nicotínico (niacinas de liberación inmediata y liberación controlada, niaslo, etc.), combinaciones fijas antidislipídicas (simvastatina/ezetimiba, lovastatina/ácido nicotínico, atorvastatina/amiodipina, atorvastatina/torcetrapib, simvastatina/ácido nicotínico (ER)), inhibidores de ACE (ramiprilo, captoprilo, lisinoprilo), antagonistas de receptor de AT-II (valsartano, telmisartano), antagonistas de receptor cannabinoide (rimonabanto), inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol, CETP (JTT-705, CETI-1), agonistas beta3 adrenérgicos, ligandos de PPAR $\alpha$  o combinaciones de los mismos.

15  
20

25 En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con un agente que trata el hígado. En una realización, el compuesto se administra en combinación con una estatina. En alguna realización, estatinas incluyen atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina o rosuvastatina.

En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con un secuestrante de ácidos biliares. En alguna realización, secuestrantes de ácidos biliares incluyen colestiramina, colestipol o colesevelam.

En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol. En alguna realización, inhibidores de la absorción de colesterol incluyen ezetimibe.

30 En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con un agente de ácido nicotínico. En algunas realizaciones, agentes de ácido nicotínico incluyen niacina, niacor o esloniacina.

En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con un fibrato. En algunas realizaciones, fibratos incluyen gemfibrozilo o fenofibrato.

35 En una realización, el agente que trata el hígado es cortisona, cortisol o corticosterona. En algunas realizaciones, el agente que trata el hígado es colchicina, metotrexato, ácido ursodesoxicólico o penicilamina.

40 En una realización, el compuesto se administra en combinación con un agente que trata el riñón. En una realización, el agente que trata el riñón es un diurético. En algunas realizaciones, diuréticos incluyen organomercúricos, ácido etacrínico, frusemida, humetanida, piretanida, muzolimina, clortiazida y tiazida, ftalimidina, clortalidona, clorexolona, quinazolinona, quinetazona, metolazona ilencenosulfonamida, mefrusida, clorobenzamida, clopamidasalicilamida, xipamida, xantina, aminofilina, inhibidor de anhidrasa carbónica, acetazolamida manitol, compuesto ahorrador de potasio, antagonista de aldosterona, espironolactona y canrenoato, pteridinas, pirazina, carboxamida-triamtereno o amilorida. En una realización, el agente que trata el riñón es un esteroide.

45 En una realización, el agente que trata el riñón es eritropoyetina. En una realización, la eritropoyetina se obtiene de fuentes naturales (por ejemplo, eritropoyetina de la orina; Véase la patente de Estados Unidos 3.865.801), o una proteína producida de forma recombinante y análogos de la misma, por ejemplo, como se describe en las patentes de Estados Unidos números 5.441.868, 5.547.933, 5.618.698 y 5.621.080 así como análogos de eritropoyetina con mayor glicosilación y/o cambios en la secuencia de aminoácidos como los descritos en la publicación de patente europea número EP 668351 y los análogos hiperglicosilados que tienen 1-4 grupos ácido siálico y cambios en la secuencia de aminoácidos descritos en la publicación PCT número WO 91/05867. En una realización, polipéptidos de tipo eritropoyetina se administran en combinación con los compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones, los polipéptidos de tipo eritropoyetina comprenden darbepoietin (de Amgen; también conocida como Aranesp y nueva proteína estimulante de eritropoyesis (NESP)).

50

55 En una realización, el compuesto SARM se va a administrar con un agente que trata una enfermedad metabólica. En algunas realizaciones, los agentes que tratan una enfermedad metabólica incluyen una vitamina, Coenzima Q10, alfa glucosidasa, bicarbonato sódico, bisfosfonato, biotina, alopurinol, levodopa, diazepam, fenobarbital, haloperidol, ácido fólico, antioxidantes, activadores de los canales catiónicos, haptoglobina o carnitina.



En una realización, el agente que trata una enfermedad metabólica es un inhibidor de lipasa pancreática tal como orlistat o cetilistat, inhibidores de reabsorción de serotonina o norepinefrina tal como sibutramina, sensibilizadores de insulina tal como biguanida, agonista de PPAR, agonista de PPAR que actúa en dual tal como muraglitazar, tesaglitazar o naveglitazar, agonista de delta-PPAR tal como GW-501516, inhibidor de DPP-IV tal como vildagliptina o sitagliptina, inhibidor de alfa glucosidasa tal como acarbosa, combinación anti-diabética tal como ActoPlusMet, AvandaMet, metformina/pioglitazona, metformina/rosiglitazona o Glucovance, análogo de péptido-1 tipo glucagón tal como exenatida o liraglutida, análogo de amilina tal como pramlintida, estatina tal como atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina o pitavastatina, inhibidor de absorción de colesterol tal como ezetimibe, derivado de ácido nicotínico tal como niacina o niaslo, combinación fija antilipídica tal como simvastatina/ezetimibe, lovastatina/ácido nicotínico, atorvastatina/amlodipina o atorvastatina/torcetrapib, simvastatina/ácido nicotínico, inhibidor de ACE tal como ramiprilo, captoprilo o lisinoprilo, antagonista del receptor de AT-II tal como valsartano o telmisartano, antagonistas de receptor cannabinoide tal como rimonabant, inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterol o CETP tal como JTT-705, CETi-1 o agonista beta-3 adrenérgico.

En una realización, el compuesto se va a administrar con un agente que trata una enfermedad debilitante. En algunas realizaciones, agentes que tratan una enfermedad debilitante incluyen costicosteroides, esteroides anabólicos, cannabinoides, metoclopramida, cisaprida, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, ciproheptadina, sulfato de hidrazina, pentoxifilina, ftalidomida, anticuerpos anticitocina, inhibidores de citocina, ácido eicosapentaenoico, indometacina, ibuprofeno, melatonina, insulina, hormona del crecimiento, clenbuterol, extracto de páncreas porcino, IGF-1, análogo y secretagogo de IGF-1, análogo de miostatina, inhibidor de proteasoma, testosterona, oxandrolona, enbrel, agonista del receptor de melanocortina 4, o una combinación de los mismos.

En una realización, el agente que trata una enfermedad debilitante es un ligando del receptor de grelina, análogo de la hormona del crecimiento o un secretagogo. En algunas realizaciones, ligandos del receptor de grelina, análogos de la hormona del crecimiento, o secretagogos incluyen pralmorelina, examorelina, tabimorelina, capimorelina, capromorelina, ipamorelina, EP-01572, EP-1572 o JMV-1843.

En una realización, agentes promotores de crecimiento, tales como, aunque no limitados a, TRH, dietilestilbesterol, teofilina, encefalinas, prostaglandinas de serie E, compuestos descritos en la patente de Estados Unidos número. 3.239.345, por ejemplo, zeranol, y compuestos descritos en la patente de Estados Unidos núm. 4.036.979, por ejemplo, sulbenox o péptidos descritos en la patente de Estados Unidos núm. 4.411.890 se utilizan como agentes que tratan una enfermedad debilitante.

En otras realizaciones, agentes que tratan una enfermedad debilitante pueden comprender secretagogos de hormona de crecimiento tales como GHRP-6, GHRP-1 (como se describe en la patente de Estados Unidos número 4.411.890 y publicaciones WO 89/07110 y WO 89/07111), GHRP-2 (como se describe en el documento WO 93/04081), NN703 (Novo Nordisk), LY444711 (Lilly), MK-677 (Merck), CP424391 (Pfizer) y B-HT920, o, en otras realizaciones, con factor de liberación de hormona de crecimiento y sus análogos u hormona de crecimiento y sus análogos, o con agonistas alfa-adrenérgicos, tal como clonidina o agonistas de 5-HTD serotonina, tal como sumatriptano, o agentes que inhiben la somatostatina o su liberación, tal como fisostigmina y piridostigmina. En algunas realizaciones, agentes que tratan una enfermedad debilitante pueden comprender hormona paratiroide, PTH(1-34) o bisfosfonatos, tales como MK-217 (alendronato). En otras realizaciones, agentes que tratan una enfermedad debilitante pueden comprender además estrógeno, un modulador selectivo de receptor de estrógenos, tal como tamoxifeno o raloxifeno, u otros moduladores del receptor de andrógenos, tal como los descritos en Edwards, J. P. et. al., Bio. Med. Chem. Let., 9, 10031003-1008 (1999) y Hamann, L. G. et. al., J. Med. Chem., 42, 210-212 (1999). En algunas realizaciones, agentes que tratan una enfermedad debilitante pueden comprender además agonistas del receptor de progesterona ("PRA"), tales como levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona (MPA). En algunas realizaciones, agentes que tratan una enfermedad debilitante pueden incluir suplementos nutricionales, tales como los descritos en la patente de Estados Unidos número 5.179.080, que, en otras realizaciones están en combinación con proteína de la leche o caseína, aminoácidos (tales como leucina, aminoácidos ramificados e hidroximetilbutirato), triglicéridos, vitaminas (por ejemplo, A, B6, B12, folato, C, D y E), minerales (por ejemplo, selenio, magnesio, cinc, cromo, calcio y potasio), carnitina, ácido lipoico, creatinina,  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato (Juven) y coenzima Q. En una realización, agentes que tratan una enfermedad debilitante pueden comprender además agentes antiresorción, análogos de vitamina D, calcio elemental y suplementos de calcio, inhibidores de catepsina K, inhibidores de MMP, antagonistas del receptor de vitronectina, antagonistas de Src SH2, inhibidores de vacular- $H^+$ -ATPasa, ipriflavona, fluoruro, tibolona, prostanoides, inhibidores de 17-beta hidroxisteroide deshidrogenasa e inhibidores de Src cinasa.

En una realización, el compuesto se va a administrar con un agente que trata el sistema endocrino. En algunas realizaciones, los agentes que tratan el sistema endocrino incluyen yodo radioactivo, agente antitiroideo, suplemento de hormona de tiroides, hormona de crecimiento, cabergolina, bromocriptina, tiroxina, gonadotropina, glucocorticoide, análogo de glucocorticoide, corticotrofina, metirapona, aminoglutetimida, mitotano, cetoconazol, mifepristona, análogo de somatostatina dexametasona, análogo de hormona de liberación de gonadotropina, leuprolida, goserelina, hormona antidiurética, análogo de hormona antidiurética, oxitocina, suplemento de calcio, vitamina D o una combinación de los mismos.

En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un inhibidor de 5-alfa-reductasa. En algunas realizaciones, inhibidores de 5-alfa-reductasa incluyen finasterida, dutasterida o izonsterida.

5 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un compuesto SARM. En algunas realizaciones, SARM incluyen RU-58642, RU-56279, WS9761 A y B, RU-59063, RU-58841, bexlosterida, LG-2293, L-245976, LG-121071, LG-121091, LG-121104, LGD-2226, LGD-2941, YM-92088, YM-175735, LGD-1331, BMS-357597, BMS-391197, S-40503, BMS-482404, EM-4283, EM-4977, BMS-564929, BMS-391197, BMS-434588, BMS-487745, BMS-501949, SA-766, YM-92088, YM-580, LG-123303, LG-123129, PMCol, YM-175735, BMS-591305, BMS-591309, BMS-665139, BMS-665539, CE-590, 116BG33, 154BG31, arcarina o ACP-105.

10 En una realización, el agente adicional que trata el sistema endocrino es un compuesto SERM. En algunas realizaciones, SERM, incluyen tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, idoxifeno, toremifeno, ospemifeno, droloxifeno, raloxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, PPT (1,3,5-tris(4-hidroxifenil)-4-propil-1H-pirazol), DPN, lasofoxifeno, pipendoxifeno, EM-800, EM-652, nafoxidina, zindoxifeno, tesmilifeno, miproxifeno fosfato, RU 58,688, EM 139, ICI 164,384, ICI 182,780, clomifeno, MER-25, dietilstibestrol, coumestrol, genisteina, GW5638, LY353581, zuclomifeno, enclomifeno, acetato de delmadinona, DPPE, (N,N-dietil-2-{4-(fenilmetil)-fenoxi}etanamina), TSE-424, WAY-070, 15 WAY-292, WAY-818, ciclocommunol, prinaberel, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERb-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, Ban zhi lian, CT-101, CT-102 o VG-101;

20 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un agonista o antagonista de la hormona de liberación de gonadotropina. En algunas realizaciones, los agonistas o antagonistas de hormona de liberación de gonadotropina incluyen leuprolida, goserelina, triptorelina, alfaprostol, histrelina, detirelix, ganirelix, antida iturelix, cetorelix, ramorelix, ganirelix, antarelix, teverelix, abarelix, ozarelix, sufugolix, prazarelix, degarelix, NBI-56418, TAK-810 o acilina.

25 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un agonista o antagonista de la hormona luteinizante. En algunas realizaciones, agonistas o antagonistas de la hormona luteinizante incluyen letrozol, anastrozola, atamestano, fadrozol, minamestano, exemestano, plomestano, liarozol, NKS-01, vorozol, YM-511, finrozol, 4-hidroxiandrostenediona, aminogluetimida o rogetimida. En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un agonista o antagonista de la hormona estimuladora del fólculo. En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es una hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o un análogo de LHRH.

30 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un ligando de receptor glucocorticoide esteroideo o no esteroideo. En algunas realizaciones, ligandos de receptor de glucocorticoide esteroideos o no esteroideos incluyen ZK-216348, ZK-243149, ZK-243185, LGD-5552, mifepristona, RPR-106541, ORG-34517, GW-215864X, Sesquicilina, CP-472555, CP-394531, A-222977, AL-438, A-216054, A-276575, CP-394531, CP-409069, UGR-07;

35 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un ligando de receptor de progesterona esteroideo o no esteroideo. En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un antagonista del receptor de andrógeno esteroideo o no esteroideo. En algunas realizaciones, los antagonistas del receptor de andrógeno esteroideo o no esteroideo incluyen flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida o inhibidor de hidroxiesteroide deshidrogenasa.

40 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un ligando de receptor activado del proliferador de peroxisoma. En algunas realizaciones, los ligandos del receptor activado de proliferador de peroxisoma incluyen bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, darglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, rivoglitazona, netoglitazona, naveglitazar, farglitazar, tesaglitazar, ragaglitazar, oxeglitazar o PN-2034.

En una realización, un agente que trata el sistema endocrino es una hormona de crecimiento humano. En algunas realizaciones, hormonas de crecimiento humano incluyen somatotropina o análogos.

45 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es una grelina. En algunas realizaciones, las grelinas incluyen grelina humana, CYT-009-GhrQb, L-692429, GHRP-6, SK&F-110679 o U-75799E.

En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es una leptina. En algunas realizaciones, leptinas incluyen metreleptina o leptina pegilada. En una realización, un agente que trata el sistema endocrino es un agonista del receptor de leptina. En algunas realizaciones, agonistas del receptor de leptina incluyen LEP(116-130), OB3, [Δ-Leu4]-OB3, rAAV-leptina, AAV-hOB o rAAVhOB.

50 En una realización, el compuesto SARM se va a administrar con un inhibidor de una enzima implicada en la ruta de la biosíntesis de andrógenos. En algunas realizaciones, inhibidores de enzimas implicadas en la ruta de la biosíntesis de andrógenos incluyen inhibidor de 17-cetoreductasa, inhibidor de 3-ΔH4,6-isomerasa, inhibidor de 3-ΔH4,5-isomerasa, inhibidor de 17,20 desmolasa, inhibidor de p450c17, inhibidor de p450ssc o inhibidor de 17,20-liasa.

55 En una realización, el compuesto SARM se va a administrar con un agente que trata una osteoporosis. En algunas realizaciones, la osteoporosis está inducida por el alcohol y/o el tabaco. En algunas realizaciones, los agentes que

- tratan la osteoporosis incluyen SERM, calcitonina, vitamina D, derivados de vitamina D, ligando de receptor de vitamina D, análogo de ligando de receptor de vitamina D, estrógeno, derivado de estrógeno, estrógeno conjugado, antiestrógeno, progestina, estrógeno sintético, progestina sintética, anticuerpo monoclonal del ligando RANK, antagonistas del receptor de integrina, inhibidor de ATPasa vacuolar de osteoclasto, antagonista de VEGF de unión a receptores de osteoclasto, antagonista de receptor de calcio, hormona paratiroidea, análogo de hormona paratiroidea, péptido relacionado con la hormona paratiroidea, inhibidor de catepsina K, ranelato de estroncio, tibolona, HCT-1026, PSK3471, maltolato de galio, Nutropin AQ<sup>®</sup>, prostaglandina, inhibidor de la p38 proteína cinasa, proteína morfogenética del hueso (BMP), inhibidor de antagonismo de BMP, inhibidor de HMG-CoA reductasa, vitamina K, derivado de vitamina K, ipriflavona, sales de fluoruro, suplemento de calcio dietético u osteoprotegerina.
- 5
- 10 En una realización, el agente que trata la osteoporosis es una calcitonina. En algunas realizaciones, calcitoninas incluyen de salmón, elcatonina, SUN-8577 o TJN-135.
- En una realización, el agente que trata la osteoporosis es un ligando o análogo del receptor de vitamina D. En algunas realizaciones, los ligandos o análogos del receptor de vitamina D incluyen calcitriol, topitriol, ZK-150123, TEI-9647, BXL-628, Ro-26-9228, BAL-2299, Ro-65-2299 o DP-035.
- 15 En una realización, el compuesto SARM se va a administrar con un agente que trata estado hipogonadal y/u osteopénico y/o sarcopénico inducido por farmacoterapia. En algunas realizaciones, los agentes que tratan los estados hipogonadal y/u osteopénico y/o sarcopénico inducido por farmacoterapia incluyen opioides, narcóticos, opiáceos, opioides, metadona, cadian, antagonista del receptor de dopamina D2, zotepina, haloperidol, amisulprida, risperidona, agente anti-epiléptico, ácido valproico, carbamazepina, oxcarbamazepina, agente quimioterapéutico,
- 20 metotrexato, ciclofosfamida, ifosfamida, adriamicina, doxorubicina, glucocorticoides, ciclosporina, L-tiroxina, SERM, fulvestrant, agente de hormona de liberación de gonadotropina, agente de privación de andrógeno, agente inductor de prolactinemia, antidepresivo serotoninérgico, inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo, inhibidor de monoamina oxidasa, antidepresivo tricíclico, agentes antihipertensores, metildopa, reserpina, clonidina, verapamilo, agente antidopaminérgico, agente anti-emético, metoclopramida, antagonista del receptor H2, cimetidina, ranitidina,
- 25 estrógeno o amfetamina.
- En una realización, el compuesto de la presente invención se va a administrar con una vitamina. En algunas realizaciones, las vitaminas incluyen vitamina D, vitamina E, vitamina K, vitamina B, vitamina C o una combinación de las mismas.
- 30 En una realización, el compuesto de la presente invención se va a administrar con un agente modulador del comportamiento. En algunas realizaciones, los agentes moduladores del comportamiento incluyen un agente ansiolítico, agente anti-psicótico, antidepresivo, beta-bloqueante, agonista beta-2, broncodilatador anticolinérgico, teofilina, aminofilina, nedocromilo sódico, cromoglicato sódico, antagonista de receptor de leucotrieno, corticosteroide, expectorante, agente mucolítico, antihistamina, pseudoefedrina, metilfenidato, amfetamina, bupiriona, benzodiazepina, dextroanfetamina, antidepresivo tricíclico, inhibidor de reabsorción de serotonina,
- 35 fenotiazinas, benzotropina, bupropiona, propanolol, litio, venlafaxina, haloperidol, bupiriona o un inhibidor de neuraminidasa.
- En una realización, el agente modulador del comportamiento es una benzodiazepina. En una realización, las benzodiazepinas comprenden alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam.
- 40 En una realización, el agente modulador del comportamiento es una fenotiazina. En una realización, las fenotiazinas comprenden flufenazina, perfenazina, tioridazina o trifluoperazina.
- En una realización, el agente modulador del comportamiento es un antidepresivo tricíclico o un inhibidor de reabsorción de serotonina. En una realización, los antidepresivos tricíclicos o inhibidores de reabsorción de serotonina comprenden fenotiazina, protriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina.
- 45 En una realización, el compuesto de la presente invención se va a administrar con un agente que trata un tejido conectivo. En algunas realizaciones, agentes que tratan un tejido conectivo incluyen un agente antimalárico, un agente citotóxico, un esteroide, corticosteroide, medicamento para el lupus, imuran, citoxan, agente antireumático, corticosteroide, nifedipino, aspirina colchicina, captopril, penicilamina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, prednisona, nicardipino o un agente antiinflamatorio no esteroideo.
- 50 En una realización, el compuesto de la presente invención se va a administrar con un agente que trata una enfermedad oftálmica. En algunas realizaciones, los agentes que tratan una enfermedad oftalmológica incluyen betagan, betimol, timoptic, betoptic, oclusin, optipranolol, xalatan, alfagano, azopt, trusopt, cospot, pilocar, pilagan, propina, opticrom, acular, livostina, alomida, emadina, patanol, alrex, poli-pred, pred-g, dexacidina, eritromicina, maxitrol, tobradex, blefamida, fml ocufeno, voltaren, profenal, pred forte, econpred plus, eflona, flarex,
- 55 inflamasa forte betadina, gramicidina, prednisolona, betaxolol, humorsol, proparacaína, betoptic, hilartina, inflamasa suave, lotemax, flurbiprofeno, cloranfenicol, metazolamida, timolol, ciloxano, terramicina, ciprofloxacina, miostato, triamcinolona, miconazol, tobramicina, fisolimina, gentamicina, pilocarpina, bacitracina, goniosol, polimixina, oxitetraciclina, viroptic, vexol, suprofenol, celluvisc, politrim, illoticina, ciloxano, Ocuflor, brinzolamida, cefazolona,

Tobrex, latanoprost, indocianina, trifluridina, fenilefrina, demecario, neomicina, tropicamida, dexametasona, neptazano, dipivefrina, ofloxacina, vidarabina, dorzolamida, ofloxacina, epinefrina, aciclovir, inhibidor de anhidrasa carbónica, antihistamina vitamina A, vitamina C, vitamina E, zinc, cobre, atropina o gamicina.

5 En una realización, el compuesto de la presente invención se va a administrar con un agente de terapia génica. En algunas realizaciones, agentes de terapia génica incluyen un agente antisentido, o un gen de sustitución.

10 En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones de la presente invención comprenderá un compuesto de fórmula S-(I), en cualquier forma o realización que se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones de la presente invención consistirá en un compuesto de fórmula S-(I), en cualquier forma o realización que se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones de la presente invención consistirá esencialmente en un compuesto de S-(I), en cualquier forma o realización que se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, el término "comprenden" se refiere a la inclusión del agente activo indicado, tal como el compuesto de fórmula S-(I), además de la inclusión de otros agentes activos y vehículos, excipientes, emolientes, estabilizadores, etc., farmacéuticamente aceptables, como se conocen en la industria farmacéutica. En algunas realizaciones, el término "que consiste esencialmente en" se refiere a una composición, cuyo único ingrediente activo es el ingrediente activo indicado, sin embargo, pueden incluirse otros compuestos que son para estabilizar, conservar, etc., la formulación, aunque no están implicados directamente en el efecto terapéutico del ingrediente activo indicado. En algunas realizaciones, el término "que consiste esencialmente en" puede referirse a componentes que facilitan la liberación del ingrediente activo. En algunas realizaciones, el término "que consiste" se refiere a una composición, que contiene el ingrediente activo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

#### **Actividad biológica de compuestos moduladores selectivos de andrógenos**

25 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles, en algunas realizaciones, para terapia de sustitución de testosterona oral. En otras realizaciones, compuestos sustituidos de forma apropiada son útiles para a) contracepción masculina; b) tratamiento de diversas afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo afecciones asociadas con ADAM, tales como fatiga, depresión, libido 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, 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 debilitamiento muscular crónico; e) tratamiento de cáncer de próstata, imaginaria de cáncer de próstata; disminución de la incidencia de, detención o causa de una regresión del cáncer de próstata; f) tratamiento de diabetes tipo I; g) tratamiento de diabetes tipo II; h) supresión o inhibición o reducción de la incidencia de diabetes i) tratamiento de intolerancia a la glucosa; j) tratamiento de hiperinsulinemia; k) tratamiento de resistencia a la insulina l) tratamiento de nefropatía diabética; m) tratamiento de neuropatía diabética; n) tratamiento de retinopatía diabética; o) tratamiento de afección de hígado graso; p) tratamiento de caquexia; q) sustitución de andrógenos oral y/u otras áreas terapéuticas y/o diagnósticas clínicas, incluyendo cualquier realización que esté incluida por el término "tratamiento" como se describe en la presente memoria.

40 En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención posee actividad androgénica o anabólica selectiva para el tejido *in vivo*, que se utiliza por consiguiente para aplicaciones particulares, como se apreciará por un experto en la técnica.

45 En una realización, el compuesto o composición de la presente invención es útil a) para tratar un sujeto que padece un trastorno de debilitamiento muscular; b) para tratar un sujeto que sufre malnutrición; c) para tratar un trastorno relacionado con el hueso en un sujeto; d) para aumentar una masa ósea en un sujeto; e) para mejorar el perfil lipídico en un sujeto; f) para tratar aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; g) para mejorar la destreza y el movimiento en un sujeto; h) para tratar un sujeto que padece enanismo; i) para tratar un sujeto que padece dismenorrea; j) para tratar un sujeto que padece dispareunia; k) para tratar un sujeto que padece esterilidad dispermatogénica.

50 En una realización, el compuesto o composición de la presente invención es útil en un sujeto, que es un ser humano. En otra realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización el sujeto es un animal. En otra realización el sujeto es un invertebrado. En otra realización, el sujeto es un vertebrado.

55 En una realización, el sujeto es macho. En otra realización, el sujeto es hembra. En algunas realizaciones, mientras los compuestos y composiciones que se describen en la presente memoria pueden ser útil para tratar tanto machos como hembras, las hembras pueden responder más ventajosamente a la administración de ciertos compuestos, por ciertos usos, como se describe y ejemplifica en la presente memoria.

En algunas realizaciones, mientras los compuestos y composiciones que se describen en la presente memoria pueden ser útil para tratar tanto machos como hembras, los machos pueden responder más ventajosamente a la administración de ciertos compuestos, por ciertos usos, como se describe en la presente memoria.

En algunas realizaciones, el compuesto que se describe en la presente memoria y/o las composiciones que comprenden el mismo pueden usarse para aplicaciones en y/o el tratamiento de enfermedades y/o afecciones asociadas con problemas con la libido del sujeto, o disfunción eréctil en un sujeto. En una realización, "libido", puede referirse a deseo sexual.

- 5 En una realización, el término "eréctil" se refiere a la capacidad de mantenerse erecto o erguido. 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.

10 En otra realización de la presente invención, se proporciona un uso para la terapia hormonal en un paciente (es decir, alguien que padece una afección dependiente de andrógenos) que incluye poner en contacto un receptor de andrógenos de un paciente con un compuesto y/o un agonista no esteroideo de la presente invención, en una cantidad eficaz para unir el compuesto al receptor de andrógenos y efectuar un cambio en una afección dependiente de andrógenos.

15 En una realización de la presente invención, se proporciona un uso para la terapia de sustitución hormonal en un paciente (es decir, alguien que padece una afección dependiente de andrógenos) que incluye administrar un compuesto como se describe en la presente memoria a un sujeto, en una cantidad suficiente para efectuar un cambio en una afección dependiente de hormonas en el sujeto.

20 Afecciones dependientes de andrógenos que pueden tratarse con los compuestos y/o composiciones que se describen en la presente memoria, incluyen las afecciones que están asociadas con envejecimiento, hipogonadismo, sarcopenia, eritropoyesis reducida, osteoporosis, y cualquier otra afección dependiente de bajos niveles de andrógenos (por ejemplo, testosterona) o estrógenos.

25 Las afecciones dependientes de hormonas que pueden tratarse con los compuestos y/o composiciones como se describe en la presente memoria, pueden comprender procesos caracterizados por elevados niveles de andrógenos o estrógenos, que incluyen hirsutismo, infertilidad, síndrome del ovario poliquístico, carcinoma del endometrio, cáncer de mama, calvicie de patrón masculino, cáncer de próstata, cáncer de testículo, y otros, como se conocerá por un experto en la técnica. Para dichos procesos, el sujeto puede administrarse con un compuesto como el descrito en la presente memoria, solo o en combinación con otro agente terapéutico, como se apreciará por un experto en la técnica.

30 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto y composiciones para su uso en el tratamiento de un cáncer en un sujeto, reducción de la incidencia o gravedad o patogénesis de un cáncer en un sujeto, retraso de la progresión, prolongación de la remisión o retraso del inicio de cáncer en un sujeto. En algunas realizaciones, dichos cánceres son tumores dependientes de receptor de hormonas o de andrógeno (malignos o benignos) asociados con tejido reproductor en machos o hembras, tal como cáncer de la próstata, ovario, mama, útero, testículo u otros.

35 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de un precursor o lesión precancerosa en un sujeto, reducción de la incidencia de precursores o lesiones precancerosas en un sujeto. En algunas realizaciones, dichos precursores precancerosos son tumores dependientes de receptor de andrógeno encontrados en tejidos sensibles a hormonas o están asociados con tejido reproductor en machos o hembras, tal como en la próstata, ovario, mama, útero, testículo u otros. En algunas realizaciones, dichos precursores precancerosos comprenden cualquier neoplasia intraepitelial local, por ejemplo, de la próstata, el cuello del útero, etc. En algunas realizaciones, dichos compuestos y composiciones son útiles en tratar neoplasia o pre-neoplasia, displasia o hiperplasia en un tejido, tal como en tejido reproductor en machos o hembras.

45 En una realización, el compuesto y composiciones son útiles en el tratamiento de hiperplasia benigna de próstata (BPH). "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. HBP se da en más del 75% de hombres mayores de 50 años, alcanzando el 88% de prevalencia en la década de los noventa. 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 por el 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 el orinado cuando se desee, además de dificultad en prevenir el flujo urinario por la incapacidad de vaciar la orina de la vejiga, un proceso conocido como incontinencia urinaria por sobreflujo, que puede llevar a la obstrucción urinaria y al fallo urinario.

55 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento, reducción de la gravedad, reducción de la incidencia de, o reducción de la patogénesis de caquexia y/o caquexia asociada con cáncer en un sujeto. En otra realización, el cáncer comprende carcinoma adrenocortical, cáncer de ano, cáncer de vejiga, tumor cerebral, glioma de tronco cerebral, tumor cerebral, astrocitoma del cerebelo, astrocitoma cerebral, ependimoma, meduloblastoma, tumores supratentorial, neuroectodérmico primitivo, pineal, glioma hipotalámico, cáncer de mama, tumor carcinoide, carcinoma, cáncer de

5 cuello de útero, cáncer de colon, cáncer endometrial, cáncer de esófago, cáncer del conducto biliar extrahepático, familia de tumores de ewing (Pnet), tumor de célula germinal extracraneal, cáncer de ojo, melanoma intraocular, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor de célula germinal, tumor trofoblástico gestacional, extragonadal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hipofaríngeo, carcinoma de célula isla, cáncer de laringe, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, cáncer de la cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón que no es de célula pequeña, linfoma de célula pequeña, linfoma relacionado con SIDA, linfoma del sistema nervioso central (primario), linfoma de célula T cutánea, enfermedad de Hodgkin, enfermedad que no es de Hodgkin, mesotelioma maligno, melanoma, carcinoma de célula de Merkel, carcinoma escamoso metastático, mieloma múltiple, neoplasmas de célula plasmática, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer epitelial de ovario, tumor celular germinal de ovario, tumor potencial maligno bajo de ovario, cáncer pancreático, cáncer pancreático exocrino, carcinoma de célula isla, cáncer del seno paranasal y la cavidad nasal, cáncer paratiroide, cáncer del pene, cáncer de feocromocitoma, cáncer de pituitaria, neoplasma de célula plasmática, cáncer de próstata, rabdomyosarcoma, cáncer rectal, cáncer de célula renal, cáncer de la glándula salival, síndrome de Sezary, cáncer de la piel, linfoma de célula T cutánea, cáncer de piel, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel, melanoma, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, sarcoma de tejido blando, cáncer testicular, timoma, cáncer de tiroides maligno, cáncer de uretra, cáncer uterino, sarcoma, cáncer inusual de infancia, cáncer de vagina, cáncer de vulva, tumor de Wilms o cualquier combinación de los mismos.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento, reducción de la gravedad, reducción de la incidencia de, retraso del inicio de cáncer de pulmón.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento, reducción de la gravedad, reducción de la incidencia de, retraso del inicio de cáncer de pulmón amicrocítico.

25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento, reducción de la gravedad, reducción de la incidencia de, o reducción de la patogénesis de cáncer. En otra realización, el cáncer comprende tumores dependientes de AR de andrógeno (maligno o benigno) tal como cáncer de próstata, cáncer de mama (macho o hembra, operable o inoperable). En otra realización, los compuestos SARM son adyuvantes a ADT para el tratamiento de cáncer de próstata; cánceres de vejiga; cánceres de cerebro; tumores óseos, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer linfático, cáncer de riñón, cáncer de osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de pene, cáncer de piel, cáncer de tiroides; y/o cánceres dependientes de hormonas.

35 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en la presente memoria para su uso en a) tratamiento de un trastorno relacionado con el hueso; b) prevención de un trastorno relacionado con el hueso; c) supresión de un trastorno relacionado con el hueso; d) inhibición de un trastorno relacionado con el hueso; e) aumento de una fortaleza de un hueso de un sujeto; f) aumento de una masa ósea en un sujeto; o g) inhibición de osteoclastogénesis.

40 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en la presente memoria para su uso en a) aceleración de la reparación de hueso; b) tratamiento de trastornos óseos; c) tratamientos de pérdida de densidad ósea; d) tratamiento de baja densidad mineral del hueso (BMD); e) tratamiento de masa ósea reducida; f) tratamiento de una enfermedad ósea metabólica; g) promoción del crecimiento o renacimiento óseo; h) promoción de la restauración ósea; i) promoción de la reparación de fractura ósea; j) promoción de la remodelación ósea; k) tratamiento del daño óseo después de cirugía reconstructiva incluyendo de la cara, cadera o articulaciones; l) mejora de la resistencia y función ósea; m) aumento de la masa ósea cortical; o n) aumento de la conectividad trabecular.

45 En una realización, el trastorno relacionado con el hueso es un trastorno genético, o en otra realización, está inducido como resultado de un régimen de tratamiento para una enfermedad dada. Por ejemplo, y en una realización, los compuestos como se describen en la presente memoria son útiles en el tratamiento de un trastorno relacionado con el hueso que surge como resultado de metástasis cancerosa al hueso, o en otra realización, como resultado de terapia de privación de andrógenos, por ejemplo, dado en respuesta a carcinogénesis de próstata en el sujeto.

50 En una realización, el trastorno relacionado con el hueso es osteoporosis. En otra realización, el trastorno relacionado con el hueso es osteopenia. En otra realización, el trastorno relacionado con el hueso es resorción ósea aumentada. En otra realización, el trastorno relacionado con el hueso es fractura ósea. En otra realización, el trastorno relacionado con el hueso es debilidad ósea.

55 En otra realización, el trastorno relacionado con el hueso es una pérdida de densidad mineral ósea (BMD). En otra realización, el trastorno relacionado con el hueso es cualquier combinación de osteoporosis, osteopenia, resorción ósea aumentada, fractura ósea, debilidad ósea o pérdida de BMD.

"Osteoporosis" se refiere, en una realización, a un adelgazamiento de los huesos con reducción en la masa ósea debido al empobrecimiento en calcio y proteína ósea. En otra realización, 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 susceptibilidad a la fractura. En pacientes osteoporóticos, la fortaleza ósea es anormal, en una  
 5 realización, con un aumento resultante en el riesgo de fractura. En otra realización, la osteoporosis disminuye tanto el calcio como el colágeno de proteína que se encuentra normalmente en el hueso, en una realización, dando por resultado tanto la anormal calidad ósea como la densidad ósea disminuida. En otra realización, los huesos que están afectados por osteoporosis pueden fracturarse con solo una pequeña caída o daño que normalmente no provocaría una fractura ósea. La fractura puede ser, en una realización, o bien en forma de rotura (como en una fractura de  
 10 cadera) o colapso (como en una fractura por compresión de la espina dorsal). La espina dorsal, caderas y muñecas son áreas comunes de fracturas óseas inducidas por osteoporosis, aunque las fracturas pueden también darse en otras áreas esqueléticas. La osteoporosis no comprobada puede llevar, en otra realización, a cambios en la postura, anomalía física y movilidad disminuida.

En una realización, la osteoporosis se origina por privación de andrógenos. En otra realización, la osteoporosis sigue a la privación de andrógenos. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis primaria. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis secundaria. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis postmenopáusicas. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis juvenil. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis idiopática. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis senil.

En otra realización, la osteoporosis primaria es osteoporosis primaria tipo I. En otra realización, la osteoporosis primaria es osteoporosis primaria de Tipo II.

De acuerdo con este aspecto de la invención y en una realización, el trastorno relacionado con el hueso se trata con un compuesto como se describe en la presente memoria, o una combinación del mismo. En otra realización, pueden proporcionarse al sujeto otros compuestos estimuladores de hueso antes de, de forma concurrente con, o después de la administración de un compuesto o compuestos como los descritos en la presente memoria. En una realización,  
 25 dicho compuesto estimulante del hueso puede comprender materiales naturales o sintéticos.

En una realización, el compuesto estimulante de hueso puede comprender una proteína morfogenética del hueso (BMP), un factor de crecimiento, tal como factor de crecimiento epidérmico (EGF), un factor de crecimiento de fibroblasto (FGF), un factor de crecimiento transformante (TGF), un factor de crecimiento de insulina (IGF), un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), proteínas de erizo tal como erizo sónico, indio y del desierto, una  
 30 hormona tal como hormona estimulante del folículo, hormona paratiroidea, péptido relacionado con la hormona paratiroidea, activinas, inhibinas, folistatina, proteínas frizzled, frzb o frazzled, proteínas de unión a BMP tal como cordina y fetuina, una citoquina tal como IL-3, IL-7, GM-CSF, a quimiocina, tal como eotaxina, un colágeno, osteocalcina, osteonectina y otros, como se apreciará por un experto en la técnica.

En otra realización, las composiciones para usar en el tratamiento de un trastorno óseo de la presente invención pueden comprender un compuesto o compuestos como se describen en la presente memoria, un compuesto estimulante de hueso adicional, o compuestos, y células osteogénicas. En una realización, una célula osteogénica puede ser una célula madre o célula progenitora, que pueden inducirse a diferenciarse en un osteoblasto. En otra realización, la célula puede ser un osteoblasto. En otra realización, pueden administrarse al sujeto ácidos nucleicos que codifican compuestos estimuladores de hueso.

En una realización, el compuesto y composiciones de la presente invención son para su uso en el tratamiento de osteoporosis. En otra realización, el compuesto y composiciones de la presente invención pueden administrarse en combinación con SERM para el tratamiento de osteoporosis. En otra realización, los SERM son tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, idoxifeno, toremifeno, ospemifeno, droloxifeno, raloxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, PPT (1,3,5-tris(4-hidroxifenil)-4-propil-1H-pirazol), DPN, lasofoxifeno, pipendoxifeno, EM-800, EM-652, nafoxidina, zindoxifeno,  
 45 tesmilifeno, miproxifeno fosfato, RU 58,688, EM 139, ICI 164,384, ICI 182,780, clomifeno, MER-25, dietilstibestrol, coumestrol, genisteina, GW5638, LY353581, zuclomifeno, enclomifeno, acetato de delmadinona, DPPE, (N,N-dietil-2-{4-(fenilmetil)-fenoxi}etanamina), TSE-424, WAY-070, WAY-292, WAY-818, ciclocommunol, prinaberel, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERb-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, Ban zhi lian, CT-101, CT-102 o VG-101;

En otra realización, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden administrarse en combinación con bisfosfonatos tales como alendronato, tiludronato, clodronato, pamidronato, etidronato, alendronato, zolendronato, cimadronato, neridronato, ácido minodróico, ibandronato, risedronato u homoresidronato para tratar la osteoporosis.

En otra realización, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden administrarse en combinación con calcitonina tal como de salmón, elcatonina, SUN-8577 o TJN-135 para tratar la osteoporosis.

En otra realización, los compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de osteoporosis pueden administrarse en combinación con a) vitamina D o derivado tal como ZK-156979; b) ligando de receptor de vitamina D y análogos tales como calcitriol, topitriol, ZK-150123, TEI-9647, BXL-628, Ro-26-9228, BAL-2299, Ro-65-2299 o

- DP-035; c) estrógeno, derivado de estrógeno o estrógenos conjugados; d) antiestrógeno, progestinas o estrógeno sintético/progestinas; e) ligando de RANK mAb tal como denosumab anteriormente AMG162 (Amgen); f) antagonistas de receptor de  $\alpha\beta 3$  Integrina; g) inhibidor de ATPasa vacuolar de osteoclasto; h) antagonista de VEGF de unión a receptores de osteoclasto; i) antagonista de receptor de calcio; j) PTh (hormona paratiroide) y análogos, análogos de PTHrP (péptido relacionado con la hormona paratiroide); k) inhibidores de catepsina K (AAE581, etc.); l) ranelato de estroncio; m) tibolona; n) HCT-1026, PSK3471; o) maltolato de galio; p) nutropina AQ; q) prostaglandinas (para osteo); r) inhibidor de p38 proteína cinasa; s) proteína morfogenética ósea; t) inhibidor de antagonismo de BMP; u) inhibidor de HMG-CoA reductasa; v) vitamina K o derivado; w) ipriflavona; x) sales de fluoruro; y) suplemento de calcio dietético y z) osteoprotegerina.
- 5
- 10 En una realización, el compuesto o composición de la presente invención es útil en el tratamiento de enfermedades o trastornos causados por, o asociados con un trastorno, alteración o desequilibrio hormonal. En una realización, el trastorno, alteración o desequilibrio hormonal comprende un exceso de una hormona. En otra realización, el trastorno, alteración o desequilibrio hormonal comprende una deficiencia de una hormona. En una realización, la hormona es una hormona esteroidea. En otra realización, la hormona es un estrógeno. En otra realización, la hormona es un andrógeno. En otra realización, la hormona es un glucocorticoide. En otra realización, la hormona es un corticosteroide. En otra realización, la hormona es hormona luteinizante (LH). En otra realización, la hormona es hormona estimuladora del folículo (FSH). En otra realización, la hormona es cualquier otra hormona conocida en la técnica. En otra realización, el trastorno, alteración o desequilibrio hormonal está asociado con menopausia. En otra realización, el trastorno, alteración o desequilibrio hormonal está asociado con andropausia, síntomas vasomotores de la andropausia, ginecomastia por andropausia, resistencia y/o función muscular reducida, resistencia y/o función del hueso reducida e ira. En otra realización, la deficiencia hormonal es un resultado de manipulación específica, como un subproducto del tratamiento de una enfermedad o trastorno en el sujeto. Por ejemplo, la deficiencia hormonal puede ser un resultado de agotamiento androgénico en un sujeto, como una terapia para el cáncer de próstata en el sujeto.
- 15
- 20
- 25 En otra realización la invención se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento de sarcopenia o caquexia, y afecciones asociadas relacionadas con las mismas, por ejemplo, enfermedades o trastornos del hueso.
- En una realización, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en la presente memoria para su uso en 1) tratamiento de un trastorno de debilitamiento muscular; 2) prevención de un trastorno de debilitamiento muscular; 3) tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción de pérdida de músculo debido a un trastorno de debilitamiento muscular; 4) tratamiento, prevención, inhibición, reducción o supresión de debilitamiento muscular debido a un trastorno de debilitamiento muscular; y/o 5) tratamiento, prevención, inhibición, reducción o supresión de catabolismo de la proteína muscular debido a un trastorno de debilitamiento muscular; y/o tratamiento, prevención, inhibición, reducción o supresión de debilitamiento muscular debido a una enfermedad renal terminal o CKD; y/o 6) tratamiento, prevención, inhibición, reducción o supresión de fragilidad.
- 30
- 35 En otra realización, un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno de debilitamiento muscular, o cualquiera de los trastornos descritos en la presente memoria, puede administrarse como una composición farmacéutica que incluye un compuesto como el que se describe en la presente memoria. En otra realización, la composición se va a administrar por vía intranasal, intraarterial, o inyectando intramuscularmente a dicho sujeto dicha composición farmacéutica en forma líquida; implantando de forma subcutánea en dicho sujeto una bolita que contiene dicha composición farmacéutica; administrando por vía oral a dicho sujeto dicha composición farmacéutica en una forma líquida o sólida; o aplicando de forma tópica a la superficie de la piel de dicho sujeto dicha composición farmacéutica.
- 40
- 45 Un músculo es un tejido del cuerpo que funciona principalmente como fuente de potencia. Hay tres tipos de músculos en el cuerpo: a) músculo esquelético - el músculo responsable de mover las extremidades y áreas externas de los cuerpos; b) músculo cardíaco - el músculo del corazón; y c) músculo liso - el músculo que está en las paredes de las arterias e intestino.
- Un proceso o trastorno debilitante se define en la presente memoria como un proceso o trastorno que se caracteriza, al menos en parte, por una pérdida anormal, progresiva, de masa corporal, orgánica o tisular. Una afección de debilitamiento puede producirse como resultado de una afección tal como, por ejemplo, cáncer, o una infección, o puede deberse a un estado fisiológico o metabólico, tal como descondicionamiento por desuso que puede producirse, por ejemplo, debido a reposo en cama prolongado o cuando se inmoviliza un miembro, tal como, en una escayola. Un proceso debilitante puede también estar asociado con la edad. La pérdida de masa corporal que se da durante un proceso de debilitamiento puede caracterizarse por una pérdida de peso corporal total, o una pérdida de peso orgánico tal como una pérdida de masa ósea o muscular debida a una disminución en proteína tisular.
- 50
- 55 En una realización, "debilitamiento del músculo" o "debilitamiento muscular", tal como se usa en la presente memoria de forma indistinta, se refiere a la pérdida progresiva de masa muscular y/o al debilitamiento y degeneración progresiva de músculos, incluyendo los músculos esqueléticos o voluntarios que controlan el movimiento, músculos cardíacos que controlan el corazón, y músculos lisos. En una realización, el proceso o trastorno de debilitamiento muscular es un proceso o trastorno de debilitamiento muscular crónico. "Debilitamiento muscular crónico" se define



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

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

10 El debilitamiento muscular puede producirse como resultado de una patología, enfermedad, afección o trastorno. En una realización, la patología, enfermedad, afección o trastorno es crónica. En otra realización, la patología, enfermedad, afección o trastorno es genética. En otra realización, la patología, enfermedad, afección o trastorno es neurológica. En otra realización, la patología, enfermedad, afección o trastorno es infecciosa. Tal como se describe en la presente memoria, las patologías, enfermedades, afecciones o trastornos para los cuales los compuestos y composiciones de la presente invención se administran son aquellos que, de forma directa o indirecta, producen un debilitamiento (es decir, pérdida) de la masa muscular, es decir, es un trastorno de debilitamiento muscular.

En una realización, el debilitamiento muscular en un sujeto es un resultado de que el sujeto padece una distrofia muscular; atrofia muscular; atrofia muscular espinal-bulbar asociada al cromosoma X (SBMA).

20 Las distrofias musculares son enfermedades genéticas caracterizadas por debilidad y degeneración progresiva de los músculos esqueléticos o voluntarios que controlan el movimiento. Los músculos del corazón y algunos otros músculos involuntarios también se ven afectados en algunas formas de distrofia muscular. Las principales formas de distrofia muscular (MD) son: distrofia muscular de Duchenne, distrofia miotónica, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de cinturas, distrofia muscular facioescapulohumeral, distrofia muscular congénita, distrofia muscular oculofaríngea, distrofia muscular distal y distrofia muscular de Emery-Dreifuss.

25 La distrofia muscular puede afectar a personas de todas las edades. Mientras que algunas formas se hacen primero aparentes en la infancia o niñez, otras pueden no aparecer hasta una mediana o posterior. La distrofia muscular de Duchenne es la forma más común, afectando de forma típica a niños. La distrofia miotónica es la más común de estas enfermedades en adultos.

30 La atrofia muscular (MA) está caracterizada por debilitamiento o disminución del músculo y un decrecimiento en la masa muscular. Por ejemplo, la MA pospoliomielitis es un debilitamiento muscular que se produce como parte del síndrome pospoliomielitis (PPS). La atrofia incluye debilidad, fatiga muscular y dolor.

35 Otro tipo de MA es la atrofia muscular espinal-bulbar asociada al cromosoma X (SBMA - también conocida como enfermedad de Kennedy). Esta enfermedad se origina por un defecto en el gen del receptor de andrógenos en el cromosoma X, afecta solo a varones y se inicia en la edad adulta. Debido a que la causa de enfermedad primaria es una mutación en el receptor de andrógenos, la sustitución de andrógenos no es una estrategia terapéutica actual. Existen algunos estudios de investigación en los que se administra testosterona exógena para potenciar los niveles de andrógenos con la esperanza de superar la insensibilidad a los andrógenos y quizás proporcionar un efecto anabólico. Aun, el uso de niveles supra fisiológicos de testosterona para suplementación tendrá limitaciones y otras complicaciones potencialmente graves.

40 La sarcopenia es una enfermedad debilitante que afecta a los ancianos y pacientes con enfermedad crónica y está caracterizada por pérdida de masa y función. Además, una mayor masa corporal magra está asociada con una menor morbilidad y mortalidad para determinados trastornos de debilitamiento muscular. Además, otras circunstancias y afecciones están relacionadas con, y pueden causar trastornos de debilitamiento muscular. Por ejemplo, estudios han demostrado que en casos graves de dolor lumbar crónico, existe un debilitamiento muscular paraespinal.

El debilitamiento muscular y otro debilitamiento del tejido también está asociado con edad avanzada. Se cree que la debilidad general en la senectud se debe al debilitamiento muscular. A medida que el cuerpo envejece, una mayor proporción de músculo esquelético es reemplazado por tejido fibroso. El resultado es una reducción significativa en la potencia, rendimiento y resistencia muscular.

50 La hospitalización a largo plazo debido a enfermedad o lesión, o desacondicionamiento por desuso que se da, por ejemplo, cuando una extremidad se inmoviliza, puede llevar también a debilitamiento muscular, o debilitamiento de otros tejidos. Estudios han demostrado que en pacientes que sufren lesiones, enfermedades crónicas, quemaduras, traumatismo o cáncer, que están hospitalizados durante largos periodos de tiempo, existe un debilitamiento muscular unilateral de larga duración, y una disminución en la masa corporal.

55 Las lesiones o daño del Sistema Nervioso Central (SNC) se asocian también con trastornos de debilitamiento muscular u otros debilitamientos. Las lesiones o daño del SNC pueden provocarse, por ejemplo, por enfermedades, traumatismo o compuestos químicos. Son ejemplos lesión o daño nervioso central, lesión o daño nervioso periférico

y lesión o daño de la médula espinal. En una realización el daño o lesión del SNC comprende enfermedades de Alzheimer (EA); ira (humor); anorexia, anorexia nerviosa, anorexia asociada con envejecimiento y/o firmeza (humor).

En otra realización, el debilitamiento muscular o debilitamiento de otro tejido puede ser un resultado de alcoholismo, y puede tratarse con los compuestos y composiciones de la invención, que representan realizaciones de la misma.

- 5 En una realización, la invención proporciona un compuesto SARM como se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección de debilitamiento en un sujeto.

En una realización, la enfermedad, trastorno o afección de debilitamiento que se trata está asociada con enfermedades crónicas.

- 10 La presente invención se refiere a un compuesto para tratar, en algunas realizaciones, cualquier trastorno de debilitamiento que pueda reflejarse en debilitamiento muscular, pérdida de peso, malnutrición, hambre o cualquier debilitamiento o pérdida de funcionamiento debido a una pérdida de masa tisular.

- 15 En algunas realizaciones, enfermedades o trastornos de debilitamiento tales como caquexia; malnutrición, tuberculosis, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, insuficiencia renal terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, o cardiomiopatía, pueden tratarse por la presente invención, mediante la administración de un compuesto SARM como el que se describe en la presente memoria, composiciones que comprenden el mismo, con o sin otros fármacos, compuestos o agentes, que proporciona un efecto terapéutico para la afección que se está tratando.

- 20 En algunas realizaciones, el debilitamiento es debido a infección con enterovirus, virus de Epstein-Barr, herpes zoster, VIH, tripanosomas, gripe, coxsackie, rickettsia, trichinella, esquistosoma o micobacterias, y la presente invención, en algunas realizaciones, proporciona el tratamiento de las mismas.

- 25 La caquexia es debilidad y una pérdida de peso provocada por una enfermedad o como un efecto secundario de enfermedad. La caquexia cardíaca, es decir, un debilitamiento de proteína muscular tanto del músculo cardíaco como esquelético, es una característica de insuficiencia cardíaca congestiva. La caquexia por cáncer es un síndrome que se produce en pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas y se manifiesta por pérdida de peso con agotamiento masivo del tejido adiposo y de la masa muscular magra.

- 30 La caquexia también se observa en síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), miopatía y/o debilidad/debilitamiento muscular asociado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y es una manifestación relativamente común del SIDA. Individuos con miopatía o debilidad muscular asociada a VIH experimentan de forma típica una significativa pérdida de peso, debilidad muscular generalizada o proximal, sensibilidad y atrofia muscular.

- 35 En una realización, la invención comprende el uso de una composición que comprende un compuesto y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente que trata el sistema nervioso central, un agente que trata el sistema gastrointestinal, un agente antiinfeccioso, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, enfermedades gastrointestinales comprenden poliposis cólica adenomatosa, síndrome de Alagille, enfermedades del ano, apendicitis, esófago de Barrett, atresia biliar, enfermedades del tracto biliar, enfermedad de Caroli, enfermedad celíaca, colangitis, colecistitis, coledolitiasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trastornos de la deglución, úlcera de duodeno, disentería, enterocolitis, pseudomembranosa, acalasia esofágica, atresia esofágica, esofagitis, insuficiencia pancreática exocrina, hígado graso, incontinencia fecal, gastritis, gastritis hipertrófica, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, gatroparesia, hemorroides, trombosis venosa hepática, hepatitis, hepatitis crónica, hernia, hernia diafragmática, hernia de hiato, enfermedad de Hirschsprung, hipertensión (HTN) portal, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades del intestino, neoplasias intestinales, displasia neuronal intestinal, obstrucción intestinal, síndrome del intestino irritable, intolerancia a la lactosa, cirrosis hepática, enfermedades hepáticas, divertículo de meckel, enfermedades 45 pancreáticas, neoplasias pancreáticas, pancreatitis, úlcera péptica, síndrome de Peutz-Heghers, proctitis, enfermedades rectales, prolapso rectal, síndrome del intestino corto, fistula traqueoesofágica, enfermedad de Wipple o síndrome de Zollinger-Ellison.

- 50 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con una enfermedad del tracto respiratorio en un sujeto. En una realización, la invención comprende una composición que comprende un compuesto y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente que trata el sistema nervioso central, un agente que trata el sistema cardiovascular, un agente antiinfeccioso, un agente que trata una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, enfermedades del tracto respiratorio comprenden 55 obstrucción de las vías aéreas, apnea, asbestosis, asma, debilidad muscular o debilidad ósea inducida por asma, atelectasia, beriliosis, enfermedades de los bronquios, bronquiectasias, bronquiolitis, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa, bronquitis, displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), resfriado común, tos, empiema, pleura, epiglotitis, miopatía u osteopenia, hemoptisis inducida por glucocorticoides

(GC), hipertensión, pulmonar, hiperventilación, síndrome de Katagener, abscesos en el pulmón, enfermedades pulmonares, síndrome de aspiración de meconio, efusión pleural, peurisia, neumonía, neumotórax, proteinosis alveolar pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, edema pulmonar, embolia pulmonar, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria, hipersensibilidad respiratoria del recién nacido, infecciones del tracto respiratorio, rinoscleroma, síndrome de la cimitarra, síndrome respiratorio agudo grave, silicosis, apnea del sueño, estridor central, estenosis traqueal, masa muscular o masa ósea disminuida debida a asma, debilitamiento en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), granulomatosis de Wegener o toserfina.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con una enfermedad del sistema nervioso en un sujeto. En una realización, la invención comprende una composición que comprende un compuesto y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente que trata el sistema nervioso central, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente antiinfeccioso, un agente que trata una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, enfermedades del sistema nervioso comprenden enfermedades del sistema nervioso autónomo, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades del nervio craneal, enfermedades de desmielinación, malformaciones del sistema nervioso, manifestaciones neurológicas o enfermedades neuromusculares.

En algunas realizaciones, las enfermedades del sistema nervioso central comprenden lesiones o daño al sistema nervioso central (SNC). En algunas realizaciones, las lesiones o daño al SNC pueden asociarse con trastornos de debilitamiento muscular. Las lesiones o daño del SNC pueden provocarse, por ejemplo, por enfermedades, trauma o compuestos químicos. Son ejemplos lesión o daño del nervio central, lesión o daño del nervio periférico y lesión o daño de la médula espinal.

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

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

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

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

En algunas realizaciones, enfermedades desmielinizantes comprenden adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Canavan, enfermedad desmielinizante, esclerosis cerebral difusa de Schilder, leucodistrofia de células globoides, leucodistrofia metacromática, esclerosis múltiple o neuromielitis óptica.

El tratamiento a un sujeto con una enfermedad del sistema nervioso puede abarcar tratar cualquier proceso secundario en el sujeto, que surge debido a que el sujeto tiene una enfermedad nerviosa, algunas de las cuales se describen en la presente memoria.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con una enfermedad oftálmica en un sujeto. En una realización, la invención comprende una composición que comprende un compuesto y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente que trata el sistema cardiovascular, un agente antiinfeccioso, un agente que trata una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las enfermedades oftálmicas comprenden retinopatía externa oculta zonal aguda, síndrome de Adie, albinismo, amaurosis ocular, ambliopía fugaz, aniridia, anisocoria, anoftalmos, afaquia, astigmatismo, blefaritis, blefaroptosis, blefaroespasmo, ceguera, cataratas, chalazión, coriorretinitis, coroideremia, coloboma, defectos de la visión del color, conjuntivitis, enfermedades de la córnea, distrofias corneales, edema corneal, úlcera corneal, retinopatía diabética, diplopía, distiquiasis, síndromes de ojo seco, síndrome de retracción de Duane, ectropión, entropión, endotropia, síndrome de exfoliación, exotropía, hemorragia ocular, neoplasias oculares, enfermedades de los párpados, flotadores, síndrome de fibrosis general, glaucoma, atrofia girada, hemianopsia, síndrome de Hermanski-Pudlak, orzuelo, síndrome de Homer, hipermetropía, hifema, iritis, síndrome de Kearns-Sayer, queratitis, queratocono, enfermedades del aparato lacrimal, obstrucción del conducto lagrimal, enfermedades del cristalino, degeneración macular, microftalmia, miopía, nistagmo, trastornos de la motilidad ocular patológicos, enfermedades del nervio oculomotor, oftalmoplejia, atrofas ópticas, enfermedades del nervio óptico, neuritis óptica, neuropatía óptica, celulitis orbital, edema de papila, anomalía de Peter, presbicia, pterigión, trastornos de la pupila, defectos de refracción, desprendimiento de retina, enfermedades de la retina, oclusión venosa de la retina, retinitis pigmentosa, retinopatía del prematuro, retinosquiasis, escleritis, escotoma, estrabismo, queratitis punteada superficial de Thygeson, tracoma, uveítis, síndrome del punto blanco, trastornos de la visión o trastornos del vítreo

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con una enfermedad urológica y/o genital masculina en un sujeto. En una realización, el uso comprende una composición que comprende un compuesto y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antiidiabético, un agente que trata el sistema gastrointestinal, un agente antiinfeccioso, un agente que trata el riñón, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente que trata una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, una enfermedad urológica y/o genital masculina comprende enfermedad de la membrana basal glomerular, balanitis, extrofia vesical, neoplasias de la vesícula, criptorquidia, cistitis intersticial, diabetes insípida, nefrogénica, epididimitis, gangrena de Fournier, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hemastospermia, hematuria, síndrome hemolítico-urémico, hidronefrosis, hipospadia, impotencia, infertilidad, cálculos renales, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, crónica, necrosis tubular renal, aguda, riñón esponjoso medular, riñón displásico multiquístico, nefritis, hereditaria, nefrosis, síndrome nefrótico, nocturia, oliguria, enfermedades del pene, induración del pene, neoplasias del pene, fimosis, priapismo, enfermedades prostáticas, hiperplasia prostática benigna, neoplasias prostáticas, proteinuria, pielonefritis, enfermedad de Reiter, obstrucción de la arteria renal, torsión del cordón espermático, enfermedades testiculares, estenosis uretral, uretritis, retención de orina, infecciones del tracto urinario, trastornos de la orina, enfermedades urológicas y genitales masculinas, enfermedades urológicas, varicocele, reflujo vesicouretral.

En una realización, el compuesto que se describe en la presente memoria es útil en la cicatrización de heridas como un adyuvante en la terapia/rehabilitación física, o como un agente anabólico. En otra realización, el compuesto que se describe en la presente memoria es útil en la promoción de la curación de lesiones del ligamento cruzado anterior (LCA), o ligamento cruzado medio (LCM), o en la aceleración de la recuperación después de cirugía de LCA o LCM. En otra realización, el compuesto que se describe en la presente memoria es útil en la potenciación del rendimiento atlético. En otra realización, el compuesto que se describe en la presente memoria es útil en el tratamiento de quemaduras. En otra realización, el compuesto que se describe en la presente memoria es útil en la estimulación del crecimiento de cartílago. En otra realización, el compuesto que se describe en la presente memoria es útil en la prevención, tratamiento o reversión de catabolismo asociado con enfermedad crítica prolongada, disfunción pulmonar, dependencia de la ventilación artificial, envejecimiento, SIDA, traumatismo, cirugía, insuficiencia cardíaca congestiva, miopatía cardíaca, quemaduras, cáncer, EPOC. En otra realización, el compuesto que se describe en la presente memoria es útil en la prevención o reversión de catabolismo de proteínas debido a traumatismo. En otra realización, el compuesto que se describe en la presente memoria es útil como a) adyuvante a la terapia de cauterización (láser o radio) que se usa en cirugía para promover la cicatrización de heridas, b) adyuvante a la crioterapia para promover la cicatrización de heridas, c) adyuvante a la quimioterapia para prevenir los efectos secundarios tales como alopecia, hipogonadismo, debilitamiento muscular, osteopenia, osteoporosis, sarcopenia, niveles elevados de LDL, triglicéridos (TG) o colesterol total, niveles reducidos de HDL. En otra realización, el compuesto que se describe en la presente memoria es útil en estado catabólico crónico (coma, afecciones de debilitamiento, hambre, trastornos de la alimentación); fractura ósea concomitante y daño muscular; enfermedad crítica en la que sean evidentes debilitamiento muscular u óseo; y/o enfermedades y trastornos del tejido conectivo.

En algunas realizaciones, las quemaduras están asociadas con niveles de testosterona reducidos, y el hipogonadismo está asociado con cicatrización de heridas retardado. En una realización, las composiciones de la presente invención proporcionan el tratamiento de un sujeto que padece una herida o una quemadura.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con un trastorno endocrino en un sujeto. En una realización, el uso comprende administrar a un sujeto una composición que comprende un compuesto y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente que trata el sistema cardiovascular, un agente que trata el sistema gastrointestinal, un agente que trata un trastorno dermatológico, un agente que trata el sistema nervioso central, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente que trata una enfermedad debilitante, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, un agente anti-infeccioso, un agente que trata el hígado, un agente que trata el riñón, vitaminas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, trastornos endocrinos comprenden acromegalia, enfermedad de Addison, enfermedades de las glándulas adrenales, hiperplasia adrenal, congénita, síndrome de insensibilidad a andrógenos, hipotiroidismo congénito, síndrome de Cushing, diabetes insípida, diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, cetoacidosis diabética, síndrome de la silla turca vacía, neoplasias de las glándulas endocrinas, enfermedades del sistema endocrino, gigantismo, trastornos gonadales, enfermedad de Graves, hermafroditismo, hiperaldosteronismo, coma no cetónico hiperglucémico hiperosmolar, hiperpituitarismo, hiperprolactinemia, hipertiroidismo, hipogonadismo, hipopituitarismo, hipotiroidismo, síndrome de Kallmann, síndrome de Nelson, enfermedades paratiroides, enfermedades hipofisarias, poliendocrinopatías, autoinmune, pubertad, retrasada, precoz, osteodistrofia renal, enfermedades del tiroides, síndrome de resistencia de hormona tiroidea, neoplasias del tiroides, nódulos del tiroides, tiroiditis, tiroiditis autoinmune, tiroiditis subaguda o síndrome de Wolfram.

En una realización, "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.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con una enfermedad urogenital y/o de fertilidad en un sujeto. En una realización, el uso comprende administrar a un sujeto una composición que comprende un compuesto de la presente invención y agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente anti-infeccioso, un agente que trata el riñón, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, vitaminas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, enfermedades urogenitales y/o de fertilidad comprenden aborto, adhesiones pélvicas espontáneas, candidiasis vulvovaginal, depresión posparto, diabetes gestacional, dispareunia, distocia, eclampsia, endometriosis, muerte fetal, retardo del crecimiento fetal, membranas fetales, ruptura prematura, enfermedades genitales femeninas, neoplasias genitales femeninas, mola hidatidiforme, hiperemesis gravídica, infertilidad, quistes ováricos, torsión ovárica, enfermedad inflamatoria de la pelvis, enfermedades de la placenta, insuficiencia de la placenta, síndrome de ovario poliquístico, polihidramnios, hemorragia posparto, complicaciones del embarazo, embarazo ectópico, prurito vulvar, trastornos puerperales, infección puerperal, salpingitis, neoplasias trofoblásticas, incompetencia del cuello uterino, inversión uterina, prolapso uterino, enfermedades vaginales, enfermedades vulvares, liquen escleroso vulvar.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con una enfermedad congénita, hereditaria o neonatal en un sujeto. En una realización, el uso comprende administrar a un sujeto una composición que comprende un compuesto de la presente invención y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente que trata el sistema cardiovascular, un agente que trata el sistema gastrointestinal, un agente que trata un trastorno dermatológico, un agente que trata el sistema nervioso central, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente que trata una enfermedad debilitante, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, un agente anti-infeccioso, un agente que trata el hígado, un agente que trata el riñón, vitaminas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las enfermedades congénitas, hereditarias y neonatales comprenden síndrome de Aicardi, síndrome de la banda amniótica, anencefalia, síndrome de Angelman, ataxia telangiectasia, síndrome de Bannayan-Zonana, síndrome de Barth, síndrome de nevo de célula basal, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Bloom, síndrome de branquio-oto-renal, síndrome de ojo de gato, síndrome de Charge-gigantismo cerebral, anomalías del cromosoma 16, anomalías del cromosoma 18, anomalías del cromosoma 20, anomalías del cromosoma 22, síndrome de Costello, síndrome de cri-du-chat, síndrome de Currarino, fibrosis quística, síndrome de de-Lange, trisomía distal 10q, síndrome de down, displasia ectodérmica, síndrome de alcoholismo fetal, enfermedades fetales, transfusión fetofetal, síndrome de X frágil, síndrome de Freeman-Sheldon, gastroschisis, enfermedades genéticas innatas, hernia umbilical, holoprosencefalia, incontinencia pigmenti, síndrome de Ivemark, síndrome de Jacobsen, ictericia, síndrome de Klinefelter, síndrome de Larsen, síndrome de Laurence-moon, lisencefalia, microcefalia, monosomía 9p, síndrome de uña-rótula, neurofibromatosis, lipofuscinosis cerioide neuronal, síndrome de Noonan, síndrome de Ochoa ( síndrome de urofacial, hidronefrosis con expresión facial peculiar), síndrome oculocerebrorenal, síndrome de Pallister-Killian, síndrome de Prader-Willi, síndrome de proteus, síndrome del abdomen en ciruela pasa, síndrome de Rett, síndrome de Robinow, síndrome de Rubinstein-Taybi, esquizencefalía, situs inversus, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Smith-Magenis, síndrome de Sturge-Weber, sífilis congénica, tricotodistrofia, mujeres triple-x, trisomía 13 (síndrome de Patau), trisomía 9, síndrome de Turner, mellizos siameses, síndrome de Usher, síndrome de Waardenburg, síndrome de Werner o síndrome de Wolf-Hirschhorn.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con una enfermedad metabólica en un sujeto. En una realización, el uso comprende administrar a un sujeto una composición que comprende un compuesto de la presente invención y un agente antidiabético, un agente que trata el sistema cardiovascular, un agente que trata el sistema gastrointestinal, un agente que trata un trastorno dermatológico, un agente que trata el sistema nervioso central, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente que trata una enfermedad debilitante, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, un agente anti-infeccioso, un agente que trata el hígado, un agente que trata el riñón, vitaminas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, enfermedades metabólicas comprenden desequilibrio de ácido-base, acidosis, alcalosis, alcaptonuria, alfa-manosidosis, errores innatos del metabolismo de aminoácidos, amiloidosis, anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de ácido ascórbico, avitaminosis, beriberi, deficiencia de biotinidasa, síndrome de glicoproteína deficiente en hidratos de carbono, trastornos de carnitina, cistinosis, cistinuria, deshidratación, enfermedad de Fabry, trastornos de la oxidación de ácidos grasos, fucosidosis, galactosemias, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Gilbert, deficiencia de glucosafosfato deshidrogenasa, acidemia glutárica, enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Hartnup, hemocromatosis, hemosiderosis, degeneración hepatolenticular, histidinemia, homocistinuria, hiperbilirrubinemia, hipercalcemia, hiperinsulinemia, hiperpotasemia, hiperlipidemia, hiperoxaluria, hipervitaminosis A, hipocalcemia, hipoglucemia, hipocalemia, hiponatremia, hipofosfatemia, resistencia a la insulina, deficiencia de yodo, sobrecarga de hierro, ictericia idiopática crónica, enfermedad de Leigh, síndrome de Lesch-Nyhan, trastornos del metabolismo de la leucina, enfermedades de almacenamiento lisosomal, deficiencia de magnesio, enfermedad de orina de jarabe de arce, síndrome MELAS, síndrome del cabello ensortijado de Menkes, enfermedades metabólicas, síndrome metabólico X, errores innatos del metabolismo, enfermedades mitocondriales, mucopolidosis, mucopolisacaridosis, enfermedades de Niemann-Pick, obesidad, enfermedad por deficiencia de ornitina carbamoiltransferasa, osteomalacia, pelagra, trastornos peroxisomales, fenilcetonurias, porfiria eritropoyética, porfiria, progeria, enfermedad pseudo Gaucher, enfermedad de Refsum, síndrome de Reye, raquitismo, enfermedad de Sandhoff, hambre, enfermedad de Tangier, enfermedad de Tay-Sachs, deficiencia de tetrahidrobiopterina, trimetilaminuria, tirosinemias, trastornos del ciclo de la urea, desequilibrio hidroelectrolítico, encefalopatía de Wernicke, deficiencia de vitamina A, deficiencia de vitamina B12, deficiencia de vitamina B, enfermedad de Wolman o síndrome de Zellweger.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con una enfermedad hepática en un sujeto. En una realización, el uso comprende administrar a un sujeto una composición que comprende un compuesto de la presente invención y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente que trata el sistema gastrointestinal, un agente antiinfeccioso, un agente que trata el hígado, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente que trata una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, enfermedades hepáticas comprenden cáncer de hígado, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, enfermedad hepática crónica, cirrosis hepática, hepatitis, hepatitis vírica (hepatitis A, hepatitis B, hepatitis B crónica, hepatitis C, hepatitis C crónica, hepatitis D, hepatitis E, hepatitis x), insuficiencia hepática, ictericia, ictericia neonatal, hepatoma, cáncer de hígado, abscesos de hígado, enfermedad hepática por alcoholismo, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, hipertensión portal, colangitis esclerosante primaria, sarcoidosis, tenias, enfermedad hidática alveolar, fascioliasis, esquistosomiasis, enfermedad de Gaucher, síndrome de Zellweger, alcoholismo, envenenamiento alimentario, neumonía neumocócica o vibrio vulnificus.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con una enfermedad renal en un sujeto. En una realización, el uso comprende administrar a un sujeto una composición que comprende un compuesto de la presente invención y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente que trata el sistema gastrointestinal, un agente antiinfeccioso, un agente que trata el riñón, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las enfermedades renales comprenden acromegalia, amiloidosis por insuficiencia renal aguda (IRA), enfermedad renal poliquística autosómica dominante, cálculos renales, quistes renales, enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedad renal crónica, síndrome de Coffin-Lowry, cor pulmonale, crioglobulinemia, nefropatía diabética, dislipidemia, enfermedad de Gaucher, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, hepatitis, cáncer de riñón, cálculos renales, leucemia, lipoproteinemia, lupus, mieloma múltiple, nefritis, quistes poliarterrenales, glomerulonefritis post-estreptocócica, glomerulonefritis, dolor en los riñones, preeclampsia, tuberculosis renal, pielonefritis, enfermedad renal de acidosis tubular renal, síndrome de choque tóxico estreptocócico, tromboembolismo, toxoplasmosis, infecciones del tracto urinario, reflujo vesicoureteral o síndrome de Williams.

En una realización, la enfermedad o trastorno renal es agudo, o en otra realización, crónico. En una realización, las indicaciones clínicas de una enfermedad o trastorno renal en las que los procedimientos de tratamiento pueden ser útiles incluyen cilindros urinarios, IFG medido, u otros marcadores de función renal.

En una realización, el compuesto o composición de la presente invención es útil en sujetos predispuestos a enfermedades o trastornos renales. En una realización, la frase "predispuesto a una enfermedad o trastorno renal"

5 con respecto a un sujeto es sinónimo con la frase "sujeto de riesgo", e incluye un sujeto de riesgo de fallo renal agudo o crónico, o de riesgo de necesidad de terapia de sustitución renal, si se espera razonablemente que el sujeto sufra una pérdida progresiva de función renal asociada con pérdida progresiva de unidades de nefrona en funcionamiento. Si un sujeto particular es de riesgo es una determinación que puede hacerse de forma rutinaria por un experto en la técnica médica o veterinaria relevante.

10 En una realización, sujetos con enfermedad renal, en particular sujetos masculinos con enfermedad renal terminal (ERT) sufren de hipogonadismo, con alguno que tiene malnutrición proteínico-energética (PEM), concomitante, de moderada a severa, que lleva a mayores dosis necesarias de eritropoyetina (EPO), menores valores de calidad de vida (QOL) y mayor mortalidad. Muchos tienen otros síntomas asociados con hipogonadismo, que incluyen fatiga, falta de apetito, debilidad muscular, etc. En algunas realizaciones, los tratamientos de la presente invención son útiles en el tratamiento de síntomas asociados con hipogonadismo, provocados en el sujeto por déficit de andrógenos en una mujer (ADIF), déficit de andrógenos en un varón de edad avanzada (ADAM) que incluyen fatiga, libido disminuida, disfunción eréctil, cognición disminuida, estado de ánimo disminuido; insuficiencia de andrógenos (masculina o femenina), deficiencia de andrógenos (masculina o femenina).

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

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

25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con una enfermedad de debilitamiento en un sujeto. En una realización, el uso comprende administrar a un sujeto una composición que comprende un compuesto de la presente invención y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente que trata el sistema cardiovascular, un agente que trata el sistema gastrointestinal, un agente que trata el sistema nervioso central, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente que trata una enfermedad debilitante, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, vitaminas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las enfermedades de debilitamiento comprenden lesión muscular, reposo en cama, inmovilidad, lesión nerviosa, neuropatía, neuropatía diabética, neuropatía alcohólica, degeneración combinada subaguda de la médula espinal, diabetes, artritis reumatoide, enfermedades de las neuronas motoras, distrofia muscular de Duchenne, síndrome del túnel carpiano, infección crónica, tuberculosis, enfermedad de Addison, asma en la edad adulta, atrofia muscular de extremidades, neuropatía alcohólica, anorexia, anorexia nerviosa, anorexia asociada con caquexia, anorexia asociada con envejecimiento, tumor de espalda, dermatomiositis, cáncer de la cadera, miositis de cuerpos de inclusión, incontinencia pigmentaria, neuralgias intercostales, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Legg-Calve-Perthes, atrofia muscular, neuropatía motora multifocal, síndrome nefrótico, osteogénesis imperfecta, síndrome post-polio, tumor de costilla, atrofia muscular espinal, síndrome de distrofia simpática refleja o Tay-Sachs.

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

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

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

El debilitamiento muscular puede darse como resultado de una patología, enfermedad, afección o trastorno, que incluye trastornos por tratamiento por medio de la presente invención, tal como, por ejemplo, fallo renal terminal.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en la prevención de rhabdmiolisis inducida por estatinas, fallo o insuficiencia orgánica. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en la prevención de fallo o insuficiencia orgánica hepático o renal inducido por estatinas. En una realización, el uso de la presente invención comprende administrar a un sujeto una composición que comprende un compuesto de la presente invención y una estatina.

En una realización, la enfermedad de debilitamiento es caquexia o pérdida de peso involuntaria en un sujeto. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, prevención, inhibición, reducción o supresión del debilitamiento muscular en un sujeto que sufre una enfermedad renal. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, prevención, inhibición, reducción o supresión del catabolismo de las proteínas en un sujeto que sufre una enfermedad o trastorno renal.

La caquexia es debilidad y una pérdida de peso provocada por una enfermedad o como un efecto secundario de enfermedad. La hospitalización a largo plazo debido a enfermedad o lesión, o desacondicionamiento por desuso que se da, por ejemplo, cuando una extremidad se inmoviliza, puede llevar también a debilitamiento muscular. Los estudios han mostrado que en pacientes que sufren lesiones, enfermedades crónicas, quemaduras, traumatismo o cáncer, que están hospitalizadas durante largos periodos de tiempo, hay un debilitamiento muscular unilateral duradero, con una consecuente disminución en la masa corporal. La lesión del sistema nervioso, por ejemplo lesión en la médula espinal, como se describe adicionalmente en la presente memoria, puede ser un factor contributivo, también.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con una enfermedad o trastorno de debilitamiento en un sujeto. En otra realización, las enfermedades y trastornos de debilitamiento incluyen *inter-alia*: a) debilitamiento por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); b) debilitamiento asociado con reposo en cama; c) bulimia, y/o debilitamiento asociado con bulimia; c) caquexia; d) caquexia por cáncer; e) debilitamiento por VIH; f) reducción de la caquexia y pérdida de proteínas debida a una enfermedad crítica prolongada, disfunción pulmonar, dependencia de la ventilación artificial, envejecimiento, SIDA, traumatismo, cirugía, insuficiencia cardíaca congestiva, miopatía cardíaca, quemaduras, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trastornos de la alimentación tales como bulimia, anorexia nerviosa, pérdida de apetito, hambre y/o depresión.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con un estado de hipogonadismo en un sujeto. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con un estado de hipogonadismo inducido por farmacoterapia en un sujeto. En algunas realizaciones, el hipogonadismo está causado por tratamientos que alteran la secreción de hormonas de las glándulas sexuales en varones y mujeres. En algunas realizaciones, el hipogonadismo puede ser "primario" o "central". En el hipogonadismo primario, los ovarios o testículos por sí mismos no funcionan adecuadamente. En algunas realizaciones, el hipogonadismo puede estar inducido por cirugía, radiación, trastornos genéticos y de desarrollo, enfermedades hepáticas y renales, infección, o ciertos trastornos autoinmunes. En algunas realizaciones, la menopausia es una forma de hipogonadismo. La menopausia puede causar, en algunas realizaciones, amenorrea, sofocos, sequedad vaginal o irritabilidad, debido a la caída de los niveles de estrógeno en la mujer. En una realización, el uso comprende administrar a un sujeto una composición que comprende un compuesto de la presente invención y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente que trata el sistema cardiovascular, un agente que trata el sistema gastrointestinal, un agente que trata el sistema nervioso central, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente que trata una enfermedad debilitante, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, un agente que trata un trastorno dermatológico, un agente anti-infeccioso, un agente que trata el hígado, un agente que trata el riñón, vitaminas o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con un estado osteopéxico en un sujeto. En una realización, la presente invención proporciona un



compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con un estado osteopénico inducido por farmacoterapia en un sujeto. En algunas realizaciones, la osteopenia es un adelgazamiento suave de la masa ósea. En algunas realizaciones, la osteopenia es un precursor de la osteoporosis. En algunas realizaciones la osteopenia se define como una densidad ósea entre una desviación estándar (DE) y 2,5 DE por debajo de la densidad ósea de un adulto joven normal. En una realización, el uso comprende administrar a un sujeto una composición que comprende un compuesto de la presente invención y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente que trata el sistema cardiovascular, un agente que trata el sistema gastrointestinal, un agente que trata el sistema nervioso central, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente que trata una enfermedad debilitante, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, un agente que trata un trastorno dermatológico, un agente anti-infeccioso, un agente que trata el hígado, un agente que trata el riñón, vitaminas o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con un estado sarcopénico en un sujeto. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con un estado sarcopénico inducido por farmacoterapia en un sujeto. En algunas realizaciones, sarcopenia es una pérdida significativa de masa muscular. En una realización, la definición de sarcopenia es tener una masa corporal magra menor de dos desviaciones típicas por debajo de la media para adultos jóvenes normales. En algunas realizaciones, la sarcopenia está causada por factores genéticos, alteración de la circulación, reducción de la proporción de la fibra capilar:fibra muscular, alteración de las neuronas motoras, denervación, deterioro de las placas terminales motoras, reinervación selectiva de fibras de tipo I, respuestas inflamatorias que causan daño muscular, reducción del ejercicio, desnutrición, baja ingesta de proteínas en la dieta, deficiencia de vitamina D, declive relacionado con la edad de la vitamina D, estrés oxidativo, mutaciones mitocondriales musculares, cambios en los tipos específicos de fibras musculares, disminución de la proteína muscular, enfermedad incapacitante, apoplejías, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, osteoporosis, aterosclerosis, diabetes mellitus, hiperinsulinemia, insuficiencia renal o hipogonadismo. En una realización, el uso comprende administrar a un sujeto una composición que comprende un compuesto SARM y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente que trata el sistema cardiovascular, un agente que trata el sistema gastrointestinal, un agente que trata el sistema nervioso central, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente que trata una enfermedad debilitante, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, un agente que trata un trastorno dermatológico, un agente anti-infeccioso, un agente que trata el hígado, un agente que trata el riñón, vitaminas o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con una combinación de enfermedades y/o trastornos en un sujeto como se describe antes en la presente memoria. En una realización, el uso comprende administrar a un sujeto una composición que comprende un compuesto de la presente invención y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente que trata el sistema cardiovascular, un agente que trata el sistema gastrointestinal, un agente que trata el sistema nervioso central, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente que trata una enfermedad debilitante, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, un agente que trata un trastorno dermatológico, un agente anti-infeccioso, un agente que trata el hígado, un agente que trata el riñón, vitaminas o una combinación de los mismos.

Se va a entender que cualquier uso de la presente invención, como se describen en la presente memoria, abarca la administración de un compuesto como se describe en la presente memoria, o una composición que comprende al mismo, al sujeto, para tratar la enfermedad, trastorno o afección indicado. Los tratamientos como se describen en la presente memoria cada uno y/o todos pueden comprender además la administración de un agente terapéutico adicional como se describe en la presente memoria, y como se apreciará por un experto en la técnica.

También se describe un método para mejorar la producción tal como leche, esperma o huevos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para la producción mejorada de carnes magras o huevos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de mejora de la productividad de los alimentos o el ganado semental, por ejemplo, aumento del recuento de espermatozoides, mejora de la morfología de los espermatozoides, etc. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de ampliación de la vida productiva de los animales de granja, por ejemplo, gallinas ponedoras, vacas productoras de leche, etc., y/o mejora de la salud del rebaño, por ejemplo, mejora de animales más fuertes con aclaramiento inmune.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento de enfermedad, trastorno o afección dependiente de hormona, comprendiendo el tratamiento administrar al sujeto un compuesto como el que se describe en la presente memoria, y opcionalmente agentes y terapias quimioterápicas (metotrexato, ciclofosfamida, ifosfamida, adriamicina, doxorubicina, glucocorticoides, ciclosporina, L-tiroxina, SERM, AI, fulvestrant, agentes GnRH, ADT, interrupción de la terapia de sustitución hormonal, irradiación craneal, irradiación periférica, etc.; agentes farmacoterapéuticos inductores de la prolactinemia (antidepresivos serotoninérgicos que actúan a través de receptores de 5HT2, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina,

inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos, antihipertensivos tales como metildopa, reserpina, clonidina y verapamilo); antieméticos antidopaminérgicos tales como metoclopramida, antagonistas del receptor H2 tales como cimetidina y ranitidina, estrógenos, anfetaminas, antagonistas parciales del AR (quetozonazol, espirolactona, eplerenona).

- 5 En otra realización, los compuestos y composiciones de la presente invención como se describe en la presente memoria son útiles en la promoción o aceleración de la recuperación después de un procedimiento quirúrgico.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en la presente memoria para su uso en la reducción de la masa grasa en un sujeto.

- 10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en la presente memoria o una composición que lo comprende para su uso en el tratamiento de acumulación de grasa abdominal; tratamiento de obesidad sarcopénica; mejora de la composición corporal; reducción del contenido de grasa corporal; reducción de la masa grasa; mejora del perfil de lípidos en sangre, aumento de la masa/resistencia/función muscular; aumento de la masa/BMD/resistencia/función ósea; reducción de la grasa corporal; o tratamiento de hiperinsulinemia congénita, enfermedad de Cushing (hipercortisolemia), obesidad o diabetes asociada con un síndrome metabólico en un sujeto.

15 En otra realización el sujeto tiene un desequilibrio, trastorno o enfermedad hormonal. En otra realización, el sujeto tiene menopausia.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en la presente memoria para su uso en el aumento de la masa magra en un sujeto.

- 20 En una realización el sujeto tiene un desequilibrio, trastorno o enfermedad hormonal. En otra realización, el sujeto tiene menopausia.

25 El Ejemplo 5 demuestra que un compuesto de fórmula S-(I) es anabólico, aunque mínimamente androgénico, por lo tanto dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de los grupos de pacientes en los que los andrógenos estaban contraindicados en el pasado. El compuesto de fórmula S-(I) demostró estimular el crecimiento muscular, ya sea en presencia o ausencia de testosterona mientras ejercía efectos antiproliferativos en la próstata, así, en una realización, la presente invención proporciona el restablecimiento de la masa muscular perdida en pacientes con sarcopenia o caquexia.

- 30 En una realización, los compuestos que describen en la presente memoria alteran los niveles de leptina en un sujeto. En otra realización, los compuestos que describen en la presente memoria disminuyen los niveles de leptina. En otra realización, los compuestos que describen en la presente memoria aumentan los niveles de leptina en un sujeto. La leptina se sabe que tiene un efecto sobre el apetito en la pérdida de peso en ratones obesos y, por lo tanto, se ha implicado en la obesidad.

- 35 Los compuestos que se describen en la presente memoria, en una realización, afectan la circulación, o en otra realización, los niveles tisulares de leptina. En una realización, el término 'niveles de leptina' se refiere al nivel sérico de leptina. Como se contempla en la presente memoria, los compuestos de la presente invención tienen un efecto sobre la leptina *in-vitro* e *in-vivo*. Los niveles de leptina pueden medirse por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por kits ELISA disponibles de forma comercial. Además, los niveles de leptina pueden determinarse en ensayos *in-vitro*, o en ensayos *in-vivo*, por cualquier método conocido por un experto en la técnica.

- 40 Dado que la leptina está implicada en el control del apetito, la pérdida de peso, la ingesta de alimentos y el gasto de energía, la modulación y/o el control de los niveles de leptina es una metodología terapéutica útil en el tratamiento, la prevención, la inhibición o la reducción de la incidencia de la obesidad en sujetos que padecen obesidad. La modulación del nivel de leptina puede generar una pérdida de apetito, una reducción de la ingesta de alimentos y un aumento del gasto de energía en el sujeto, y, por lo tanto, puede contribuir al control y al tratamiento de la obesidad.

- 45 El término "obesidad" se define, en una realización, como un aumento del peso corporal más allá de la limitación de las necesidades esqueléticas y físicas, como resultado de la acumulación excesiva de grasa en el cuerpo.

La expresión "trastorno metabólico asociado con la obesidad" se refiere, en una realización, a un trastorno que resulta de, es una consecuencia de o se ve agravado por o es secundario a la obesidad. Los ejemplos no limitantes de dicho trastorno son la osteoartritis, diabetes mellitus de tipo II, aumento de la presión arterial, apoplejía y cardiopatías.

- 50 El colesterol, triacilglicerol y otros lípidos se transportan en los fluidos corporales mediante lipoproteínas que pueden clasificarse según su densidad, por ejemplo, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Se ha mostrado que altos niveles de LDL- Colesterol en la sangre correlacionan con aterosclerosis que es una enfermedad progresiva caracterizada en parte por la sedimentación de lípidos en las paredes internas de arterias,

particularmente de arterias coronarias. También se ha mostrado que un alto nivel en sangre de LDL- Colesterol correlaciona con enfermedad cardiaca coronaria. Además, existe una correlación negativa entre los niveles en sangre de HDL colesterol y enfermedad cardiaca coronaria.

5 El nivel de colesterol total en sangre, que es la suma de HDL- Colesterol, LDL- Colesterol, VLDL-Colesterol y quilomícron- Colesterol, no es necesariamente predictivo del riesgo de enfermedad cardiaca coronaria y aterosclerosis.

La correlación entre aterosclerosis y niveles de LDL colesterol, sin embargo, es mucho mayor que una correlación similar entre aterosclerosis y niveles totales de colesterol en suero.

10 Se describe en la presente memoria el uso de los compuestos que se describen en la presente memoria para mejorar el perfil lipídico y/o reducir los niveles de lípidos circulantes en un sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto sufre de una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en: aterosclerosis y sus enfermedades asociadas, envejecimiento prematuro, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, hepatitis tóxica, hepatitis viral, insuficiencia vascular periférica, enfermedad renal e hiperglucemia, y la invención proporciona la administración de un compuesto o de una composición que comprende el mismo, como se describe en el presente documento, que, en algunas realizaciones, afecta positivamente a un perfil de lípidos en el sujeto, que es un medio por el cual la invención es útil en el tratamiento de las enfermedades, los trastornos y las afecciones indicados.

Se describe en la presente memoria un compuesto para su uso en el tratamiento de aterosclerosis y sus enfermedades asociadas, tal como por ejemplo, trastornos cardiovasculares, trastornos cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos, trastornos vasculares intestinales o combinaciones de los mismos.

20 En una realización los trastornos cardiovasculares comprenden hipertensión (HTN), enfermedad de arteria coronaria (CAD) o perfusión del miocardio. En otra realización la presente invención proporciona un compuesto SARM como se describe en la presente memoria para su uso en la promoción de proliferación de células del músculo liso aórtico. En otra realización la presente invención proporciona el compuesto que se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento de arteriosclerosis. En otra realización la presente invención proporciona el compuesto que se describe en la presente memoria para su uso en la reducción de la presión arterial. En otra realización la presente invención proporciona el uso de los compuestos que describe en la presente memoria para el uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos cardiacos que comprenden cardiomiopatía, disfunciones cardiacas tales como infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca insuficiencia cardiaca cognitiva. En otras realizaciones la presente invención proporciona el uso de los compuestos que se describen en la presente memoria para la cardioprotección que comprende cardioprotección en resistencia a la insulina; tratamiento de diabetes tipo I y II, síndrome metabólico, síndrome X y/o alta presión arterial.

Se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en el tratamiento, prevención, reducción del riesgo de mortalidad de enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular en un sujeto.

35 En una realización, los compuestos de fórmulas S-(I) reducen los niveles de LDL de colesterol total.

En otra realización, los compuestos de fórmulas S-(I) se administran junto con agentes que elevan los niveles de HDL. En otra realización, los agentes elevadores de HDL incluyen niacina. En otra realización los agentes elevadores de HDL incluyen fibratos que incluyen gemfibrozilo (Lopid<sup>®</sup>), tiourea basada en análogos de gemfibrozilo y fenofibrato (TriCor). En otra realización, los agentes elevadores de HDL incluyen estatinas. En otra realización, los agentes elevadores de HDL incluyen 1-hidroxiálquil-3-feniltiourea y análogos del mismo.

Se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en la reducción de los niveles de lípidos en un sujeto. En una realización, el sujeto sufre aterosclerosis y sus enfermedades asociadas, envejecimiento prematuro, enfermedad de Alzheimer, ictus, hepatitis tóxica, hepatitis vírica, insuficiencia vascular periférica, enfermedad renal, hiperglucemia o cualquier combinación de las mismas.

45 Se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en el tratamiento de aterosclerosis y sus enfermedades asociadas, tales como, por ejemplo, trastornos cardiovasculares, trastornos cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos, o trastornos vasculares intestinales en un sujeto. El tratamiento puede comprender además la co-administración, administración posterior o anterior con un agente o agentes, que se conocen por ser útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, trastornos cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos o trastornos vasculares intestinales.

50 El término "diabetes", en una realización, se refiere a la falta relativa o absoluta de insulina que conduce a un metabolismo incontrolado de los hidratos de carbono. La mayoría de los pacientes se pueden clasificar clínicamente como los que tienen bien diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM o diabetes de tipo I) o diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM o diabetes de tipo II).

El término "presión arterial aumentada" o "hipertensión" se refiere, en otras realizaciones, a una presión arterial repetidamente alta por encima de 140 sobre 90 mmHg. La presión arterial crónicamente elevada puede provocar cambios del vaso sanguíneo en el fondo del ojo, engrosamiento del músculo cardíaco, fallo renal y daño cerebral.

5 El término "apoplejía" se refiere, en otras realizaciones, a daño a células nerviosas en el cerebro debido a insuficiente suministro sanguíneo a menudo provocado por un vaso sanguíneo que estalla o un coágulo de sangre. El término "enfermedad cardíaca", en otras realizaciones, se refiere a un mal funcionamiento en la función y actividad normal cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca.

10 Además, recientemente, se ha demostrado que los andrógenos participan en el compromiso de las células pluripotentes mesenquimales en el linaje miogénico y bloquean la diferenciación en el linaje adipogénico (Singh et al., Endocrinology, 2003, Jul 24). Por consiguiente, los compuestos pueden ser útiles en la adipogénesis de bloqueo y/o la alteración de la diferenciación de las células madre, según lo descrito en la presente memoria.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en la promoción, aumento o facilitación de la pérdida de peso en un sujeto.

15 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en la disminución, supresión, inhibición o reducción del apetito de un sujeto.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en la alteración de la composición corporal de un sujeto. En una realización, alteración de la composición corporal comprende alteración de la masa corporal magra, la masa corporal libre de grasa del sujeto, o una combinación de las mismas.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en la alteración de la masa corporal magra o la masa corporal libre de grasa de un sujeto.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en la conversión de grasa en músculo magro en un sujeto.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno metabólico asociado a obesidad en un sujeto.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en la prevención, supresión, inhibición o reducción de un trastorno metabólico asociado a obesidad en un sujeto.

30 En una realización, el trastorno metabólico asociado a obesidad es hipertensión. En otra realización, el trastorno es osteoartritis. En otra realización, el trastorno es diabetes mellitus tipo II. En otra realización, el trastorno es presión arterial elevada. En otra realización, el trastorno es apoplejía. En otra realización, el trastorno es una cardiopatía.

También se describe un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en la disminución, supresión, inhibición o reducción de la adipogénesis en un sujeto.

35 Se describe que los compuestos que se describen en la presente memoria son útiles en a) tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción de la obesidad; b) promoción, aumento o facilitación de la pérdida de peso; c) disminución, supresión, inhibición o reducción del apetito; d) alteración de la composición corporal; e) alteración de la masa corporal magra o masa corporal libre de grasa; f) conversión de la grasa en músculo magro; g) tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción de un trastorno metabólico asociado a obesidad, por ejemplo, hipertensión, osteoartritis, diabetes mellitus, diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY), aumento de la presión arterial, apoplejía o cardiopatía; h) disminución, supresión, inhibición o reducción de la adipogénesis; i) alteración de la diferenciación de células madre; y/o j) alteración del nivel de leptina.

40

En una realización, los compuestos que se describen en la presente memoria encuentran utilidad en el tratamiento o detención de la progresión de, o tratamiento de los síntomas de la diabetes. En otra realización, los compuestos que se describen en la presente memoria son útiles en el tratamiento de comorbilidades relacionadas con la diabetes. Estas afecciones incluyen: hipertensión (HTN), enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, degeneración macular, retinopatía diabética (enfermedad ocular) y ceguera, cataratas-inflamación sistémica (caracterizada por la elevación de marcadores inflamatorios tales como la velocidad de sedimentación eritrocítica o proteína C reactiva), defectos de nacimiento, diabetes gestacional, preeclampsia e hipertensión gestacional, enfermedad renal (insuficiencia renal, fallo renal, etc.), enfermedad de los nervios (neuropatía diabética), infecciones fúngicas superficiales y sistémicas, insuficiencia cardíaca congestiva, gota/hiperuricemia, obesidad, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso (esteatohepatitis no alcohólica o NASH), y enfermedades de la piel relacionadas con la diabetes tales como Necrobiosis Lipídica Diabética (NLD), Ampollas de la Diabetes (Bullosis Diabeticorum), Xantomatosis Eruptiva, Esclerosis Digital, Granuloma Diseminado Anular y Acanthosis Nigricans.

45

50

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en el tratamiento de la supresión, inhibición o reducción de la incidencia de (a) diabetes tipo I; (b) diabetes tipo II; (c) intolerancia a la glucosa; (d) hiperinsulinemia; (e) resistencia a la insulina; (f) nefropatía; (g) nefropatía diabética; (h) retinopatía diabética; (i) afecciones del hígado graso (j) MODY y (k) enfermedad cardiovascular en un sujeto humano.

En algunas realizaciones, los compuestos que se describen en la presente memoria y/o composiciones que comprenden los mismos pueden usarse para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con un sujeto que tiene diabetes. En una realización, el sujeto para el cual se busca el tratamiento es uno con diabetes tipo I. La diabetes de tipo I se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas. Los marcadores de la destrucción inmune de la de las células beta están presentes en el momento del diagnóstico en el 90 % de los individuos, e incluyen anticuerpos frente a las células de los islotes (ICA), frente a la ácido glutámico decarboxilasa (GAD) y frente a la insulina (IAA). Si bien esta forma de diabetes generalmente se presenta en niños y adolescentes, puede ocurrir a cualquier edad. Las personas más jóvenes suelen tener una rápida velocidad de destrucción de las células beta y presentan cetoacidosis, mientras que los adultos suelen mantener suficiente secreción de insulina para prevenir la cetoacidosis durante muchos años. Con el tiempo, todos los pacientes diabéticos de tipo I requieren terapia con insulina para mantener la normoglicemia.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento de diabetes tipo II. La diabetes de tipo II se caracteriza por resistencia a la insulina y, en alguna etapa de la patogénesis de la enfermedad, una deficiencia relativa de secreción de insulina. En términos absolutos, la concentración de insulina en plasma (tanto en ayunas como tras la estimulación con comida), por lo general, aumenta, aunque "en función" de la gravedad de la resistencia a la insulina, la concentración de insulina en plasma es insuficiente para mantener la homeostasis normal de la glucosa. Con el tiempo, sin embargo, hay insuficiencia progresiva de células beta y se produce deficiencia absoluta de insulina. La mayoría de las personas con diabetes de tipo II presenta obesidad intraabdominal (visceral), hígado graso, que está estrechamente relacionada con la presencia de resistencia a la insulina. El hígado del paciente se vuelve resistente a la insulina, y la degradación del glucógeno se descontrola, generando un suministro de glucosa mayor y no fisiológica al torrente sanguíneo. El colesterol generado en el hígado y las partículas de VLDL también se descontrolan. Además, la hipertensión, dislipidemia (niveles altos de triglicéridos y niveles bajos de colesterol HDL; hiperlipemia posprandial) y niveles elevados de PAI-1 suelen estar presentes en estos individuos. Esta agrupación de anomalías se conoce como el "síndrome de resistencia a la insulina" o el "síndrome metabólico" o los trastornos relacionados con la obesidad. Debido a estas anomalías, los pacientes con diabetes de tipo II tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares tales como infarto de miocardio y apoplejía.

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

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento de neuropatía diabética. La neuropatía diabética es una familia de trastornos nerviosos causados por la diabetes. Las neuropatías diabéticas causan el adormecimiento y a veces el dolor y la debilidad en las manos, los brazos, los pies y las piernas. Los problemas neurológicos de la diabetes pueden ocurrir en todos los sistemas orgánicos, incluyendo el tracto digestivo, el corazón y los genitales. Las neuropatías diabéticas se clasifican como periférica, autónoma, proximal y focal. La neuropatía periférica causa dolor o pérdida de sensibilidad en los dedos de los pies, pies, piernas, manos y brazos. La neuropatía autónoma genera cambios en la digestión, en el intestino y en la función de la vejiga, la respuesta sexual, y la transpiración, y también puede afectar a los nervios que suplen el corazón y controlan la presión arterial. La neuropatía proximal causa dolor en los muslos, las caderas o los glúteos, y conduce a la debilidad en las piernas. La neuropatía focal genera la debilidad repentina de un nervio, o un grupo de nervios, causando debilidad muscular o dolor. Cualquier nervio del cuerpo puede verse afectado.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento de retinopatía diabética. El efecto de la diabetes en el ojo se denomina retinopatía. Los pacientes con diabetes son más propensos a desarrollar problemas oculares tales como cataratas y glaucoma. El efecto de la retinopatía diabética en la visión varía ampliamente, dependiendo de la etapa de la enfermedad. Algunos de los síntomas comunes de la retinopatía diabética son la visión borrosa (que suele estar relacionada con los niveles de azúcar en sangre), flotadores y destellos, y la pérdida repentina de la visión.

En una realización, el sujeto para el que se busca el tratamiento por medio de los métodos de la presente invención es uno con intolerancia a la glucosa. La intolerancia a la glucosa es un estado prediabético en el que la glucosa en sangre es más elevada de lo normal, pero no lo suficientemente como para justificar el diagnóstico de la diabetes.

- 5 En una realización, el sujeto para el cual se busca el tratamiento es uno con hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia es un signo de un problema subyacente que está provocando que el páncreas secrete cantidades excesivas de insulina. La causa más común de hiperinsulinemia es resistencia a la insulina, un proceso en que tu cuerpo es resistente a los efectos de insulina y el páncreas intenta compensar haciendo más insulina. La hiperinsulinemia está asociada con diabetes tipo II.
- 10 En una realización, el sujeto para el cual se busca el tratamiento es uno con resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es un proceso en que las cantidades normales de insulina son inadecuadas para producir una respuesta normal a la insulina a partir de células de grasa, músculo e hígado. La resistencia a la insulina en células de grasa dan por resultado hidrólisis de triglicéridos almacenados, que eleva los ácidos grasos libres en el plasma sanguíneo. La resistencia a la insulina en músculo reduce la absorción de glucosa mientras la resistencia a la insulina en hígado reduce almacenaje de glucosa, sirviendo ambos efectos para elevar la glucosa en sangre. Altos niveles en plasma de insulina y glucosa debido a la resistencia a la insulina a menudo lleva al síndrome metabólico y diabetes tipo II.
- 15 La diabetes y la obesidad hepática normalmente se asocian con niveles elevados de ácidos grasos libres (FFA), que potencian la acumulación de los lípidos y la resistencia a la insulina en los tejidos diana, es decir, reducen la acción de la insulina principalmente en el músculo esquelético y en el hígado. Un papel prominente de la insulina es reducir la producción de glucosa del hígado. Los FFA estimulan la gluconeogénesis hepática que, en sí, no conduce a un aumento de la producción de la glucosa hepática, siempre que sea paralela a una disminución de la glucogenólisis hepática, un proceso de compensación denominado "autorregulación hepática". Los FFA estimulan la secreción de insulina, y la insulina bloquea la glucogenólisis en parte por la inhibición de la secreción de glucagón, un inductor de la glucogenólisis. Sin embargo, los niveles elevados a largo plazo de FFA conducen a la resistencia a la insulina hepática y, por lo tanto, descomponen la autorregulación hepática, lo que resulta en una mayor producción de glucosa hepática y en el desarrollo de la diabetes de tipo II. El hígado graso y la resistencia a la insulina hepática es una importante fuerza impulsora detrás de la hiperglucemia y la diabetes de tipo II.
- 20
- 25 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición que inhiben (mejoran) el hígado graso, produciendo la inhibición de la resistencia a la insulina en el hígado (mejora) y resolviendo así el problema básico de la diabetes de tipo II.
- 30 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en el tratamiento, supresión, inhibición o reducción de la incidencia de diabetes en un sujeto humano, que comprende la etapa de administrar a dicho sujeto un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización, la diabetes es una diabetes tipo I. En otra realización, la diabetes es una diabetes tipo II.
- 35 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en el tratamiento de un sujeto humano que tiene intolerancia a la glucosa.
- En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en el tratamiento de hiperinsulinemia en un sujeto humano.
- 40 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en el tratamiento de resistencia a la insulina en un sujeto humano.
- En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en el tratamiento de nefropatía diabética en un sujeto humano.
- 45 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en el tratamiento de neuropatía diabética en un sujeto humano.
- En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en el tratamiento de retinopatía en un sujeto humano.
- 50 En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula S-(I) o composición que comprende el mismo para su uso en a) tratamiento, prevención, supresión o inhibición de aterosclerosis b) tratamiento, prevención, supresión o inhibición de daño hepático debido a depósitos de grasa que comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto como se describe en la presente memoria, o una composición que comprende el mismo, en una cantidad eficaz para tratar, prevenir o inhibir aterosclerosis y daño hepático debido a depósitos de grasa.
- En una realización la aterosclerosis se refiere a una enfermedad compleja, lenta, que puede comenzar con daño a la capa más interna de la arteria. En otra realización las causas de daño a la pared arterial pueden incluir a) niveles elevados de colesterol y en la sangre; b) alta presión arterial; c) humo de tabaco, d) diabetes. En otra realización, el

proceso es tratable en un fumador, a pesar del hecho de que el humo de tabaco puede empeorar mucho la aterosclerosis y acelerar su crecimiento en las arterias coronarias, la aorta y arterias en las piernas. De forma similar, en otra realización, la presente invención puede ser útil en el tratamiento de sujetos con una historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura que tienen un riesgo aumentado de aterosclerosis.

- 5 En una realización, el daño hepático debido a depósitos de grasa se refiere a la acumulación de grasa en las células hepáticas que forman un hígado graso que puede asociarse con o puede conducir a inflamación del hígado. Esto puede causar cicatrización y endurecimiento del hígado. Cuando la cicatrización se hace extensiva, se denomina cirrosis.

- 10 En otra realización la grasa se acumula en el hígado como obesidad. En otra realización el hígado graso también se asocia con la diabetes mellitus, nivel alto de triglicéridos en sangre y el uso intensivo del alcohol. En otra realización, el hígado graso puede producirse con ciertas enfermedades tales como la tuberculosis y la desnutrición, cirugía de bypass intestinal para la obesidad, exceso de vitamina A en el organismo o el uso de ciertos fármacos, tales como el ácido valproico (denominaciones comerciales: Depakene/Depakote) y corticosteroides (cortisona, prednisona). A veces el hígado graso se produce como complicación del embarazo.

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

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

- 30 La hipertensión es otro factor comórbido para la enfermedad renal. En algunas realizaciones, el tratamiento de enfermedad renal según la presente invención puede comprender tratamiento concomitante con un compuesto de la presente invención y un agente que trata hipertensión.

- Las afecciones dependientes de los andrógenos que se pueden tratar con los compuestos y/o las composiciones como los descritos en el presente documento incluyen aquellas afecciones que se asocian con el envejecimiento. En una realización, el compuesto como el descrito en el presente documento es útil en a) el deterioro funcional  
35 relacionado con la edad (ARFD); b) reversión o prevención de ARFD; c) la reversión o prevención del ARFD en ancianos; d) la reversión o prevención de la sarcopenia o la osteopenia inducidas por el ARFD; e) la andropausia, los síntomas vasomotores de la andropausia; f) la ginecomastia andropáusica, resistencia/función muscular; g) la resistencia/función ósea; h) la ira; i) astenia; j) el síndrome de fatiga crónica; k) el deterioro cognitivo; y/o l) la mejora de la función cognitiva.

- 40 En una realización, el compuesto como el descrito en el presente documento es útil en el tratamiento de la inflamación y trastornos relacionados tales como: a) la prevención, el tratamiento o la reversión de la artritis; b) prevención, tratamiento o inversión de un proceso artrítico tal como enfermedad de Behcet (vasculitis autoinmune), bursitis, cristal de dihidrato de pirofosfato de calcio (CPPD), enfermedad de deposición (o pseudogota), síndrome de túnel carpiano, trastornos de tejido conectivo, enfermedades de Crohn, síndrome de Ehlers-Danlos (EDS),  
45 fibromialgia, gota, artritis infecciosa, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), artritis juvenil, lupus sistémico eritematoso (SLE), enfermedad de Lyme, síndrome de Marfan, miositis, osteoartritis, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática, soriasis, artritis soriática, fenómeno de Raynaud, síndrome de distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögrens, tendinitis o colitis ulcerosa; c) prevención, tratamiento o inversión de una enfermedad autoinmune.

- 50 En una realización, el compuesto como el descrito en la presente memoria es útil en la prevención de efectos iatrogénicos que comprenden los efectos secundarios inducidos por el síndrome de fatiga aguda (posquirúrgico) o la terapia de privación de andrógenos (ADT), tales como reducción de la masa muscular, reducción de la fuerza muscular, fragilidad, hipogonadismo, osteoporosis, osteopenia, reducción de la BMD y/o reducción de la masa ósea.

- 55 En una realización, los compuestos y/o composiciones y/o usos de los mismos son para el tratamiento de sujetos humanos, donde, en una realización, el sujeto es macho, o en otra realización, el sujeto es hembra.

En una realización, el uso de la presente invención comprende administrar un compuesto de la invención como el único ingrediente activo. Sin embargo, también están abarcados en el ámbito de la presente invención los tratamientos para la diabetes y trastornos relacionados, terapia hormonal, ojo seco, obesidad, tratamiento del cáncer

de próstata, retraso de la progresión del cáncer de próstata, y prevención y/o tratamiento de la recurrencia del cáncer de próstata, contracepción masculina; tratamiento de la osteoporosis, tratamiento de afecciones asociadas con ADIF, y tratamiento y/o prevención del debilitamiento muscular crónico que comprenden administrar los compuestos en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Estos agentes incluyen análogos de LHRH, antiandrógenos reversibles, antiestrógenos, fármacos anti-cáncer, inhibidores de 5-alfa-reductasa, inhibidores de aromatasa, progestinas, agentes que actúan a través de otros receptores nucleares de hormonas, moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), progesterona, estrógeno, inhibidores de PDE5, apomorfin, bisfosfonato y uno o más SARM adicionales.

Así, en una realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto de la presente invención en combinación con fármaco para la diabetes tal como troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona. En otra realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto en combinación con un análogo de LHRH. En otra realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto en combinación con un antiandrógeno reversible. En otra realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto, en combinación con un antiestrógeno. En otra realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto, en combinación con un fármaco anticanceroso. En otra realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto, en combinación con un inhibidor de 5-alfa-reductasa. En otra realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto, en combinación con un inhibidor de aromatasa. En otra realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto, en combinación con una progestina. En otra realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto, en combinación con un agente que actúa a través de otros receptores nucleares de hormonas. En otra realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto, en combinación con un modulador del receptor de estrógenos selectivo (SERM). En otra realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto, en combinación con una progesterona. En otra realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto, en combinación con un estrógeno. En otra realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto, en combinación con un inhibidor de PDE5. En otra realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto, en combinación con apomorfin. En otra realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto, en combinación con un bisfosfonato. En otra realización, el uso de la presente invención comprende administrar el compuesto, en combinación con uno o más SARM adicionales. En algunas realizaciones, el uso de la presente invención comprende preparados combinados que comprenden el compuesto y un agente como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, los preparados combinados pueden variarse, por ejemplo, para hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes a tratar o las necesidades del paciente individual cuyas necesidades diferentes pueden deberse a la enfermedad particular, gravedad de la enfermedad, edad, sexo o peso corporal como puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. En algunas realizaciones, el uso de la presente invención comprende métodos de medicina personalizados que tratan las necesidades de un paciente individual. En una realización, diferentes necesidades pueden deberse a la enfermedad particular, gravedad de la enfermedad, el estado médico general de un paciente o la edad del paciente. En algunas realizaciones, la medicina personalizada es la aplicación de datos genómicos para dirigir mejor el reparto de intervenciones médicas. Los métodos de medicina personalizada, en algunas realizaciones, sirven como una herramienta en el descubrimiento y ensayo clínico de nuevos productos de la presente invención. En una realización, la medicina personalizada implica la aplicación de herramientas diagnósticas útiles clínicamente que pueden ayudar a determinar una predisposición del paciente a una enfermedad o proceso particular. En algunas realizaciones, la medicina personalizada es una aproximación comprensiva que utiliza el análisis molecular tanto de pacientes como de individuos sanos para guiar decisiones a través de todas las etapas del descubrimiento y desarrollo de compuestos farmacéuticos y diagnósticos; y aplicar este conocimiento en práctica clínica para un reparto más eficiente del cuidado de la salud segura y de calidad a través de prevención, diagnosis, tratamiento y métodos de monitorización mejorados.

Los compuestos de la presente invención, caracterizados por la estructura de la fórmula S-(I) exhibieron actividad agonista parcial del receptor de progesterona (PR). En algunas realizaciones, el compuesto o composición de la presente invención se proporciona para el tratamiento de una enfermedad o afección, que puede aliviarse o mejorarse por la administración de un agonista de PR, por administración de un compuesto representado por la estructura S-(I). En una realización el compuesto de fórmula S-(I) puede administrarse en una cantidad eficaz para las siguientes aplicaciones: regular la menstruación; tratar o prevenir una afección dependiente de progestina benigna, tal como endometriosis, leiomioma, quistes ováricos, síndrome premenstrual, anemia, dismenorrea o enfermedad inflamatoria de la pelvis; o tratar un tumor sensible a progestina, tal como un carcinoma de mama, un carcinoma de ovario, un carcinoma de próstata, un carcinoma de endometrio, un carcinoma de cuello de útero, un liomiosarcoma o un meningioma.

En algunas realizaciones, el compuesto o composición de la presente invención se proporciona para el tratamiento o alivio de una enfermedad o afección dependiente de progestina. En algunas realizaciones, la expresión "enfermedad dependiente de progestina" o "afección dependiente de progestina" se refiere a una condición, trastorno o estado fisiológico que depende de la actividad de progestina para su existencia o que se exacerba por la actividad de progestina.

En algunas realizaciones, el compuesto o composición de la presente invención se proporciona para el tratamiento o alivio de un tumor sensible a progestina. En algunas realizaciones, la expresión "tumor sensible a progestina" se



refiere a un tumor que contiene receptores de progesterona y cuyo crecimiento y/o potencial metastásico es estimulado por la unión de progesterona a receptores de progesterona en el tumor.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula S-(I) puede ser eficaz para regular la fertilidad durante el ciclo reproductor femenino de un animal o ser humano, o en algunas realizaciones, para controlar las irregularidades en el ciclo menstrual humano o sincronizar o reprimir los períodos fértiles de animales comerciales (por ejemplo, peces, vacas, ovejas, cerdos, cabras o pollos), animales de laboratorio (por ejemplo, simios, chimpancés, ratas, ratones o cobayos), o animales domésticos (perros, gatos, hurones, aves, conejos o caballos). En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula S-(I) puede ser eficaz para disminuir el flujo menstrual, siendo útil de este modo en el tratamiento o prevención de anemia y dismenorrea. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula S-(I) puede ser eficaz para la prevención o tratamiento de síndrome premenstrual, endometriosis, leiomioma (fibroides uterinos), y/o quistes ováricos. Además, en un sujeto que tiene o ha tenido previamente enfermedad inflamatoria de la pelvis, en la que pueden producirse cicatrices de las trompas de falopio, el compuesto de fórmula S-(I) puede usarse para disminuir la posibilidad de que pueda producirse un embarazo tubal.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula S-(I) puede ser eficaz para prevenir el embarazo. Tal administración, en algunas realizaciones, puede ser antes de la ovulación o antes del coito, o después de la ovulación o después del coito. En algunas realizaciones, tal administración inhibe la implantación de un embrión en el sujeto o en algunas realizaciones, inhibe la ovulación en el sujeto.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula S-(I) puede administrarse en una cantidad eficaz para inducir maduración cervical en una mujer. La maduración cervical puede ser preparatoria para el parto y alumbramiento de la descendencia, o preparatoria para la dilatación y legrado. En otra realización, tal administración se lleva a cabo con el fin de inducir la expulsión de un embrión o feto del sujeto.

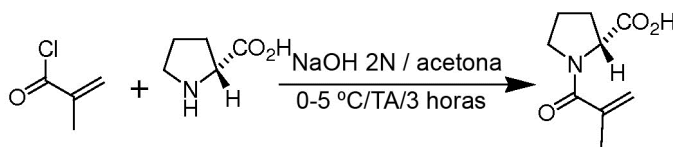
En algunas realizaciones, para aplicaciones dirigidas a su actividad agonista de PR, el compuesto de fórmula S-(I) puede administrarse solo, o como parte de una composición farmacéutica y puede entenderse que el compuesto y/o composición que comprende el mismo comprende cualquier realización que se ha descrito en la presente memoria. El experto apreciará fácilmente las vías de administración más adecuadas para el tratamiento de las afecciones a las que se hace referencia, y como tal representan realizaciones de la presente memoria. De igual modo, la dosificación, tiempo de administración y otros aspectos del tratamiento con referencia al tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de progesterona puede comprender cualquier realización de tratamiento que se describe en la presente memoria, incluyendo las que están abarcadas por el término "tratamiento" tal como se describe en la presente memoria.

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

## Ejemplos

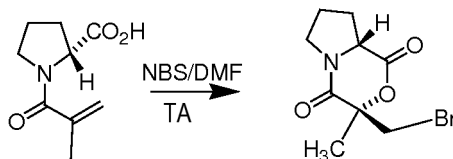
Ejemplo 1

### 35 Síntesis del enantiómero (S) del Compuesto de fórmula (I) (Figuras 1A-1L)

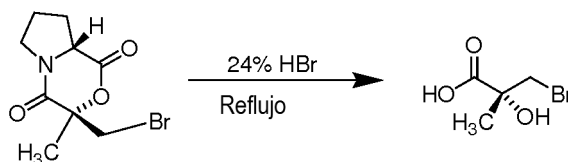


**Ácido (2R)-1-metacriloilpirrolidin-2-carboxílico.** Se disolvió D-prolina, 14,93 g, 0,13 moles) en 71 ml de NaOH 2N y se enfrió en un baño de hielo; la disolución alcalina resultante se diluyó con acetona (71 ml). Una disolución de acetona (71 ml) de cloruro de metacrililoilo (13,56 g, 0,13 moles) y disolución de NaOH 2N (71 ml) se añadieron de forma simultánea durante 40 min a la disolución acuosa de D-prolina en un baño de hielo. El pH de la mezcla se mantuvo a 10-11 °C durante la adición del cloruro de metacrililoilo. Después de agitar (3 h, temperatura ambiente), la mezcla se evaporó a vacío a una temperatura a 35-45 °C para eliminar la acetona. La disolución resultante se lavó con éter etílico y se acidificó hasta pH 2 con HCl concentrado. La mezcla ácida se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite® y se evaporaron a vacío para dar el producto en bruto como un aceite incoloro. La recristalización del aceite a partir de éter etílico y hexanos proporcionó 16,2 (68%) del compuesto deseado como cristales incoloros: pf 102-103 °C (bib. [214] pf 102,5-103,5 °C); el espectro RMN de este compuesto demostró la existencia de dos rotámeros del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,28 (s) y 5,15 (s) para el primer rotámero, 5,15 (s) y 5,03 (s) para el segundo rotámero (totalmente 2H para ambos rotámeros, vinilo CH<sub>2</sub>), 4,48-4,44 para el primer rotámero, 4,24-4,20 (m) para el segundo rotámero (totalmente 1H para ambos rotámeros, CH en el centro quiral), 3,57-3,38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,27-2,12 (1H, CH), 1,97-1,72 (m, 6H, CH<sub>2</sub>, CH, Me); RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ para el rotámero principal 173,3, 169,1, 140,9, 116,4, 58,3, 48,7, 28,9, 24,7, 19,5; para el rotámero minoritario 174,0, 170,0, 141,6, 115,2, 60,3, 45,9, 31,0, 22,3, 19,7; IR (KBr) 3437 (OH), 1737 (C=O), 1647 (CO, COOH), 1584, 1508, 1459,

1369, 1348, 1178  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 80,8^\circ$  ( $c=1$ , MeOH); Anál. Calc. para  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$ : C 59,00, H 7,15, N 7,65. Encontrado: C 59,13, H 7,19, N 7,61.



5 **(3R,8aR)-3-Bromometil-3-metil-tetrahidro-pirrolido[2,1-c][1,4]oxazina-1,4-diona.** Una solución de NBS (23,5 g, 0,132 moles) en 100 ml de DMF se añadió en gotas a una solución agitada de la (metilacrilil)-pirrolidina (16,1 g, 88 mmoles) en 70 ml de DMF en argón a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó 3 días. El disolvente se eliminó a vacío, y se precipitó un sólido amarillo. El sólido se suspendió en agua, se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se filtró y se secó para dar 18,6 g (81%) (menor peso cuando se seca ~ 34%) del compuesto del título como un sólido amarillo: p.f. 152-154  $^\circ\text{C}$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4,69 (dd,  $J = 9,6$  Hz,  $J = 6,7$  Hz, 1H, CH en el centro quiral), 4,02 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H,  $\text{CHH}_a$ ), 3,86 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H,  $\text{CHH}_b$ ), 3,53-3,24 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2,30-2,20 (m, 1H, CH), 2,04-1,72 (m, 3H,  $\text{CH}_2$  y CH), 1,56 (s, 2H, Me); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  167,3, 163,1, 83,9, 57,2, 45,4, 37,8, 29,0, 22,9, 21,6; IR (KBr) 3474, 1745 (C=O), 1687 (C=O), 1448, 1377, 1360, 1308, 1227, 1159, 1062  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 124,5^\circ$  ( $c = 1,3$ , cloroformo); Anál. Calc. para  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$ : C 41,24, H 4,61, N 5,34. Encontrado: C 41,46, H 4,64, N 5,32.



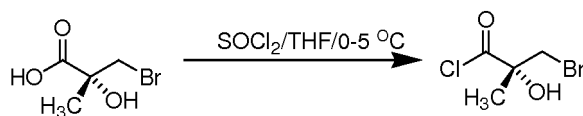
15

ácido (*R*)-3-bromo-2-

hidroxi-2-metilpropanoico

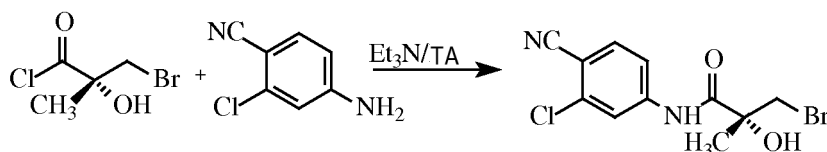
20 **Ácido (2R)-3-bromo-2-hidroxi-2-metilpropanoico.** Una mezcla de bromolactona (18,5 g, 71 mmoles) en 300 ml de HBr al 24% se calentó a reflujo durante 1 h. La disolución resultante se diluyó con salmuera (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 4). Los extractos combinados se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (100 ml x 4). La disolución acuosa se acidificó con HCl concentrado a pH = 1, que, a su vez, se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 4). La disolución orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró a través de Celite<sup>®</sup>, y se evaporó al vacío hasta sequedad. La recrystalización a partir de tolueno proporcionó 10,2 g (86%) del compuesto deseado como cristales incoloros: pf 107-109  $^\circ\text{C}$  (bib. [214] pf 109-113  $^\circ\text{C}$  para el isómero S); RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,63 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1H,  $\text{CHH}_a$ ), 3,52 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1H,  $\text{CHH}_b$ ), 1,35 (s, 3H, Me); IR (KBr) 3434 (OH), 3300-2500 (COOH), 1730 (C=O), 1449, 1421, 1380, 1292, 1193, 1085  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 10,5^\circ$  ( $c = 2,6$ , MeOH); Anál. Calc. para  $\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}_3$ : C 26,25, H 3,86. Encontrado: C 26,28, H 3,75.

25

ácido (*R*)-3-bromo-2-

30

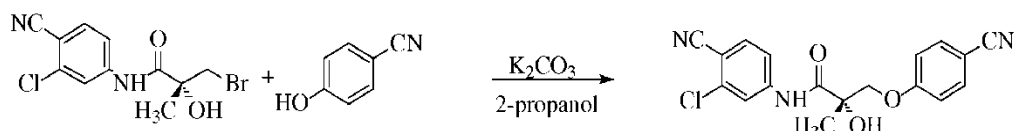
hidroxi-2-metilpropanoico

**R-18**

35 **Síntesis de (2R)-3-bromo-N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida.** Se añadió cloruro de tionilo (7,8 g, 65,5 mmol) gota a gota a una solución enfriada (menos de 4  $^\circ\text{C}$ ) de ácido (*R*)-3-bromo-2-hidroxi-2-metilpropanoico (9,0 g, 49,2 mol) en 50 ml de THF bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó

durante 3 h bajo las mismas condiciones. A esto se añadió Et<sub>3</sub>N (6,6 g, 65,5 moles) y se agitó durante 20 min bajo las mismas condiciones. Después de 20 min, se añadieron 4-amino-2-clorobenzonitrilo (5,0 g, 32,8 mmol) y 100 ml de THF y la mezcla se dejó agitar a continuación durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida dando un sólido que se trató con 100 ml de H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 X 100 ml) y salmuera (300 ml), sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida dando un sólido que se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/hexano (50:50) dando 7,7 g (49,4%) del compuesto diana como un sólido color pardo.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 1,7 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,0 (s, 1H, OH), 3,7 (d, 1H, CH), 4,0 (d, 1H, CH), 7,5 (d, 1H, ArH), 7,7 (d, 1H, ArH), 8,0 (s, 1H, ArH), 8,8 (s, 1H, NH). EM:342,1 (M+23). P.f. 129 °C.



**Síntesis de (S)-N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida.** Una mezcla de bromoamida (2,0 g, 6,3 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (2,6 g, 18,9 mmol) en 50 ml de acetona se calentó hasta reflujo durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida dando un sólido. El sólido resultante se trató con 4-cianofenol (1,1 g, 9,5 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (1,7 g, 12,6 mmol) en 50 ml de 2-propanol, se calentó hasta reflujo durante 3 horas y luego se concentró a presión reducida dando un sólido. El residuo se trató con 100 ml de H<sub>2</sub>O y después se extrajo con EtOAc (2 X 100 ml). Los extractos combinados de EtOAc se lavaron con NOH al 10% (4 x 100 ml) y salmuera, sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para dar un sólido que se purificó por cromatografía de columna usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano (50:50) dando un sólido. El sólido se recrystalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano dando 1,4 g (61,6 %) de (S)-N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida como un sólido incoloro.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 1,61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,25 (s, 1H, OH), 4,06 (d, J = 9,15 Hz, 1H, CH), 4,50 (d, J = 9,15 Hz, 1H, CH), 6,97 - 6,99 (m, 2H, ArH), 7,53-7,59 (m, 4H, ArH), 7,97 (d, J = 2,01 Hz, 1H, ArH), 8,96 (s, 1H, NH). Masa calculada: 355,1, [M+Na]<sup>+</sup> 378,0. P.f: 103-105 °C.

## Ejemplo 2

### Inhibición de Enzimas Citocromo P450

Las enzimas CYP son una superfamilia de proteínas hemo localizadas en el retículo endoplásmico liso de las células. Estas enzimas tienen amplia especificidad por el sustrato y son el principal grupo de enzimas responsable del metabolismo de los fármacos.

Los ensayos de rastreo de la inhibición de CYP se llevaron a cabo para S-(I), S-(II) y S-(III). Con el fin de valorar si S-(I) exhibía algún efecto inhibitorio sobre la actividad de CYP, se evaluaron *in vitro* las cinco isoenzimas principales de la familia CYP. Para determinar los valores de CI<sub>50</sub> de S-(I) frente a CYP3A4, 2D6, 2C19, 2C9 y 1A2 se usaron enzimas CYP humanas recombinantes y sustratos basados en fluorescencia.

Materiales y Métodos:

### Ensayo de enzima recombinante (basado en fluorescencia)

Los procedimientos de rastreo de la inhibición de CYP se llevaron a cabo esencialmente según las instrucciones del fabricante (Gentest, BD Biosciences, Waltham, MA). Brevemente, se midió la inhibición de enzima CYP usando enzimas CYP3A4, 2D6, 2C19, 2C9, y 1A2 expresadas en ADNc humano. Para cada isoenzima se utilizaron análogos de la cumarina sustrato modelo. 7-Benciloxi-trifluorometilcumarina (BFC) para 3A4; 3-[2-(N,N-dietil-N-metilamino)etil]-7-metoxi-4-metilcumarina (AMMC) para 2D6; 3-ciano-7-etoxicumarina (CEC) para 2C19 y 1A2; y 7-metoxi-4-trifluoro-metilcumarina (MFC) para 2C9. Estos sustratos se utilizaron a una única concentración (bien 50 μM o 75 μM) en o cerca de la K<sub>m</sub> aparente para cada sustrato. Los inhibidores control positivos usados para los ensayos de inhibición se muestran en la Tabla 1.

Se prepararon soluciones madre de compuesto (10 mM en una proporción 4:1 de acetonitrilo:DMSO, o acetonitrilo puro) y se diluyeron para proporcionar una curva de dosis-respuesta de 8 puntos por duplicado (concentración final varía de 0,15 μM a 20,0 μM). La concentración en acetonitrilo se mantuvo constante a 0,4% y la reacción se llevó a cabo a 37 °C durante 30 minutos. Se calculó un valor de CI<sub>50</sub> como la concentración en la que se produce la inhibición del 50% de la actividad catalítica de la enzima.

**Tabla 1. Perfil de Inhibidores Control Positivos.**

Compuesto	Inhibición de CYP, CI <sub>50</sub> (μM)				
	3A4	2D6	2C19	2C9	1A2
Ketoconazol	0,006				
Quinidina		0,012			
Tranilcipromina			3,4		
Sulfafenazol				0,33	
Furafilina					2,5

**Métodos analíticos**

- 5 La intensidad de fluorescencia se midió usando un contador Modelo Wallac 1420 Victor<sup>3</sup> Multi-label Counter (Perkin-Elmer, Wellesley, MA), con un filtro de longitud de onda de excitación de 405 nm, y un filtro de emisión de 460 nm (535 nm para los sustratos 3A4 y 2C9). En todos los ensayos se usaron placas negras de 96 pocillos de fondo óptico marca Nunc (n°. 265301) y para todas las muestras se realizó una lectura superior de 1,0 segundos por pocillo.

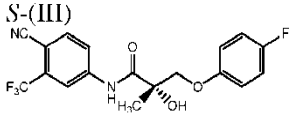
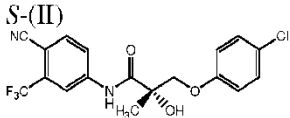
**Análisis de datos**

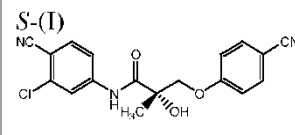
- 10 Se determinaron valores promedio por duplicado (menos el fondo) en *Excel*, y se calcularon los valores de CI<sub>50</sub> en *GraphPad Prism*, v 4.03. Para la determinación de la CI<sub>50</sub>, los datos se ajustaron usando la ecuación de regresión no lineal "dosis de respuesta sigmoideal, pendiente variable" definida como:  $Y = \text{Fondo} + (\text{Superior} - \text{Fondo}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) \cdot \text{Pendiente}})$  donde X es el logaritmo de la concentración del compuesto indicado e Y es la respuesta.

**Resultados:**

- 15 Ketoconazol, quinidina, tranilcipromina, sulfafenazol y furafilina inhibieron fuertemente la actividad de CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 y CYP1A2, respectivamente, demostrando la utilidad de estos en el ensayo de rastreo de CYP *in vitro* para identificar compuestos con el potencial para interacciones significativas de fármaco:fármaco mediadas por CYP. Ninguno de los compuestos de acilanilida sustituida en investigación inhibió de forma significativa CYP3A4, CYP2D6 o CYP1A2, indicando que las interacciones fármaco:fármaco a través de estas isozimas CYP es poco probable que se produzcan. Aunque todos los compuestos de acilanilida sustituida en investigación inhibieron la actividad de CYP2C9 en un grado modesto, ninguno de los compuestos demostró potencia similar al sulfafenazol. Inesperadamente, solo S-(I) falló en inhibir CYP2C19.
- 20

**Tabla 2. Perfil de Inhibición de CYP de nuevos SARM y Controles Positivos.**

Compuesto	Inhibición de CYP, CI <sub>50</sub> (μM)				
	3A4	2D6	2C19	2C9	1A2
 S-(III)	>20	>20	0,1	1,3	>20
 S-(II)	>20	>20	0,1	3,8	>20

Compuesto	Inhibición de CYP, $IC_{50}$ ( $\mu$ M)				
	3A4	2D6	2C19	2C9	1A2
 S-(I)	>20	>20	>20	5,1	>20
Ketoconazol	0,03				
Quinidina		0,013			
Tranilcipromina			11,2		
Sulfafenazol				0,36	
Furafilina					2,02

Conclusiones:

S-(II) y S-(III) demostraron inhibición moderada de CYP2C9 y CYP2C19. Inesperadamente, S-(I) no inhibió de forma apreciable CYP2C19 o CYP2C9, indicando la clínica única de S-(I) y la ventaja terapéutica.

### 5 EJEMPLO 3

#### Afinidad de Unión al Receptor de Andrógenos de SARM:

Materiales y Métodos:

La afinidad de unión al receptor de andrógenos (AR) de SARM se determinó usando un ensayo de unión a radioligando competitivo *in vitro* con [17 $\alpha$ -metil-<sup>3</sup>H]-miboleron (<sup>3</sup>H]MIB, PerkinElmer), un ligando de AR de alta afinidad. El dominio de unión al ligando del receptor de andrógenos (AR LBD) se combinó con [<sup>3</sup>H]MIB en tampón A (Tris 10 mM, pH 7,4, EDTA disódico 1,6 mM, sacarosa 0,26 M, molibdato sódico 10 mM, PMSF 1 mM) para determinar la constante de disociación en equilibrio ( $K_d$ ) de [<sup>3</sup>H]MIB. La proteína se incubó con concentraciones crecientes de [<sup>3</sup>H]MIB con y sin una elevada concentración de MIB sin marcar con el fin de determinar la unión total y no específica. La unión no específica se restó a continuación de la unión total para determinar la unión específica y se representó usando SigmaPlot<sup>®</sup> y regresión no lineal para la curva de unión a ligando con un sitio de saturación para determinar la  $K_d$  de MIB (1,84 nM). Además, la concentración de [<sup>3</sup>H]MIB requerida para saturar AR LBD se determinó que era 4 nM.

El isómero S del compuesto de fórmula (I) (S-(I)) se probó en una gama de concentraciones desde  $10^{-11}$  a  $10^{-6}$  M usando las condiciones descritas antes. Después de la incubación, las placas se recolectaron con filtros GF/B en el recolector Unifilter-96 Harvester (PerkinElmer) y se lavaron tres veces con tampón B enfriado en hielo (Tris 60 mM, pH 7,2). Las placas de filtro se secaron a temperatura ambiente, luego se añadieron 36  $\mu$ l de cóctel Microscint-O a cada pocillo y se selló con TopSeal-A. El radioligando unido al receptor se determinó entonces con el contador de centelleo TopCount<sup>®</sup> NXT Microplate Scintillation Counter (PerkinElmer).

La unión específica de [<sup>3</sup>H]MIB a cada concentración de SARM se determinó restando la unión no específica de [<sup>3</sup>H]MIB (determinada incubando con MIB no marcado  $10^{-6}$  M), y se expresó como un porcentaje de la unión específica en ausencia de cada SARM. La concentración de SARM requerida para reducir la unión de [<sup>3</sup>H]MIB en un 60%, valor de  $IC_{60}$ , se determinó ajustando por ordenador los datos con SigmaPlot<sup>®</sup> y regresión no lineal con la curva logística de cuatro parámetros curva patrón. La constante de unión en equilibrio ( $K_i$ ) de cada compuesto se determinó entonces con la siguiente ecuación:

$$30 \quad K_i = K_d \times IC_{60} / (K_d + I.)$$

donde  $K_d$  es la constante de disociación en equilibrio de [<sup>3</sup>H]MIB (1,84 nM), y  $L$  es la concentración de [<sup>3</sup>H]MIB (4 nM).

**Resultados:**

La afinidad de unión para el compuesto de fórmula (I) [S-(I)] se probó en el ensayo de unión a radioligando con AR LBD como receptor con  $K_i$  (nM) = 36,9.

Ejemplo 4

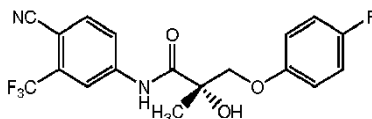
**5 Reactividad Cruzada de S-(I) con otros Receptores de Hormonas Nucleares**

Con el fin de determinar si el compuesto de acilanilida sustituida de la presente invención afecta a la señalización de otros receptores de hormonas nucleares, se comparó con otras acilanilidas su capacidad comparativa para estimular (agonista) o inhibir (antagonista) actividad de transcripción mediada por ER $\alpha$ , ER $\beta$ , GR, PR o MR.

Materiales y Métodos:

**10 Transfección Transitoria**

Se clonaron individualmente GR, MR, PR, ER- $\alpha$  y ER- $\beta$  de rata en una estructura de vector pCR3.1. La secuenciación se llevó a cabo para verificar la ausencia de mutación alguna. Se cultivaron células HEK-293 a 90.000 células por pocillo de una placa de 24 pocillos en Medio Mínimo Esencial de Dulbecco suplementado con FBS destilado en carbón al 5%. Las células se transfectaron usando Lipofectamina (Invitrogen, Carlsbad, CA) con 0,25  $\mu$ g de GRE-LUC para GR, MR y PR y ERE-LUC para ER- $\alpha$  y ER- $\beta$ , 0,5 ng CMV-LUC (luciferasa de renilla) y 12,5-25 ng del vector de expresión respectivo para cada receptor. Las células se trataron 24 horas después de la transfección con los compuestos SARM de acilanilida sustituida en investigación (S-(I), S-(II) and S-(III)) en ausencia (modo agonista) y presencia (modo antagonista) de agonistas conocidos (estradiol para ER; dexametasona para GR; aldosterona para MR; progesterona para PR) como controles. Los ensayos de luciferasa se llevaron a cabo 48 horas después de la transfección. Los valores de activación de transcripción están representados como luciferasa de luciérnaga normalizada frente a luciferasa de renilla.

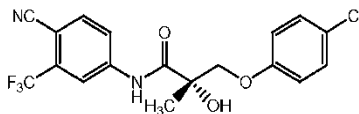
**Resultados:****Resultados de S-(III):**

Los efectos agonistas de S-(III) sobre ER- $\beta$ , ER- $\alpha$ , GR, PR y MR se probaron y compararon con las actividades de los ligandos conocidos. Como se muestra en la Figura 2, S-(III) falló en activar ER- $\beta$  o ER- $\alpha$  incluso a la concentración probada más alta (1  $\mu$ M) mientras que estradiol 1 nM indujo transactivación mediada por ER $\alpha$  y ER $\beta$  en 3 y 5 veces, respectivamente. La Figura 2 también muestra la incapacidad de S-(III) para activar la transactivación mediada por PR, GR o MR. S-(III) en todas las concentraciones probadas no indujo transactivación mediada por PR, GR o MR, mientras que los ligandos conocidos (dexametasona, progesterona y aldosterona) indujeron las actividades de GR, PR o MR en 70, 23 y 60 veces, respectivamente, a una concentración de 1 nM.

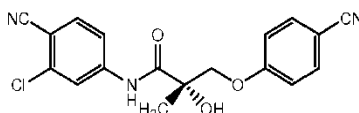
De igual forma, se probó la capacidad de S-(III) para inhibir los efectos de un agonista conocido para cada uno de los receptores antes citados.

La Figura 3 resume los efectos antagonistas de S-(III) sobre la transactivación mediada por ER- $\beta$ , ER- $\alpha$ , GR, PR y MR. Las células HEK-293 transfectadas con el receptor indicado y la construcción indicadora correspondiente se trataron con una muestra valorada de S-(III) y luego con estradiol 1 nM para la transactivación mediada por ER- $\beta$  y ER- $\alpha$ , aldosterona 1 nM para transactivación mediada por MR, dexametasona 1 nM para transactivación mediada por GR o progesterona 1 nM para transactivación mediada por PR. Estradiol aumentó la transactivación mediada por ER- $\beta$  y ER- $\alpha$  en 3 y 5 veces, respectivamente. La incubación de células junto con una muestra valorada de S-(III) falló en alterar la actividad de ER- $\beta$  o ER- $\alpha$  inducida por estradiol. De igual modo, la transactivación mediada por inducida por dexametasona y la transactivación mediada por MR inducida por aldosterona no estuvo inhibida por S-(III) en ninguna de las concentraciones probadas.

S-(III) inhibió significativamente la actividad de PR, sin embargo, a las concentraciones mayores (es decir, 1 y 10  $\mu$ M), que indica que podía funcionar como un antagonista de PR, aunque RU486 (un conocido antagonista de PR) inhibió totalmente la actividad PR a una concentración de 1 nM, indicando una actividad antagonista aproximadamente 10.000 veces más débil para S-(III) comparado con RU486.

**Resultados de S-(II):**

- Los efectos agonistas de S-(II) sobre ER- $\beta$ , ER- $\alpha$ , GR, PR y MR se probaron y compararon con las actividades de los ligandos conocidos. De forma similar a S-(III), como se muestra en la Figura 4, S-(II) falló en activar ER- $\beta$  o ER- $\alpha$  incluso a la concentración probada más alta (1  $\mu$ M) mientras que estradiol 1 nM indujo transactivación mediada por ER $\alpha$  y ER $\beta$  en 3 y 5 veces, respectivamente. La Figura 4 también muestra la incapacidad de S-(II) para activar la transactivación mediada por PR, GR o MR. S-(II) en todas las concentraciones probadas no indujo transactivación mediada por PR, GR o MR, mientras que los ligandos conocidos (dexametasona, progesterona y aldosterona) indujeron las actividades de GR, PR o MR en 70, 23 y 60 veces, respectivamente, a una concentración de 1 nM.
- Se evaluó también la capacidad de S-(II) para inhibir los efectos de un agonista conocido para cada uno de los receptores antes citados.
- La Figura 5 resume los efectos antagonistas de S-(II) sobre la transactivación mediada por ER- $\beta$ , ER- $\alpha$ , GR, PR y MR. Se trataron células HEK-293 transfectadas con el receptor indicado con la concentración indicada de S-(II), y el agonista conocido para el receptor apropiado, como antes. Estradiol aumentó la transactivación mediada por ER- $\beta$  y ER- $\alpha$  en 3 y 5 veces, respectivamente. La incubación de células junto con una muestra valorada de S-(II) falló en alterar la actividad de ER- $\beta$  o ER- $\alpha$  inducida por estradiol. De igual modo, la transactivación mediada por inducida por dexametasona y la transactivación mediada por MR inducida por aldosterona no estuvo inhibida por S-(II) en ninguna de las concentraciones probadas. Como en el caso de S-(III), S-(II) falló en antagonizar ER, GR o MR, bajo estas condiciones, a las concentraciones probadas.
- S-(II), similar a S-(III) inhibió significativamente la actividad de PR a las concentraciones más altas (es decir, 1 y 10  $\mu$ M) probadas, sin embargo, también presentó actividad antagonista aproximadamente 10.000 veces más débil en comparación con RU486. GTX-830 [debería ser GTX-832?, es decir S-(II)] comparado con RU486.

**Resultados de S-(I):**

- Los efectos agonistas de S-(I) sobre ER- $\beta$ , ER- $\alpha$ , GR, PR y MR se probaron y se compararon también con las actividades de los ligandos conocidos, (Figura 6). S-(I) falló en activar ER- $\beta$  o ER- $\alpha$  incluso a la concentración probada más alta (1  $\mu$ M) mientras que estradiol 1 nM indujo transactivación mediada por ER $\alpha$  y ER $\beta$  en 3 y 5 veces, respectivamente. S-(I) falló en activar la transactivación mediada por PR, GR o MR. S-(I) en todas las concentraciones probadas no indujo transactivación mediada por GR o MR, mientras que los ligandos conocidos (dexametasona y aldosterona) indujeron las actividades de GR o MR en 70 y 60 veces, respectivamente, a una concentración de 1 nM. Sin embargo, S-(I) aumentó la transactivación de PR a 1  $\mu$ M y 10  $\mu$ M en 3 y 8 veces, respectivamente. Progesterona activó PR en 23 veces a una concentración 1 nM, indicando que S-(I) es más de 10.000 veces más débil que el agonista endógeno para PR.
- Se probó también la capacidad de S-(I) para inhibir los efectos de un agonista conocido para cada uno de los receptores antes citados, como en S-(II) y S-(III).
- La coincubación de células HEK 293 con las concentraciones indicadas de S-(I) falló en alterar la actividad de ER- $\beta$  o ER- $\alpha$  inducida por estradiol, transactivación mediada por GR inducida por dexametasona o transactivación mediada por MR inducida por aldosterona.
- A diferencia de S-(II) y S-(III), aunque S-(I) inhibió de forma parcial significativamente la actividad de PR en concentraciones 0,1  $\mu$ M y 10  $\mu$ M, este inhibió la transactivación mediada por PR totalmente a 1  $\mu$ M. En comparación con RU486, S-(I) fue aproximadamente 1000 veces más débil como antagonista de PR que RU486.
- Se encontró que S-(II) y S-(III) eran específicos para el AR, fallando en estimular o inhibir la transactivación mediada por receptor de ER $\alpha$ , ER $\beta$ , GR o MR. S-(II) y S-(III), y al ser antagonistas extremadamente débiles para PR, que requieren concentraciones de aproximadamente 10.000 veces mayores que RU486 para inhibir la transactivación transcripcional mediada por PR.
- S-(I) es igualmente específico para el AR y no estimula o inhibe la transactivación mediada por receptor de ER $\alpha$ , ER $\beta$ , GR o MR. Inesperadamente, S-(I) exhibió actividad agonista parcial PR.

## Ejemplo 5

**Farmacología Anabólica y Androgénica Preclínica de S-(I) en Ratas Macho Intactas y Castradas.**

Se probaron las eficacias anabólicas y androgénicas del compuesto de fórmula (I) administrado por sonda gástrica. El isómero S del compuesto (I) [S-(I)] se sintetizó y se probó como se describe en la presente memoria

## 5 Materiales y Métodos:

Se adquirieron ratas macho Sprague-Dawley con un peso aproximado de 200 g de Harlan Bioproducts for Science (Indianapolis, IN). Los animales se mantuvieron en un ciclo de 12-h de luz/oscuridad con alimento (7012C LM-485 Mouse/Rat Sterilizable Diet, Harlan Teklad, Madison, WI) y agua disponibles *ad libitum*. El protocolo animal se revisó y se aprobó por el Institutional Animal Care y se probó la actividad anabólica y androgénica de compuestos de fórmula (I), así como la evaluación de respuesta a la dosis en animales orquidectomizados (ORX). Se evaluaron igualmente los efectos regenerativos del compuesto de fórmula (I) en ratas ORX crónicamente (9 días).

El artículo de prueba para este estudio se pesó y disolvió en DMSO al 10% (Fisher) diluido con PEG 300 (Acros Organics, NJ) para la preparación de las concentraciones de dosis apropiadas. Los animales se alojaron en grupos de 2 a 3 animales por jaula. Los animales se asignaron al azar a uno de siete grupos que consistían en 4 a 5 animales por grupo. Los grupos control (intactos y ORX) se administraron a diario con vehículo. El compuesto de fórmula (I) se administró por sonda gástrica en dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/día tanto a los grupos intactos como ORX. Cuando se consideró apropiado, los animales se castraron el día uno del estudio. El tratamiento con compuesto de fórmula S-(I) comenzó nueve días después de ORX y se administró diariamente por sonda gástrica durante catorce días.

Los animales se sacrificaron bajo anestesia (ketamina/xilazina, 87:13 mg/kg) y se registraron los pesos corporales. Además, se extirparon la próstata ventral, las vesículas seminales y el músculo elevador del ano, se pesaron individualmente, se normalizaron al peso corporal y se expresaron como porcentaje del control intacto. Se usó una prueba T de Student para comparar los grupos de dosis individual con el grupo control intacto. La significación se definió a priori como un valor  $P < 0,05$ . Se evaluaron los pesos de la próstata ventral y vesícula seminal como una medida de la actividad androgénica, mientras que el peso del músculo elevador del ano se evaluó como una medida de la actividad anabólica. Se extrajo sangre de la aorta abdominal, se centrifugó y se congelaron los sueros a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  antes de la determinación de los niveles hormonales. Se determinaron las concentraciones séricas de hormona luteinizante (LH) y de hormona estimuladora del folículo (FSH).

**Resultados:**

Se llevaron a cabo una serie de estudios de dosis-respuesta en ratas intactas y castradas con el fin de evaluar la potencia y eficacia del compuesto de fórmula S-(I) tanto en tejido androgénico (próstata y vesículas seminales) como anabólico (músculo elevador del ano). En animales intactos, el tratamiento con compuesto de fórmula (I) dio lugar a disminuciones en el peso de la próstata y de las vesículas seminales, mientras que el peso del músculo elevador del ano aumentó de forma significativa. El peso del músculo elevador del ano después del tratamiento con Compuesto (I) fue  $107\% \pm 5\%$ ,  $103\% \pm 7\%$ ,  $97\% \pm 7\%$ ,  $103\% \pm 5\%$ ,  $118\% \pm 7\%$  y  $118\% \pm 7\%$  de controles intactos después de dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/día, respectivamente. Los pesos de la próstata fueron  $103\% \pm 10\%$ ,  $99\% \pm 10\%$ ,  $58\% \pm 10\%$ ,  $58\% \pm 15\%$ ,  $65\% \pm 20\%$  y  $77\% \pm 23\%$  de controles intactos después de dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/ día, respectivamente. Estos resultados son significativos puesto que las actuales terapias con andrógenos están contraindicadas en algunas poblaciones de pacientes debido a los efectos androgénicos proliferativos en la próstata y los tejidos mamararios. Sin embargo, muchos pacientes en estas poblaciones podrían beneficiarse de las acciones anabólicas de andrógenos en músculo y hueso. Puesto que el compuesto de fórmula S-(I) exhibió efectos anabólicos selectivos para tejidos, puede ser posible tratar grupos de pacientes en los que los andrógenos estuvieran contraindicados en el pasado.

Como contraste, animales ORX, los pesos de la próstata después del tratamiento con compuesto S-(I) fueron  $12\% \pm 2\%$ ,  $17\% \pm 6\%$ ,  $31\% \pm 3\%$ ,  $43\% \pm 15\%$ ,  $54\% \pm 17\%$ ,  $58\% \pm 10\%$  y  $73\% \pm 12\%$  de controles intactos después de dosis de 0, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/ día, respectivamente (Figura 8). De igual forma, los pesos de la vesícula seminal fueron  $10\% \pm 2\%$ ,  $10\% \pm 3\%$ ,  $13\% \pm 4\%$ ,  $21\% \pm 6\%$ ,  $43\% \pm 8\%$ ,  $51\% \pm 9\%$  y  $69\% \pm 14\%$  de controles intactos después de dosis de 0, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/ día, respectivamente (Figura 8). Se observaron aumentos significativos en los pesos del músculo elevador del ano en todos los grupos de dosis cuando se compara con controles intactos. Los pesos de músculo elevador del ano fueron  $40\% \pm 5\%$ ,  $52\% \pm 8\%$ ,  $67\% \pm 9\%$ ,  $98\% \pm 10\%$ ,  $103\% \pm 12\%$ ,  $105\% \pm 12\%$  y  $110\% \pm 17\%$

de los controles intactos correspondientes a los grupos de dosis de 0, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1,0 mg/ día, respectivamente (Figura 8).

El propionato de testosterona (TP) y S-3-(4-acetilaminofenoxy)-2-hidroxi-2-metil-N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil) propionamida (S-4), estimularon de forma máxima el peso del músculo elevador del ano hasta  $104\%$  y  $101\%$ , respectivamente. Estos datos muestran que el compuesto de fórmula S-(I) exhibió una eficacia y potencia significativamente mayores que TP o S-4. En conjunto, estos datos muestran que el compuesto de fórmula S-(I)



5 puede estimular el crecimiento muscular en presencia o ausencia de testosterona mientras que ejerce efectos antiproliferativos sobre la próstata. Estos datos muestran que el compuesto de fórmula S-(I) restaura la masa muscular perdida en pacientes con sarcopenia o caquexia. Adicionalmente, los efectos antiproliferativos del compuesto de fórmula S-(I) sobre la próstata pueden permitir a algunas poblaciones de pacientes en los que los andrógenos actualmente están contraindicados, acceder a agentes anabólicos.

Las proporciones de anabólicos se obtuvieron comparando el peso de músculo/próstata en ratas castradas. Los valores obtenidos fueron 3,02, 2,13, 2,27, 1,90, 1,83 y 1,51 después de dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/día, respectivamente.

10 Los animales que recibieron 1 mg/día de compuesto S-(I) exhibieron un peso de la próstata de  $77\% \pm 23\%$  un peso del músculo elevador del ano de  $118\% \pm 7\%$  de los valores de control intactos, respectivamente. El compuesto de fórmula S-(I) mantuvo el peso de la próstata después de la orquidectomía en  $73 \pm 12\%$  de los controles intactos y el peso del músculo elevador del ano en  $110 \pm 17\%$  de los controles intactos. Una dosis derivada de 0,1 mg/día de Compuesto S-(I) restauraría el peso del músculo elevador del ano hasta 100%, mientras que dicha dosis solo restauraría el  $43 \pm 15\%$  del peso de la próstata.

15 Ejemplo 6

#### **Estabilidad metabólica del Compuesto S-I:**

20 Los ensayos de estabilidad metabólica se llevaron a cabo con el fin de valorar la semivida *in vitro* del compuesto de fórmula S-(I) cuando se incubaba con microsomas de hígado humano. Se extrapolaron los valores de aclaramiento intrínseco. La permeabilidad del compuesto a través de las monocapas epiteliales intestinales humanas (células Caco-2) se valoró como una medida de la permeabilidad intestinal así como un indicador del potencial de flujo de salida. Las células Caco-2 se usan con frecuencia como un sustituto de rastreo temprano para la biodisponibilidad oral. La semivida microsomal puede convertirse a valores de aclaramiento *in vitro* como un medio para predecir el aclaramiento intrínseco hepático. El aclaramiento intrínseco se define como la capacidad funcional del hígado de metabolizar un fármaco u otro compuesto.

25 Materiales y Métodos:

#### **Estabilidad Metabólica Medida en Microsomas de Hígado Humano:**

30 Los compuestos de fórmula S-(I) en este estudio se incubaron a una concentración final de 0,6  $\mu\text{M}$ . Las reacciones de microsomas se realizaron bajo condiciones de Fase I o "Fase I y II", cuando se indique. Se diluyeron inicialmente soluciones madre de compuesto (ACN 10 mM) hasta una concentración de 60  $\mu\text{M}$  (en ACN al 60%/H<sub>2</sub>O) dando lugar a una "solución madre de trabajo" de 100X. Los microsomas de hígado humano se usaron a una concentración final de 0,6 mg/ml. Se usaron pocillos por duplicado para cada punto temporal (0, 6, 10, 30 y 60 minutos). Las reacciones se llevaron a cabo a 37 °C en un baño de agua agitada, y la concentración final de disolvente se mantuvo constante a 0,6%. El volumen final para cada reacción fue 600  $\mu\text{l}$ , que comprendían 368  $\mu\text{l}$  de tampón KPO<sub>4</sub> 100 mM, (pH 7,4); 12,6  $\mu\text{l}$  de HLM (de una solución madre 20 mg/ml); 6  $\mu\text{l}$  de compuesto farmacológico de "solución de trabajo" 100X, y 126  $\mu\text{l}$  de solución de "mezcla maestra" de NRS. En cada punto temporal, se extrajeron 100  $\mu\text{l}$  de reacción y se añadieron a un pocillo de muestra que contenía 100  $\mu\text{l}$  de ACN al 100% enfriado en hielo (más patrones internos), para detener la reacción. La "mezcla maestra" de NRS es una solución de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, NADP<sup>+</sup>, MgCl<sub>2</sub> y glucosa 6-fosfato, preparada según las instrucciones del fabricante (BD Biosciences, Waltham, MA). Cada 6,0 ml de solución madre de la solución de "mezcla maestra" de NRS contienen 3,8 ml de H<sub>2</sub>O, 1,0 ml de solución "A" (n°. Cat. 461220), y 0,2 ml de solución "B" (n°. Cat. 461200). Los microsomas de hígado humano (n°. de lote 0610279, Xenotech Corp.) representaron un acúmulo de 60 donantes.

45 Las muestras se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 minutos a 4 °C para separar los restos y proteína precipitada. Se transfirieron aproximadamente 160  $\mu\text{l}$  de líquido sobrenadante a un nuevo bloque de muestra para análisis. La concentración de fármaco principal que queda en cada pocillo (expresada como porcentaje frente al Tiempo "0", al comienzo de la reacción) se midió por CL/EM, como se detalla a continuación. Las velocidades de aclaramiento intrínseco (CL<sub>int</sub>) se calcularon desde 0 - 60 minuto en base a una cinética de descomposición de primer orden como una función de la concentración de proteína microsomal.

#### **Permeabilidad a través de las Monocapas Epiteliales Intestinales Humanas:**

50 La permeabilidad se midió en las direcciones Apical (pH 6,6) a Basolateral (pH 7,4) y Basolateral (pH 7,4) a Apical (pH 6,6) a través de monocapas epiteliales Caco-2 polarizadas. Se probaron soluciones madre de compuesto (acetonitrilo 10 mM) en el estudio a una concentración final de 10  $\mu\text{M}$ . La concentración de fármaco en el pocillo receptor se midió por CL/EM/EM usando una curva patrón. Se calculó la permeabilidad aparente (Papp) para cada compuesto, y los valores (A-B) se clasificaron como: Malo (Papp: < 1), Bajo (Papp 1-2), Medio (Papp 2-10) o Alto (Papp >10).

55

$$Papp (x 10^{-6} \text{ cm/sec}) = \text{Amount transported} / (\text{Area} * \text{Initial concentration} * \text{Time})$$

$$Papp (\text{cm/s}) = [ V / ( A * C_i ) ] * ( C_f / T )$$

V = volumen de la cámara receptora (ml, o cm<sup>3</sup>)

A = área del inserto de membrana (cm<sup>2</sup>)

5 C<sub>i</sub> = concentración inicial de fármaco (μM)

C<sub>f</sub> = concentración final de fármaco (μM)

T = tiempo del ensayo (segundos)

**Métodos analíticos:**

10 Todas las muestras se analizaron en un sistema MDS/Sciex API4000 Q Trap con ionización por electropulverización (IEP) en el modo SIM positivo o negativo, dependiendo de los compuestos. Las fases móviles fueron isocráticas a 30% de A (ácido fórmico al 0,1 % en agua) y 70% de B (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) con un caudal de 0,4 ml/min. Se usó una columna Fenomenex Luna fenil-Hexyl (60 x 2,0 mm DI, 6μ). El volumen de inyección fue 10 μl. El tiempo de ejecución total por muestra fue de 1,6 a 3,0 minutos. Se usaron tamoxifeno y diclofenaco como patrones internos para el modo positivo y negativo, respectivamente. Se determinó el porcentaje de compuesto farmacológico principal que queda después de cada punto temporal con respecto a la concentración inicial medida al comenzar la reacción (T<sub>0</sub> min).

**Análisis de datos:**

Para la determinación de la semivida, los datos se ajustaron usando *GraphPad Prism, v 4.03* con la ecuación de regresión no lineal "una descomposición en fase exponencial" definida como:

20 **Y=Span\*exp(-K\*X) + Meseta** (se descompone hasta la Meseta con una constante de velocidad de primer orden, K).

"-K" es la pendiente de la curva. La semivida (minutos), T<sub>1/2</sub>, = ln 0,6/ -K y se define por tanto como -0,693/-K, o 0,693/K, a/k/a -0,693/pendiente). El aclaramiento intrínseco (μl/min/mg de proteína) se define como: CL<sub>int</sub> = 0,693 \* (1/ T<sub>1/2</sub>) \* (ml de incubación/mg de proteína) \* 1000; Esta ecuación también puede expresarse como (K\*1000)/conc. microsoma.

25 **Resultados:**

Tabla 3. Estabilidad Metabólica Medida en Microsomas de Hígado Humano:

Compuesto que tiene la fórmula	Semivida (minutos)	CL <sub>int</sub> (μl/min/m g)	Semivida (minutos)	CL <sub>int</sub> (μl/min/mg)
	<b>Fase I solo</b>	<b>Fase I solo</b>	<b>Fase I + II</b>	<b>Fase I + II</b>
<b>I</b>	Estable	<1	348,9	2,0

30 Los resultados han mostrado que la semivida *in vitro* como se determinó a partir de los ensayos microsomales demostró que los compuestos de fórmula S-(I) bajo condiciones metabólicas en fase I y fase I/II. Como se muestra en la Tabla 3, el compuesto no exhibió un valor de aclaramiento intrínseco (CL<sub>int</sub>) mayor de 10 μl/min/mg. Se acepta generalmente que un valor de CL<sub>int</sub> *in vitro* menor de 10 μl/min/mg de proteína representa estabilidad metabólica favorable del compuesto de prueba. El compuesto de fórmula S-(I) exhibió aclaramiento bajo en microsomas de hígado humano. En conclusión, basándose en los datos presentados aquí, el compuesto de fórmula S-(I) exhibió perfiles de actividad metabólica favorables en estudios *in vivo*.

35 Ejemplo 7

**Farmacocinética del Compuesto (I) en Perros**

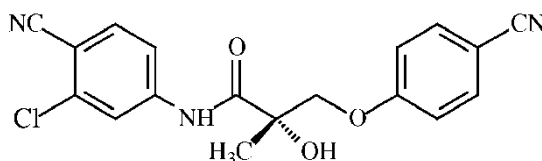
40 Con el fin de determinar la farmacocinética del isómero S del compuesto de fórmula (I), el compuesto se administró a perros Beagle peroralmente, y se determinaron los niveles en plasma circulantes, semivida de eliminación terminal (t<sub>1/2</sub>), aclaramiento corporal total (CL), distribución de volumen terminal (V<sub>z</sub>) y biodisponibilidad absoluta (F%) (Tabla 4). El Compuesto S-(I) se metabolizó de forma rápida y completa.

Tabla 4: **Farmacocinética en Perros**

	<b>Compuesto S-(I)</b>
$t_{1/2}$ (h)	<b>10,4 ± 0,5</b>
CL (ml/min/kg)	<b>1,68 ± 0,13</b>
Vz (ml/kg)	<b>1522 ± 142</b>
F%	<b>96,2%</b>

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la estructura de fórmula S-(I)



S-(I).

- 5 2. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1, y un vehículo, diluyente o sal o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables.
- 10 3. Un compuesto según la reivindicación 1, o una composición según la reivindicación 2, para su uso en contracepción en un sujeto masculino; terapia hormonal; tratamiento de un sujeto que sufre cáncer de próstata; retraso de la progresión del cáncer de próstata; tratamiento de un trastorno relacionado con el hueso, aumento de una masa ósea, promoción de la formación de hueso; tratamiento, reducción de la incidencia de, retraso de la progresión de, reducción de la gravedad de, o alivio de los síntomas asociados con un trastorno de debilitamiento muscular; tratamiento, reducción de la gravedad de, reducción de la incidencia de, retraso del inicio de, o reducción de la patogénesis de diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, enfermedades asociadas con diabetes, afecciones de hígado graso, enfermedad cardiovascular, caquexia; tratamiento de una enfermedad o afección del ojo; reducción de una masa grasa; o aumento de una masa magra.
- 15 4. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el trastorno relacionado con el hueso está seleccionado de osteoporosis, osteopenia, resorción ósea aumentada, fractura ósea, fragilidad ósea, pérdida de densidad mineral del hueso (BMD), o una combinación de los mismos.
- 20 5. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en el que el compuesto aumenta la resistencia de un hueso, estimula o potencia la osteoblastogénesis, o inhibe la proliferación de osteoclastos.
6. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho trastorno de debilitamiento muscular es debido a una patología, dolencia, enfermedad o afección.
- 25 7. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la patología, dolencia, enfermedad o afección es neurológica, infecciosa, crónica o genética.
- 30 8.- Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en el que dicha patología, dolencia, enfermedad o afección es una distrofia muscular, una atrofia muscular, atrofia muscular espinal-bulbar asociada al cromosoma X (SUMA), una caquexia, malnutrición, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, insuficiencia renal terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, infección por VIH, SIDA o cardiomiopatía.
9. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha distrofia muscular es distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker o distrofia miotónica.
- 35 10. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el trastorno de debilitamiento muscular es un trastorno de debilitamiento muscular asociado a la edad; un trastorno de debilitamiento muscular asociado a desacondicionamiento por desuso; o el trastorno de debilitamiento muscular es debido a dolor lumbar crónico; quemaduras; lesión o daño del sistema nervioso central (CGS); lesión o daño nervioso periférico; lesión o daño de la médula espinal; lesión o daño químico; o alcoholismo.
11. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la enfermedad o afección del ojo comprende síndrome de Sjögren o xeroftalmia.
- 40 12.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso como un medicamento.

Figura 1A

## I. Proceso de síntesis para (S)-I:

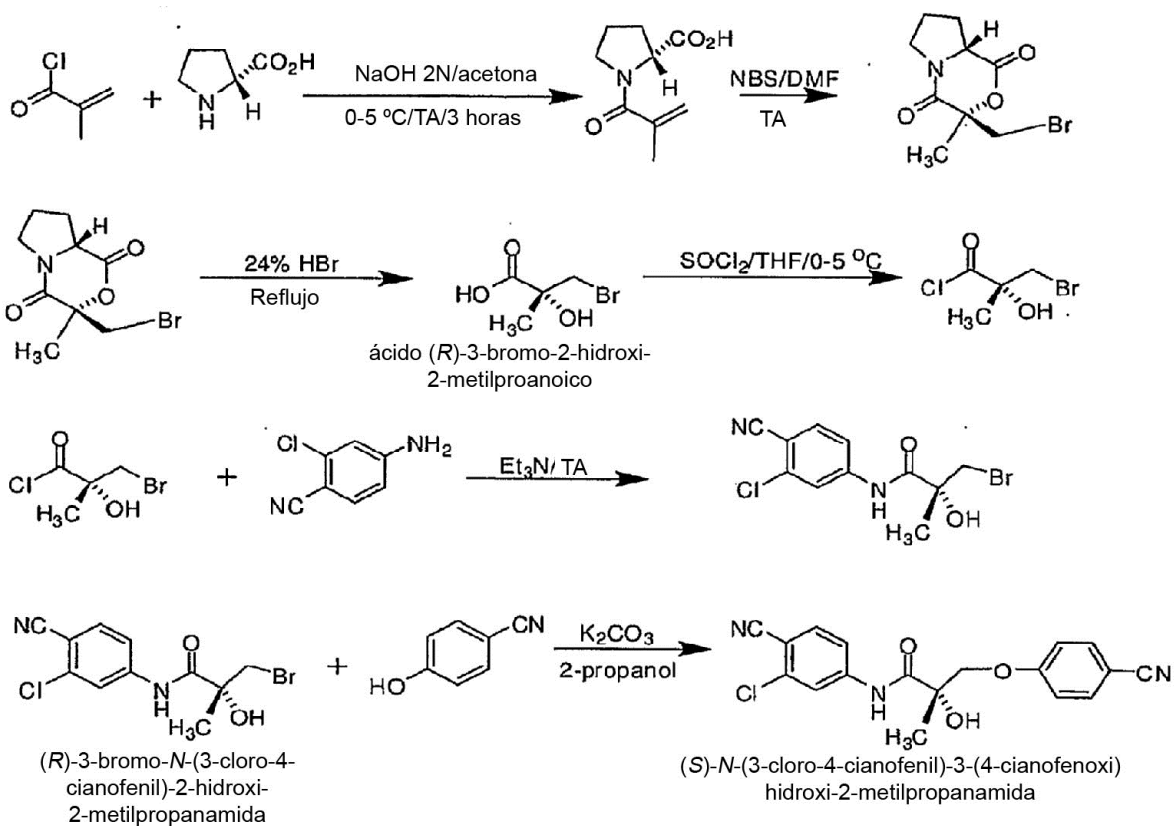


Figura 1B

II. Proceso de síntesis para (R)-I:

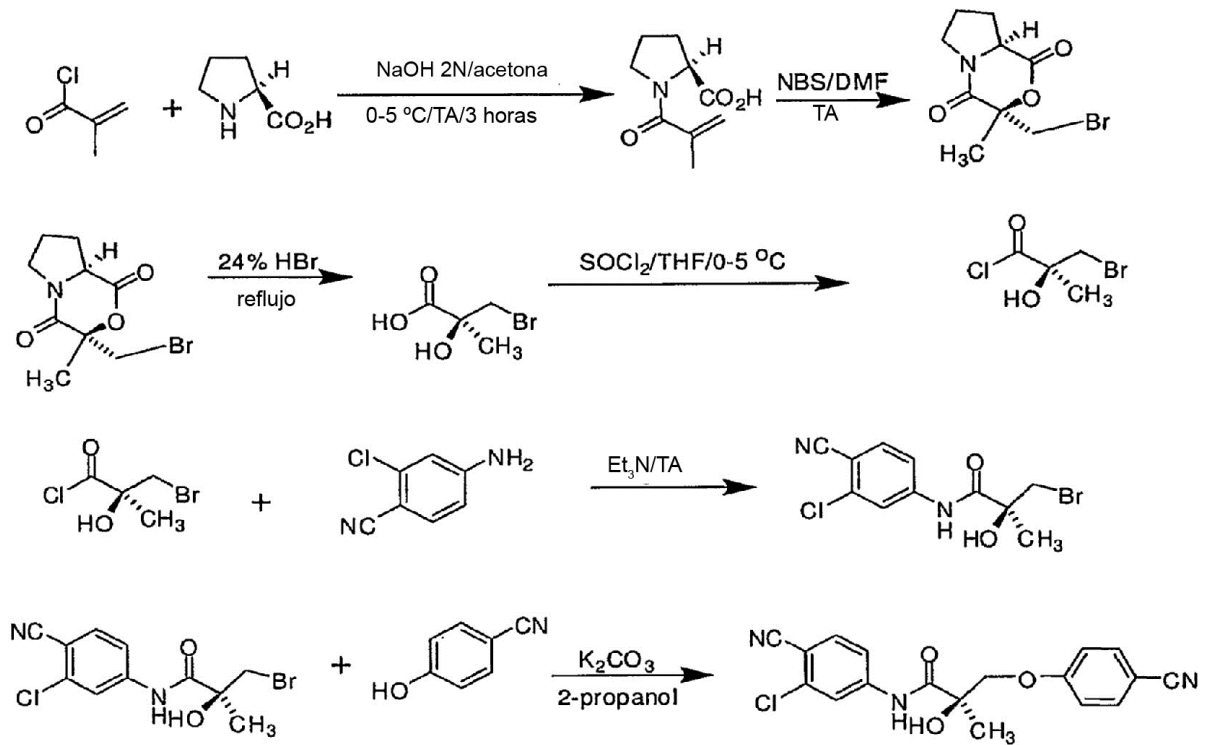


Figura 1C

III. Proceso de síntesis para (S)-I (intermedio oxirano):

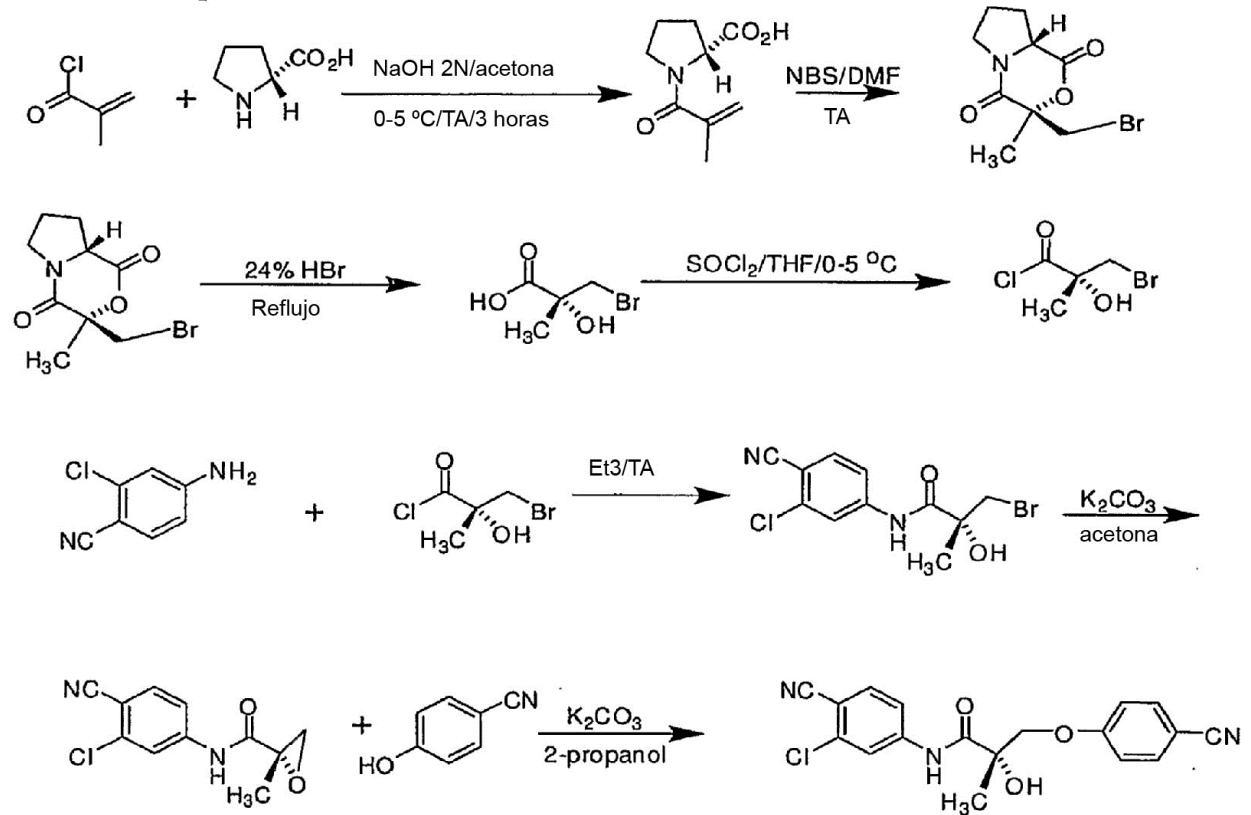


Figura 1D

## IV. Proceso de síntesis para (R)-I (intermedio oxirano):

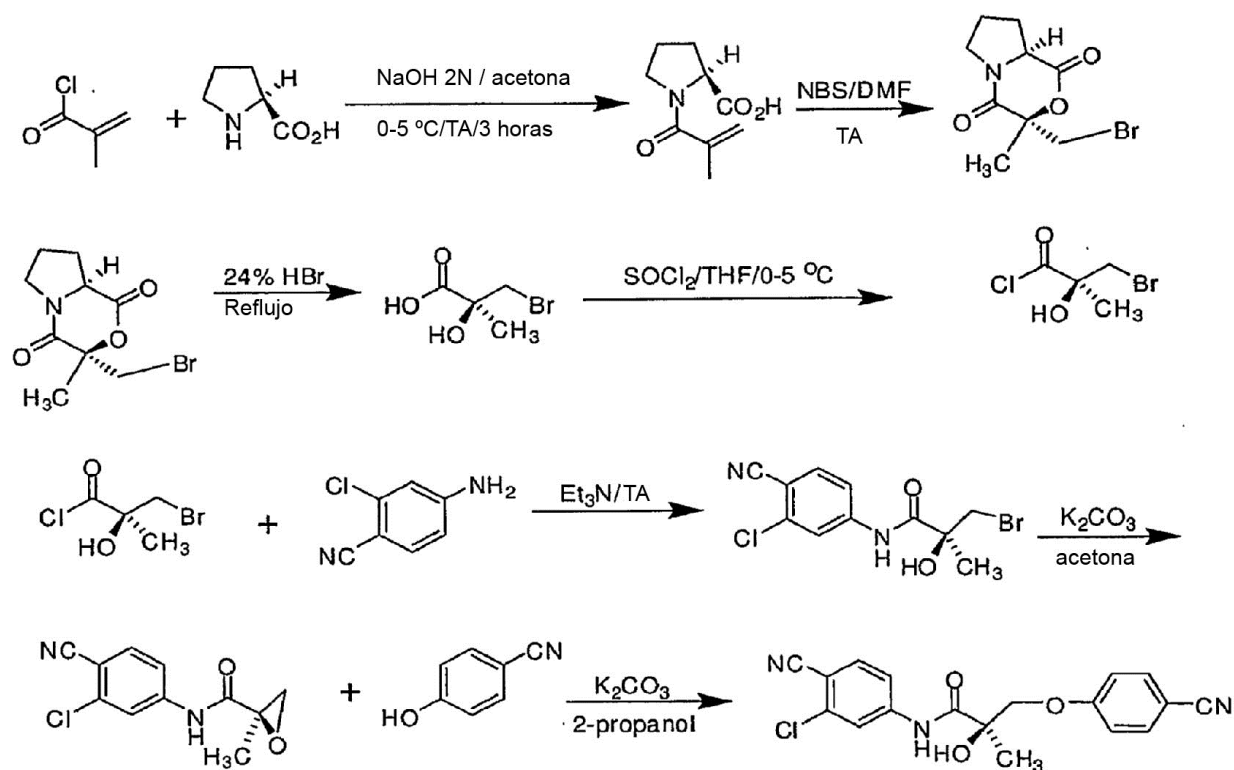




Figura 1E

V. Proceso de síntesis para (S)-I que conlleva la adición de anillo B antes de la adición de anillo A:

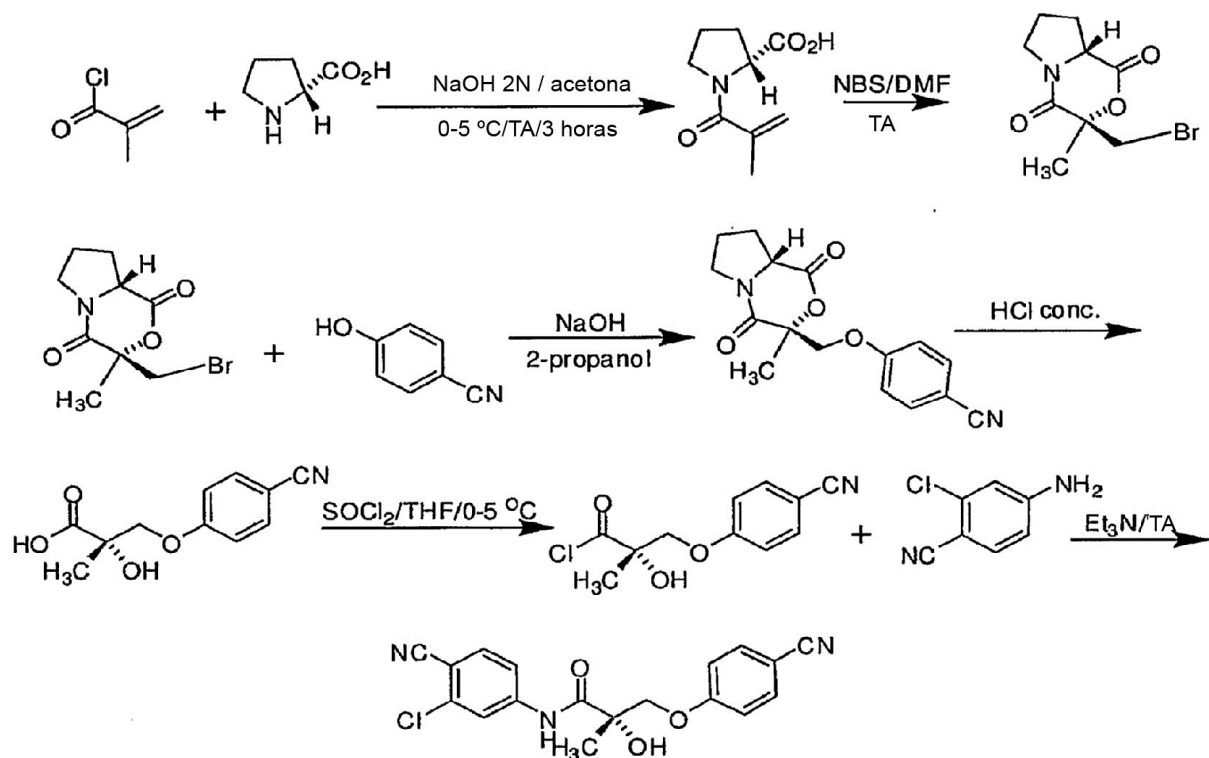


Figura 1F

VI. Proceso de síntesis para (R)-I que conlleva la adición de anillo B antes de la adición de anillo A:

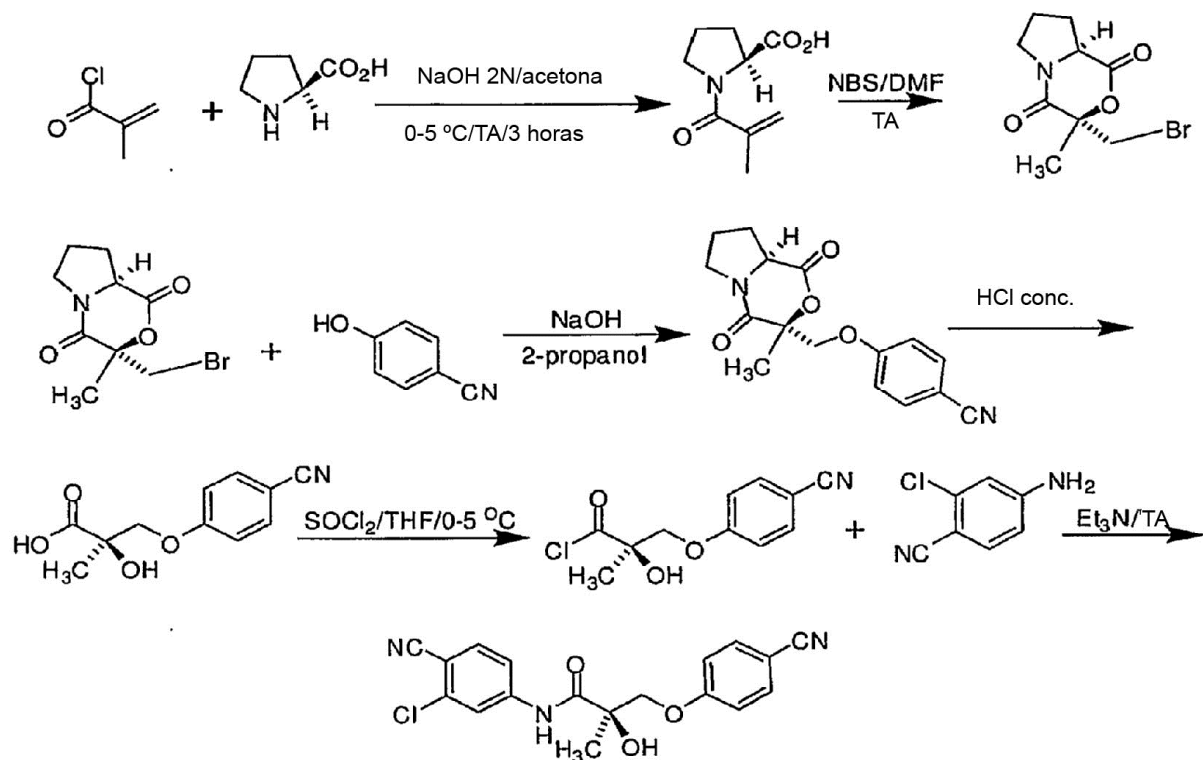


Figura 1G

VII. Proceso de síntesis para (S)-I usando intermedio quiral y que conlleva la adición de anillo B antes de la adición de anillo A:

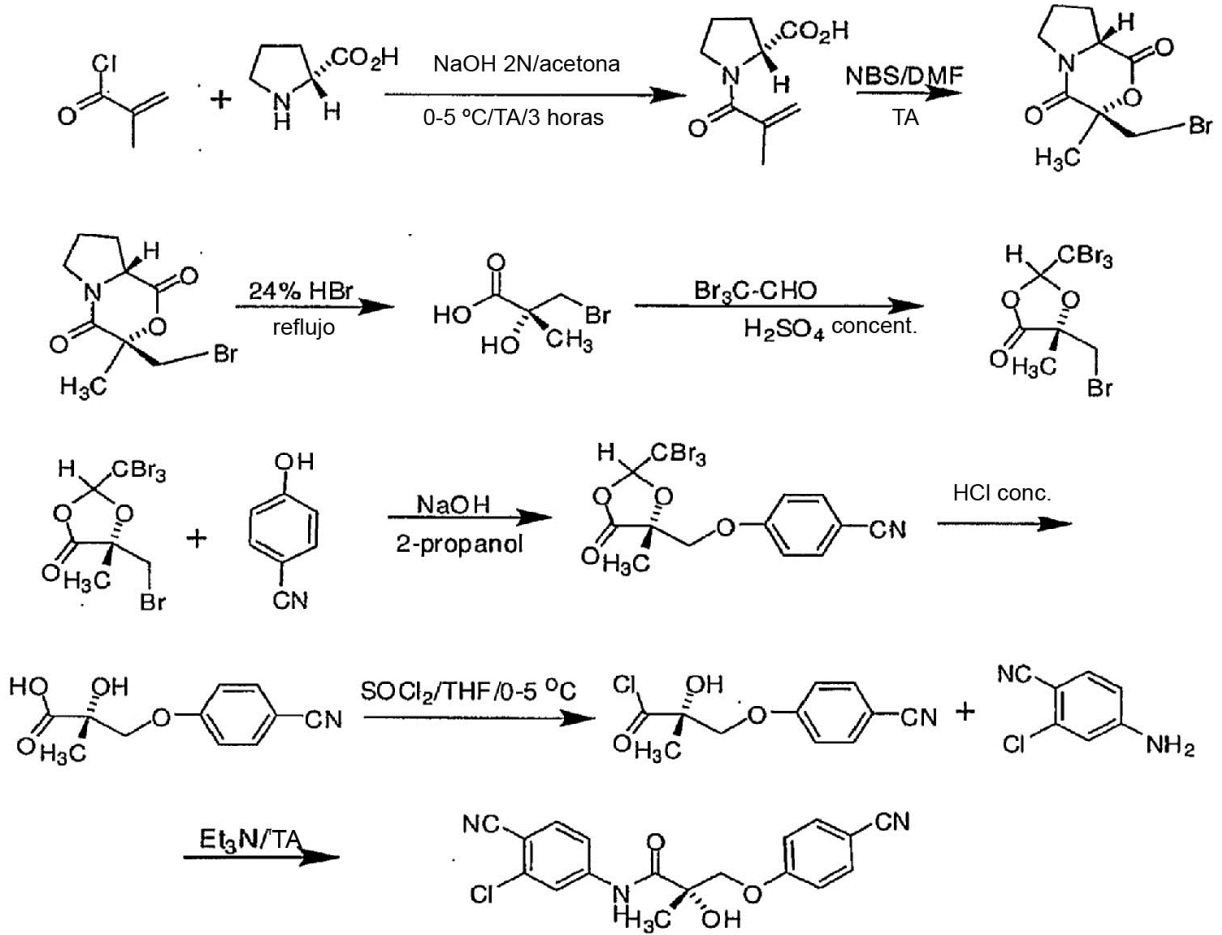


Figura 1H

VIII. Proceso de síntesis para (R)-I usando intermedio quiral y que conlleva la adición de anillo B antes de la adición de anillo A:

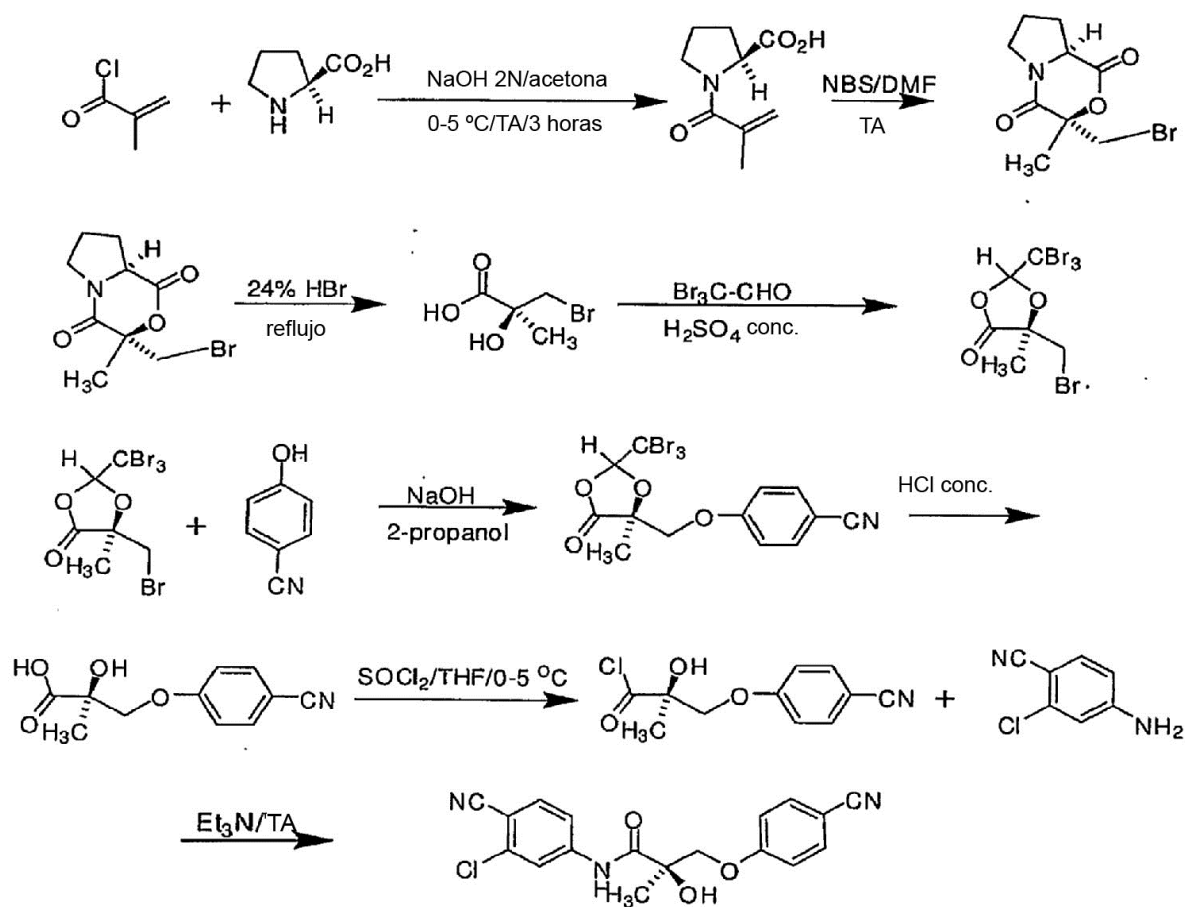


Figura 11

IX. Proceso de síntesis racémico para el compuesto I que implica intermedio de oxazolidinadiona:

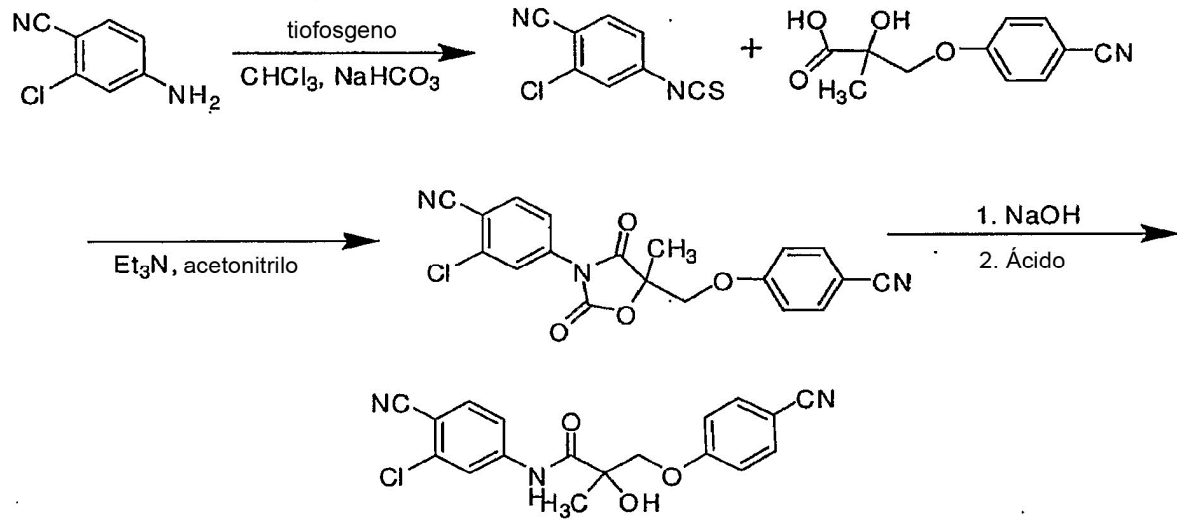


Figura 1J

X. Proceso de síntesis racémico para el compuesto I que implica intermedio de oxirano:

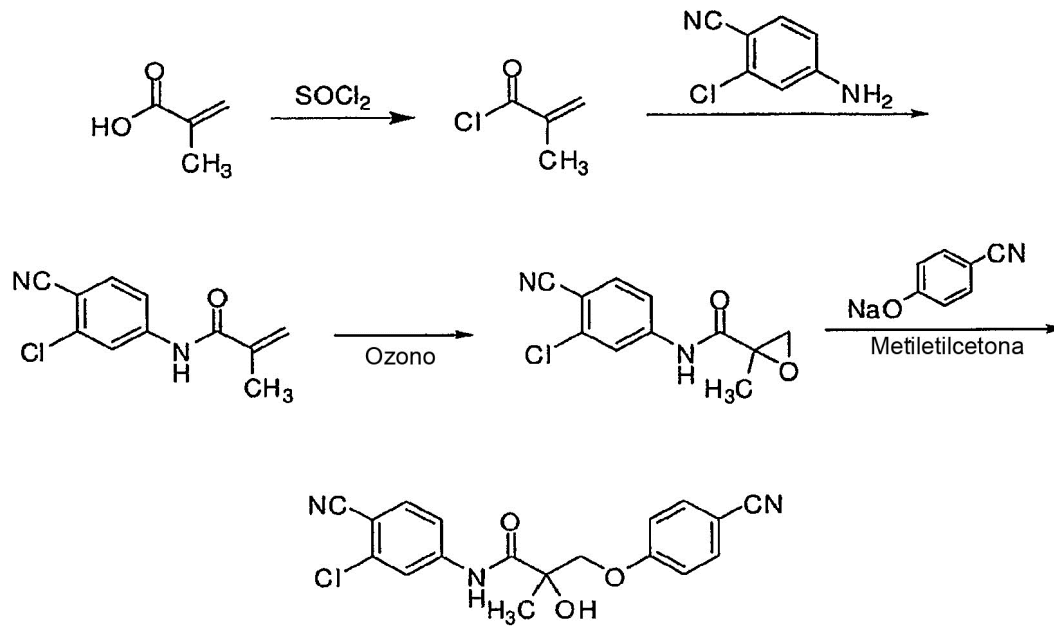


Figura 1K

XI. Proceso de síntesis a gran escala para (S)-I:

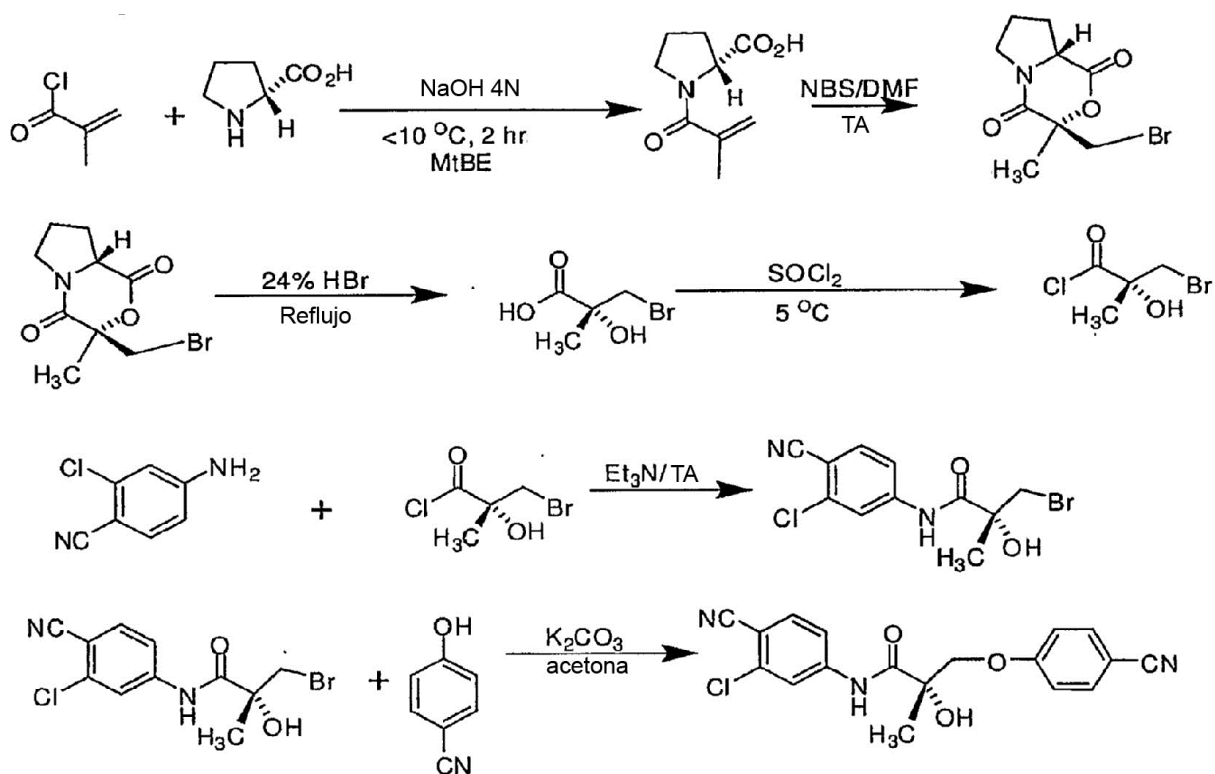
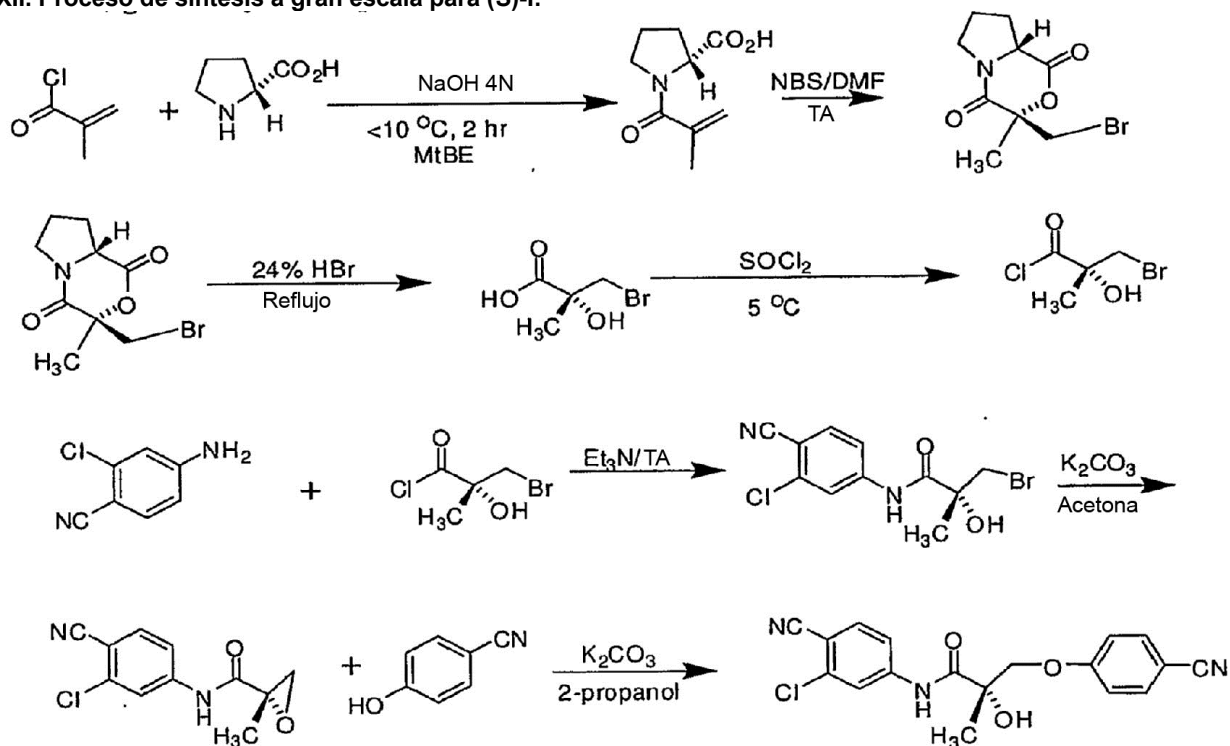


Figura 1L

## XII. Proceso de síntesis a gran escala para (S)-I:





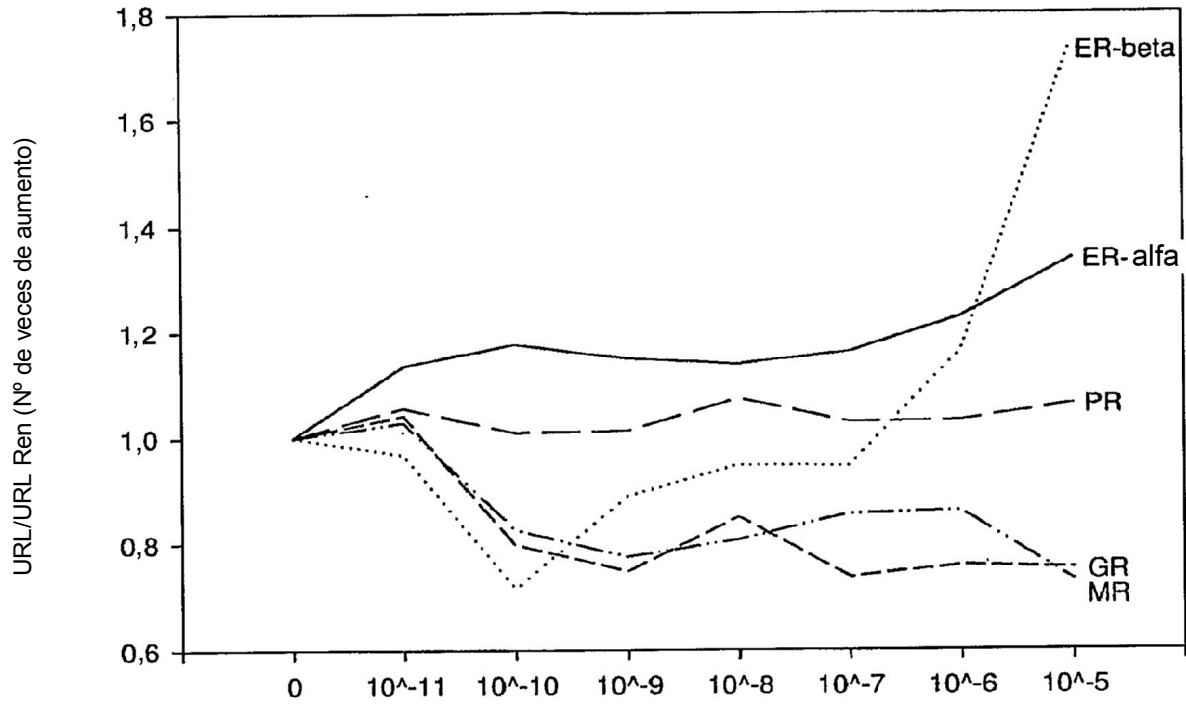


Figura 2

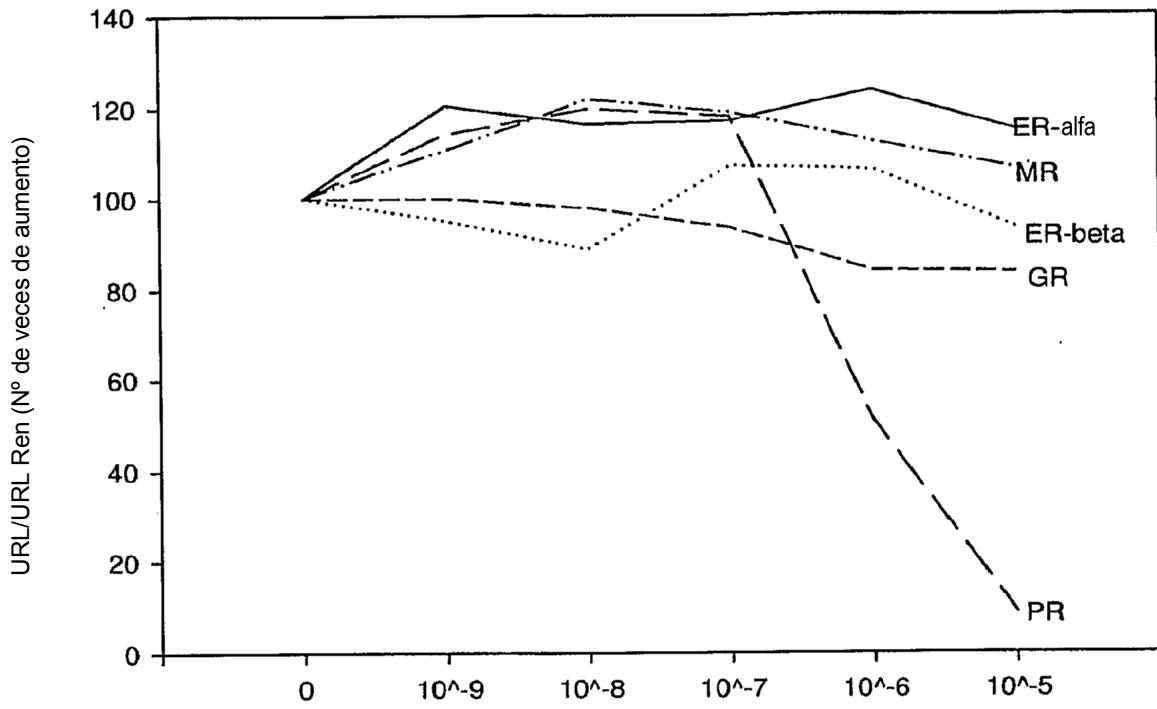


Figura 3

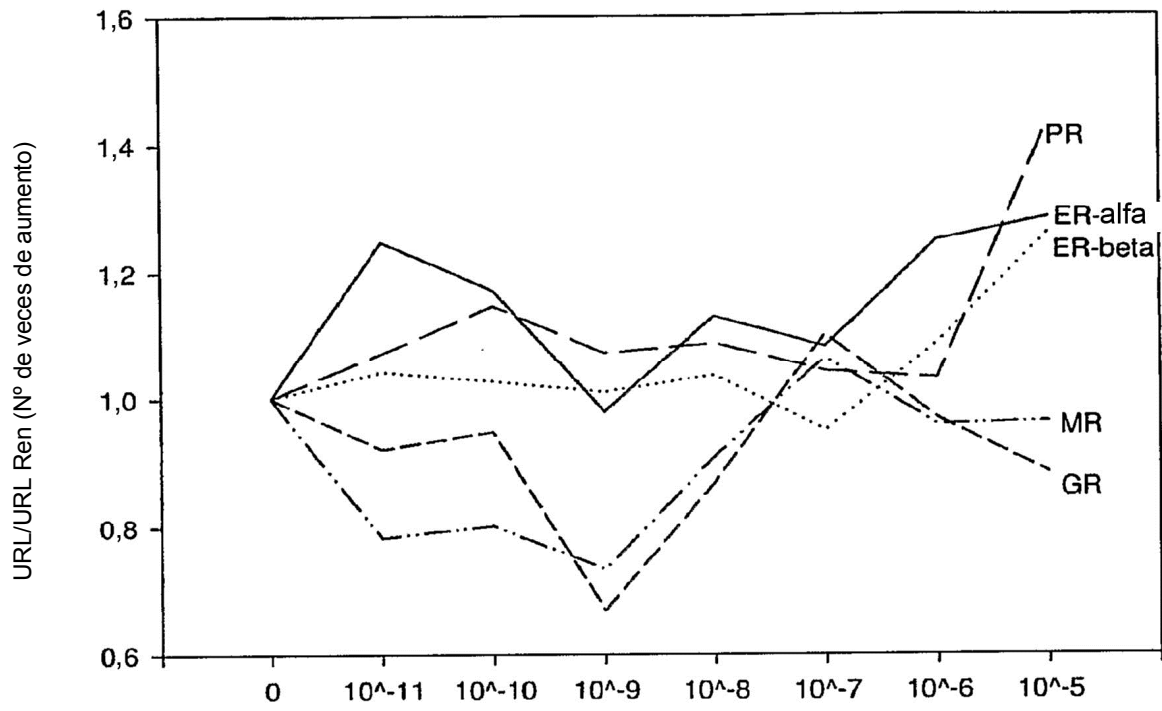


Figura 4

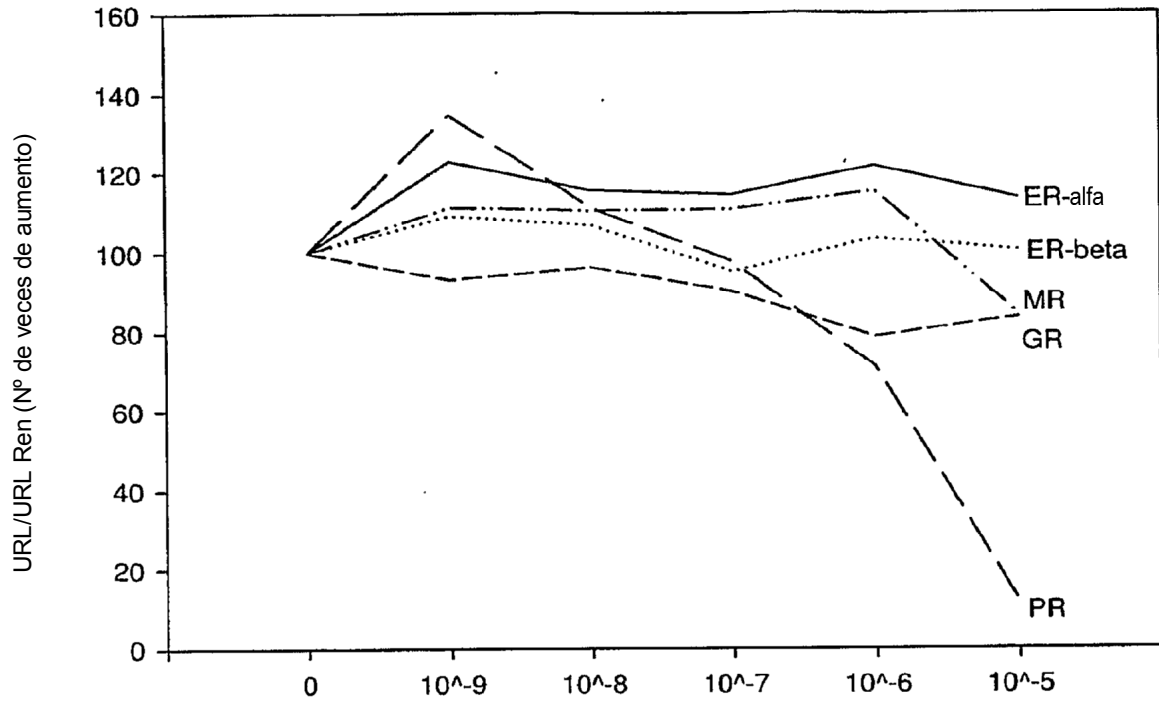


Figura 5

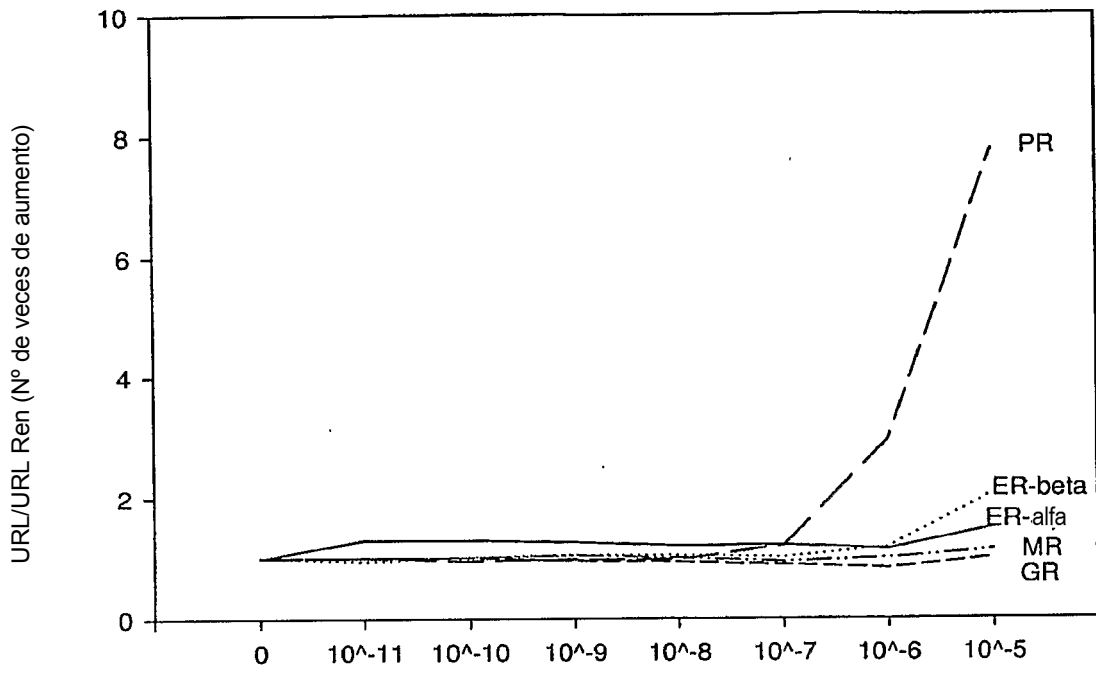


Figura 6

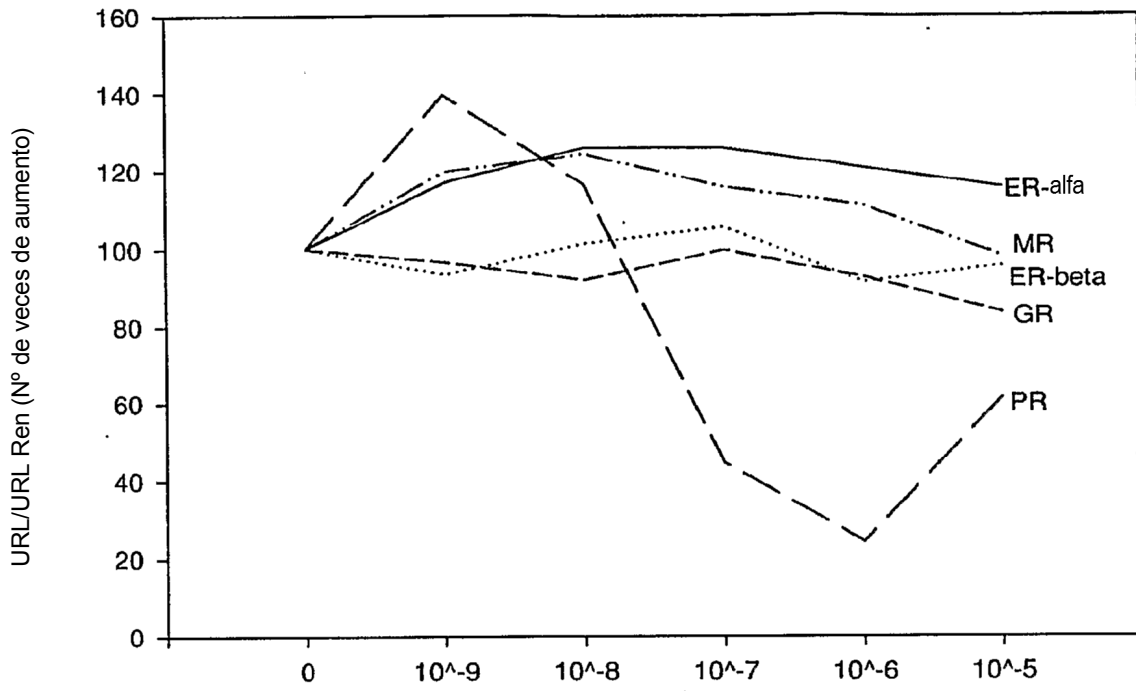


Figura 7

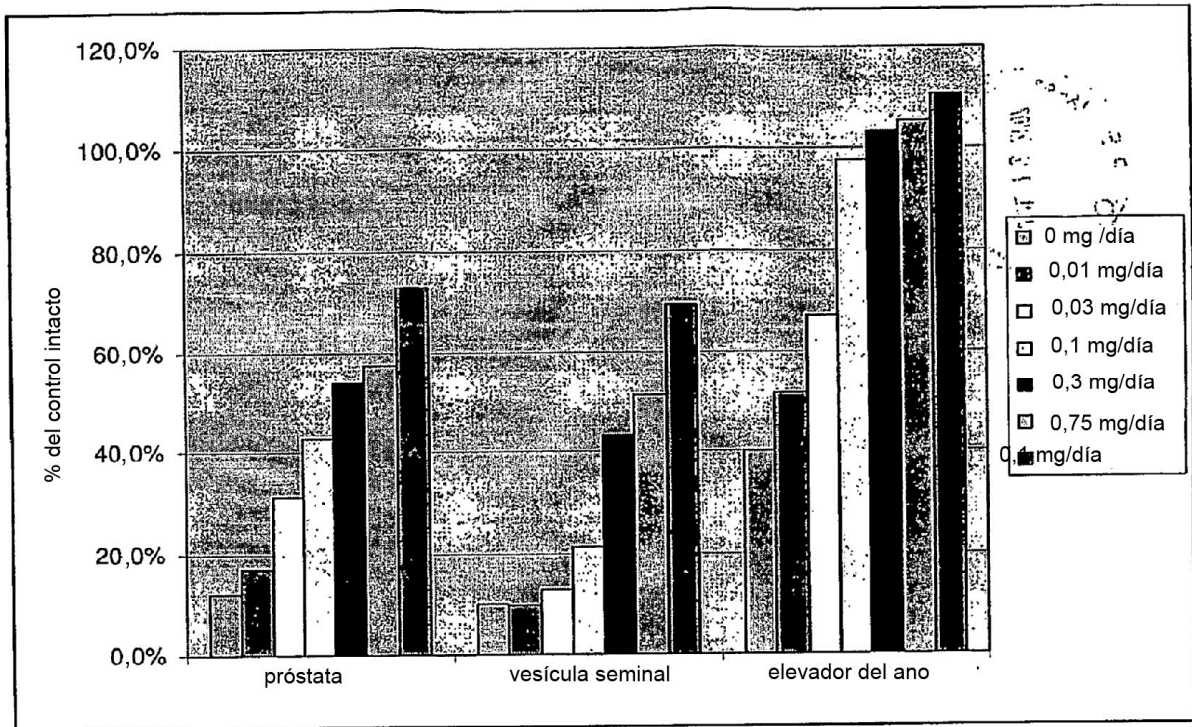


Figura 8