

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 591**

51 Int. Cl.:

A61K 31/17 (2006.01)

A61K 31/663 (2006.01)

C07C 255/60 (2006.01)

C07C 235/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2005 E 10075691 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2289872**

54 Título: **Usos médicos de un modulador selectivo del receptor de andrógenos**

30 Prioridad:

07.06.2004 US 861923

09.06.2004 US 863524

12.10.2004 US 961380

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

03.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DALTON, JAMES T.;
MILLER, DUANE D.;
VEVERKA, KAREN, A. y
KIM, JUHYUN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 640 591 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

Usos médicos de un modulador selectivo del receptor de andrógenos

5 Antecedentes de la invención

El receptor de andrógenos ("AR") es una proteína reguladora de la transcripción activada por ligandos, que media la inducción del desarrollo y las funciones sexuales masculinas, a través de su actividad con los andrógenos endógenos. Los andrógenos se conocen generalmente como las hormonas sexuales masculinas. Las hormonas androgénicas son esteroides, los cuales se producen en el cuerpo por los testículos y la corteza de la glándula adrenal, o pueden sintetizarse en el laboratorio. Los esteroides androgénicos juegan un papel importante en numerosos procesos fisiológicos, que incluyen el desarrollo y el mantenimiento de las características sexuales masculinas tales como masa muscular y ósea, crecimiento prostático, espermatogénesis y el patrón de pelo masculino (Matsumoto, *Endocrinol. Met. Clin. N. Am.* 23:857-75 (1994)). Los andrógenos esteroides endógenos incluyen la testosterona y la dihidrotestosterona ("DHT"). La testosterona es el esteroide principal secretado por los testículos y es el andrógeno circulante principal encontrado en el plasma de los machos. La testosterona es convertida a DHT por la enzima 5 alfa-reductasa en muchos tejidos periféricos. Por lo tanto se considera que la DHT actúa como el mediador intracelular para la mayoría de las acciones de los andrógenos (Zhou, y otros, *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 de acetato (Sundaram y otros, "7 Alpha-Methyl-Nortestosterone (MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception", *Ann. Med.*, 25:199-205 (1993) ("Sundaram"). Dado que el AR está implicado en el desarrollo y la función sexual masculina, el AR es un objetivo probable para llevar a cabo la anticoncepción masculina u otras formas de terapia de reemplazo hormonal.

25 La DMO (densidad mineral ósea) disminuye con la edad tanto en machos como en hembras. La disminución de las cantidades del contenido mineral óseo (CMO) y la DMO se correlacionan con la disminución de la resistencia ósea y predispone a los pacientes a la fractura.

30 La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, que se caracteriza por baja masa ósea y deterioro del tejido óseo, con un consecuente incremento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a la fractura. En los Estados Unidos, la enfermedad afecta a más de 25 millones de personas y provoca más de 1,3 millones de fracturas cada año, que incluye 500 000 fracturas de columna, 250 000 de cadera y 240 000 de muñeca cada año. Las fracturas de cadera son la consecuencia más grave de la osteoporosis, donde el 5 al 20 % de los pacientes mueren en un año, y más del 50 % de los sobrevivientes están incapacitados. Los ancianos están en mayor riesgo de osteoporosis, por lo que se prevé que el problema aumente significativamente con el envejecimiento de la población. Se pronostica que la incidencia mundial de fracturas aumentará tres veces en los próximos 60 años, y un estudio estimó que se producirán 4,5 millones de fracturas de cadera en todo el mundo en 2050.

40 Las mujeres corren mayor riesgo de osteoporosis que los hombres. Las mujeres experimentan una gran aceleración de la pérdida ósea durante los cinco años siguientes a la menopausia. Otros factores que aumentan el riesgo incluyen el tabaquismo, alcoholismo, un estilo de vida sedentario y un bajo consumo de calcio. Sin embargo, la osteoporosis también ocurre con frecuencia en los hombres. Está bien establecido que la densidad mineral ósea de los hombres disminuye con la edad. La disminución de las cantidades del contenido y la densidad mineral ósea se correlaciona con la disminución de la resistencia ósea y predispone a la fractura. Los mecanismos moleculares subyacentes a los efectos pleiotrópicos de las hormonas sexuales en los tejidos no reproductivos sólo comienzan a ser comprendidos, pero es evidente que las concentraciones fisiológicas de los andrógenos y los estrógenos juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis ósea durante todo el ciclo de vida. En consecuencia, cuando existe privación de los andrógenos o los estrógenos, se produce un aumento en la tasa de remodelación ósea que inclina el equilibrio de la resorción y la formación a favor de la resorción que contribuye a la pérdida total de masa ósea. En los hombres, la disminución natural de las hormonas sexuales en la madurez (disminución directa de los andrógenos, así como niveles más bajos de estrógenos derivados de la aromatización periférica de los andrógenos) se asocia con la fragilidad de los huesos. Este efecto se observa, además, en los varones que se han castrado.

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

60 La pérdida de masa muscular que se produce durante el desgaste muscular puede caracterizarse por una degradación de las proteínas musculares por catabolismo. El catabolismo proteico se produce debido a una tasa inusualmente alta de degradación de proteínas, una tasa inusualmente baja de la síntesis de proteínas, o una combinación de ambos. El catabolismo de las proteínas musculares, ya sea producido por un alto grado de

degradación de proteínas o un bajo grado de síntesis de proteínas, conduce a una disminución de la masa muscular y al desgaste muscular.

El desgaste muscular se asocia con patologías, enfermedades, afecciones o trastornos crónicos, neurológicos, genéticos o infecciosos. Estos incluyen distrofias musculares tales como la distrofia muscular de Duchenne y la distrofia miotónica; atrofias musculares tales como la atrofia muscular posterior a la polio (PPMA); caquexias tales como caquexia cardiaca, caquexia por SIDA, caquexia por cáncer, desnutrición, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), cáncer, insuficiencia renal en etapa terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, infección por VIH, SIDA y cardiomiopatía.

Además, otras circunstancias y afecciones se relacionan y pueden provocar desgaste muscular. Estas incluyen dolor de espalda crónico, edad avanzada, lesión del sistema nervioso central (SNC), lesión de nervios periféricos, lesión de la médula espinal, lesión química, daño del sistema nervioso central (SNC), daño de nervios periféricos, daño de la médula espinal, daño químico, quemaduras, atrofia por desuso que ocurre cuando una extremidad está inmovilizada, hospitalización a largo plazo debido a una enfermedad o lesión, y alcoholismo.

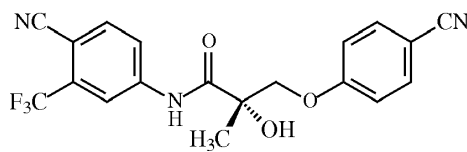
Una vía de señalización intacta del receptor de andrógenos (AR) es crucial para el desarrollo adecuado de los músculos esqueléticos. Además, una vía de señalización intacta del AR aumenta la masa muscular magra, la fuerza muscular y la síntesis de proteínas musculares.

El desgaste muscular, si no se detiene, puede tener consecuencias graves para la salud. Por ejemplo, los cambios que ocurren durante el desgaste muscular pueden conducir a un estado físico debilitado que es perjudicial para la salud del individuo, lo que da lugar a una mayor susceptibilidad al infarto y un mal estado de funcionamiento. Además, el desgaste muscular es un fuerte predictor de morbilidad y mortalidad en pacientes que padecen de caquexia y SIDA.

Se necesitan urgentemente enfoques innovadores tanto en la ciencia básica como en los niveles clínicos para prevenir y tratar la osteoporosis y otros trastornos relacionados con los huesos, así como el desgaste muscular, en particular el desgaste muscular crónico. La presente invención está dirigida a satisfacer esta necesidad.

Sumario de la invención

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



(III)

para usar como un medicamento.

La presente invención proporciona, además, un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) representado por la estructura de fórmula (III) para usar en el tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno óseo. En una modalidad, el trastorno óseo es osteoporosis, osteopenia, resorción ósea incrementada, fractura ósea, fragilidad ósea, pérdida de densidad mineral ósea (DMO), o cualquier combinación de estas.

La presente invención proporciona, además, un compuesto representado por la estructura de fórmula (III) para usar en el tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción de la incidencia de un trastorno de desgaste muscular en un sujeto. En una modalidad, el trastorno de desgaste muscular se asocia con una distrofia muscular, una atrofia muscular, atrofia muscular bulbo-espinal asociada al cromosoma X (SBMA), una caquexia, desnutrición, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), cáncer, insuficiencia renal en etapa terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, infección por VIH, SIDA o una cardiomiopatía. En una modalidad, la distrofia muscular es distrofia muscular de Duchenne. En otra modalidad, la caquexia es caquexia por cáncer.

La presente invención proporciona, además, un compuesto representado por la estructura de fórmula (III) para usar en el tratamiento de hipercolesterolemia.

La presente invención proporciona, además, un compuesto representado por la estructura de fórmula (III) para usar en el tratamiento de la obesidad o la diabetes asociadas con un síndrome metabólico en un sujeto. En una modalidad el sujeto tiene un desequilibrio, trastorno o enfermedad hormonal.

La presente invención proporciona, además, un compuesto representado por la estructura de fórmula (III) para usar en la promoción o aceleración de la recuperación después de un procedimiento quirúrgico.

- 5 La presente invención proporciona, además, un compuesto representado por la estructura de fórmula (III) para usar en la promoción o supresión de la espermatogénesis en un sujeto masculino.

10 La presente invención proporciona, además, un compuesto representado por la estructura de fórmula (III) para usar en el tratamiento, en un sujeto masculino, de una afección relacionada con hormonas, seleccionada de disfunción sexual, disminución de la libido sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones cognitivas y del estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, hiperplasia prostática benigna, y/o cáncer de próstata.

15 La presente invención proporciona, además, un compuesto representado por la estructura de fórmula (III) para usar en el tratamiento, en un sujeto femenino, de una afección relacionada con hormonas, seleccionada de disfunción sexual, disminución de la libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones cognitivas y del estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de ovario.

20 El compuesto para usar en esta invención puede ser un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido o hidrato del compuesto representado por la estructura de fórmula (III), o cualquier combinación de estos.

Breve descripción de los dibujos

25 Figura 1: Efecto de los SARM, DHT y PTH sobre la diferenciación de células de la médula ósea de rata hacia un linaje de osteoblastos.

Figura 2: Efecto de los SARM, DHT y PTH sobre osteoclastos multinucleados positivos para TRAP.

Figura 3: Carga máxima femoral determinada mediante la flexión de 3 puntos del fémur.

Figura 4: Densidad mineral ósea trabecular determinada mediante análisis por pQCT del fémur distal.

30 Figura 5: Farmacología del compuesto III en ratas intactas.

Figura 6: Pesos de los órganos de ratas castradas, tratadas con el Compuesto III, presentados como un porcentaje del control intacto. * Valor de $p < 0,05$ frente a controles intactos.

35 Figura 7: Curvas de dosis-respuesta en el mantenimiento del peso de órganos para el compuesto III en ratas castradas. Los valores de $E_{máx}$ y ED_{50} para el músculo elevador del ano (triángulos rellenos), próstata (círculos vacíos), y vesículas seminales (cuadrados rellenos) se obtuvieron mediante análisis de regresión no lineal con el uso del modelo de $E_{máx}$ sigmoide en WinNonlin®.

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

40 Figura 9: Curvas de dosis-respuesta del recrecimiento del peso de órganos para el compuesto III en ratas castradas. Los valores de $E_{máx}$ y ED_{50} para el músculo elevador del ano (triángulos rellenos), próstata (círculos vacíos), y vesículas seminales (cuadrados rellenos) se obtuvieron mediante análisis de regresión no lineal con el uso del modelo de $E_{máx}$ sigmoide en WinNonlin®.

Figura 10: Perfil temporal de la concentración plasmática para el compuesto III en voluntarios humanos saludables con una dosis oral en PEG300.

45 Figura 11: Perfiles temporales de la concentración plasmática de una solución del compuesto III frente a formas de dosificación orales sólidas.

Figura 12: Perfiles temporales de la concentración plasmática de diversas formas de dosificación del compuesto III a 30 mg.

Figura 13: Dosis frente al AUC_{0-inf} para soluciones orales (G100401)

50 Figura 14: Dosis frente a $C_{máx}$ para soluciones orales.

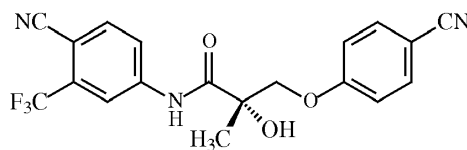
Figura 15: Reducción del colesterol por el compuesto III en ratas.

Descripción detallada de la presente invención

55 En la siguiente descripción detallada se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar una mejor comprensión de la invención. Sin embargo, los expertos en la técnica entenderán que la presente invención puede practicarse sin estos detalles específicos. En otros casos los métodos, procedimientos y componentes bien conocidos no se describen en detalle para no oscurecer la presente invención.

60 En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógeno (SARM) representado por la estructura de la Fórmula (III):

65



(III)

5

10 para usar como un medicamento.

La presente invención proporciona, además, un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) representado por la estructura de fórmula (III) para usar en el tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno óseo. En una modalidad, el trastorno óseo es osteoporosis, osteopenia, resorción ósea incrementada, fractura ósea, fragilidad ósea, pérdida de densidad mineral ósea (DMO), o cualquier combinación de estas.

15

La presente invención proporciona, además, un compuesto representado por la estructura de fórmula (III) para usar en el tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción de la incidencia de un trastorno de desgaste muscular en un sujeto. En una modalidad, el trastorno de desgaste muscular se asocia con una distrofia muscular, una atrofia muscular, atrofia muscular bulbo-espinal asociada al cromosoma X (SBMA), una caquexia, desnutrición, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), cáncer, insuficiencia renal en etapa terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, infección por VIH, SIDA o una cardiomiopatía. En una modalidad, la distrofia muscular es distrofia muscular de Duchenne. En otra modalidad, la caquexia es caquexia por cáncer.

20

La presente invención proporciona, además, un compuesto representado por la estructura de fórmula (III) para usar en el tratamiento de hipercolesterolemia.

25

La presente invención proporciona, además, un compuesto representado por la estructura de fórmula (III) para usar en el tratamiento de la obesidad o la diabetes asociadas con un síndrome metabólico en un sujeto. En una modalidad el sujeto tiene un desequilibrio, trastorno o enfermedad hormonal.

30

La presente invención proporciona, además, un compuesto representado por la estructura de fórmula (III) para usar en la promoción o aceleración de la recuperación después de un procedimiento quirúrgico.

35

La presente invención proporciona, además, un compuesto representado por la estructura de fórmula (III) para usar en la promoción o supresión de la espermatogénesis en un sujeto masculino.

40

La presente invención proporciona, además, un compuesto representado por la estructura de fórmula (III) para usar en el tratamiento, en un sujeto masculino, de una afección relacionada con hormonas, seleccionada de disfunción sexual, disminución de la libido sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones cognitivas y del estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, hiperplasia prostática benigna, y/o cáncer de próstata.

45

La presente invención proporciona, además, un compuesto representado por la estructura de fórmula (III) para usar en el tratamiento, en un sujeto femenino, de una afección relacionada con hormonas, seleccionada de disfunción sexual, disminución de la libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones cognitivas y del estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de ovario.

50

El compuesto para usar en esta invención puede ser un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido o hidrato del compuesto representado por la estructura de fórmula (III), o cualquier combinación de estos.

55

En una modalidad, el compuesto SARM representado por una estructura de fórmula (III) para usar en la presente invención es un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o *N*-óxido, o cualquier combinación de estos. En otra modalidad, esta invención utiliza un isómero óptico del compuesto SARM de fórmula (III). En otra modalidad, esta invención utiliza una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto SARM de fórmula (III). En otra modalidad, esta invención utiliza un hidrato del compuesto SARM de fórmula (III). En otra modalidad, esta invención utiliza un *N*-óxido del compuesto SARM de fórmula (III). En otra modalidad, esta invención utiliza composiciones que comprenden un compuesto SARM de fórmula (III), como se describe en la presente, o, en otra modalidad, una combinación de un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o *N*-óxido del compuesto SARM.

60

En una modalidad, la invención utiliza isómeros ópticos del compuesto SARM de fórmula (III). Los expertos en la materia apreciarán que el SARM de la presente invención contiene un centro quiral. En consecuencia, el compuesto SARM utilizado en la presente invención puede existir, y aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Debe entenderse que la presente invención abarca el uso de cualquier forma racémica, ópticamente activa,

65

estereoisomérica, o mezclas de estas, dicha forma posee propiedades útiles en el tratamiento de afecciones relacionadas con andrógenos, descritas en la presente. En una modalidad, el SARM es el isómero (R) puro. En otra modalidad, el SARM es el isómero (S) puro. En otra modalidad, el SARM es una mezcla de los isómeros (R) y (S). En otra modalidad, el SARM es una mezcla racémica que comprende una cantidad igual de los isómeros (R) y (S).
 5 En la materia se conoce bien cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica por técnicas de re-cristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quirál, o mediante separación cromatográfica con el uso de una fase estacionaria quirál).

La invención incluye el uso de "sales farmacéuticamente aceptables" del SARM de esta invención, las cuales pueden producirse, en una modalidad, con el uso de un SARM sustituido en un grupo amino y ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, ácido cítrico y ácido clorhídrico. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse, a partir de los compuestos fenólicos, en otras modalidades, mediante tratamiento con bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxido de sodio. En otra modalidad, los ésteres de los compuestos fenólicos pueden prepararse con ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, ésteres de ácido acético y ácido benzoico.

15 La invención incluye, además, el uso de *N*-óxidos de los sustituyentes amino del SARM descrito en la presente.

En otra modalidad, esta invención incluye, además, el uso de hidratos del compuesto SARM de fórmula (III) s. En una modalidad, "hidrato" incluye hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato.

20 Moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM)

Los moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) son una clase de agentes dirigidos al receptor de andrógenos (ARTA), que demuestran actividad androgénica y anabólica de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógenos. Estos agentes novedosos son útiles en organismos masculinos para el tratamiento de una variedad de condiciones relacionadas a hormonas, tales como disfunción sexual, disminución de la libido sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones cognitivas y del humor, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, hiperplasia prostática benigna, y/o cáncer de próstata. Además, los SARM son útiles para la terapia oral de reemplazo de testosterona, y la visualización del cáncer de próstata. Además, los SARM son útiles para el tratamiento de una variedad de afecciones relacionadas con hormonas en las hembras, tales como, disfunción sexual, disminución de la libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones cognitivas y del estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de ovario.

35 Como se contempla en la presente descripción, esta invención proporciona el uso de compuestos moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM). Estos compuestos, que son útiles para prevenir y tratar los trastornos de desgaste muscular y los trastornos óseos se clasifican como agonistas del receptor de andrógenos (agonistas de AR), agonistas parciales o antagonistas del receptor de andrógenos (antagonistas de AR).

40 Un agonista del receptor es una sustancia que se une a los receptores y los activa. Un agonista parcial del receptor es una sustancia que se une a los receptores y los activa parcialmente. Un antagonista del receptor es una sustancia que se une a los receptores y los inactiva. Como se demuestra en la presente descripción, los compuestos SARM pueden tener un efecto selectivo de un tejido, en donde, por ejemplo, un solo agente es un agonista, agonista parcial y/o antagonista, en dependencia del tejido en que se expresa el receptor. Por ejemplo, los compuestos SARM pueden estimular el tejido muscular y simultáneamente inhibir el tejido prostático. Los SARM que son útiles para tratar y prevenir trastornos de desgaste muscular son agonistas de AR, y por lo tanto, son útiles para unirse y activar el AR. Los SARM que son antagonistas de AR son útiles para unirse e inactivar el AR. Un experto en la materia conoce bien los ensayos para determinar si un compuesto SARM es un agonista o antagonista de AR. Por ejemplo, la actividad agonista de AR puede determinarse mediante el control de la capacidad de los compuestos SARM para mantener y/o estimular el crecimiento del tejido que contiene el AR tales como la próstata y las vesículas seminales, según se mide por el peso. La actividad antagónica de AR puede determinarse mediante el control de la capacidad de los compuestos SARM para inhibir el crecimiento de un tejido que contiene el AR.

55 Los compuestos SARM pueden clasificarse como agonistas/antagonistas parciales de AR. Los SARM son agonistas de AR en algunos tejidos, donde provocan aumento de la transcripción de genes sensibles a AR (por ejemplo efecto anabólico en el músculo). En otros tejidos, estos compuestos sirven como inhibidores competitivos de la testosterona/DHT en el AR para prevenir los efectos agonistas de los andrógenos naturales. El término SARM o modulador selectivo del receptor de andrógenos se refiere a un compuesto que modula la actividad del receptor de andrógenos.

60 En una modalidad, el SARM tendrá actividad antagonista en una gónada de un sujeto, y actividad agonista periféricamente, tal como, por ejemplo, en el músculo. Dicha actividad se demostró en la presente descripción, en términos de efectos en el tejido prostático frente al del tejido del *músculo elevador del ano*, como se ejemplifica en las Figuras 3, 4 o 5.

65 En una modalidad, los compuestos SARM se unen reversiblemente al receptor de andrógenos. En otra modalidad,

5 los compuestos SARM se unen irreversiblemente al receptor de andrógenos. Los compuestos SARM pueden contener un grupo funcional (marcaje de afinidad) que permite la alquilación del receptor de andrógenos (es decir, formación de enlaces covalentes). Por lo tanto, en este caso, los compuestos se unen irreversiblemente al receptor y, en consecuencia, no pueden ser desplazados por un esteroide, tales como los ligandos endógenos DHT y testosterona.

10 La modulación del receptor de andrógenos se refiere a la capacidad del compuesto para estimular o potenciar la señalización a través del receptor, y cualquiera o todos, los efectos subsiguientes a la transducción de la señal del receptor.

15 La modulación del receptor de andrógenos puede referirse, además, a la capacidad del compuesto para disminuir o anular la señalización a través del receptor, y cualquier o todos, los efectos subsiguientes a la transducción de la señal del receptor.

20 En otra modalidad, un SARM de esta invención puede interactuar con un homólogo de un receptor de andrógenos. En una modalidad, el término "homólogo de un receptor de andrógenos" se refiere a receptores relacionados estructuralmente o, en otra modalidad, relacionados funcionalmente, cuya regulación se desea. En una modalidad, los SARM de esta invención pueden interactuar con receptores de estrógeno, o, en otra modalidad, otras moléculas de la superficie celular que están involucradas en las vías anabólicas, o en otra modalidad, las vías esteroideogénicas, o en otra modalidad, las vías metabólicas.

En una modalidad, esta invención proporciona el uso de una composición que comprende el SARM de esta invención.

25 En una modalidad la composición es una composición farmacéutica, que, en otra modalidad es un gránulo, una tableta, una cápsula, cápsula micronizada y no micronizada, una solución, una suspensión, una emulsión, un elixir, un gel, una crema, un supositorio o una formulación parenteral.

30 En una modalidad, las cápsulas micronizadas comprenden partículas que contienen el SARM de esta invención, en donde el término "micronizado" se usa en la presente descripción para referirse a partículas que tienen un tamaño de partícula menor que 100 micras, o en otra modalidad, menor que 50 micras, o en otra modalidad, menor que 35 micras, o en otra modalidad, menor que 15 micras, o en otra modalidad, menor que 10 micras, o en otra modalidad, menor que 5 micras.

35 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse de cualquier manera efectiva y conveniente que incluye, por ejemplo, administración por vía intravascular (i.v.), intramuscular (i.m.), intranasal (i.n.), subcutánea (s.c.), sublingual, oral, rectal, intravaginal, o por cualquier medio en que el virus recombinante/composición puedan suministrarse al tejido (por ejemplo, una aguja o un catéter). Alternativamente, puede desearse la administración tópica para la aplicación a células de la mucosa, para aplicación cutánea u ocular. Otro método de administración es a través de la aspiración o por una formulación de aerosol.

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

45 En una modalidad, las composiciones para la administración pueden ser soluciones estériles, o en otras modalidades, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas. En una modalidad, las composiciones pueden comprender propilenglicol, polietilenglicol, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo oleato de etilo, o ciclodextrinas. En otra modalidad, las composiciones pueden comprender también agentes humectantes, emulsionantes y/o dispersantes. En otra modalidad, las composiciones pueden comprender también agua estéril o cualquier otro medio inyectable estéril.

50 En una modalidad, las composiciones de esta invención incluyen el SARM de esta invención, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

55 En una modalidad, "composición farmacéutica" puede referirse a una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención junto con excipientes adecuados y/o vehículos útiles en los usos médicos de esta invención. En una modalidad, las composiciones comprenderán una cantidad terapéuticamente eficaz del SARM de esta invención. En una modalidad, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" puede referirse a la cantidad que proporciona un efecto terapéutico para una afección dada y al régimen de administración. En una modalidad, tales composiciones pueden administrarse mediante cualquier vía conocida en la materia.

60 En una modalidad, las composiciones para usar en la presente invención se formulan como formas de dosificación oral o parenteral, tales como tabletas no recubiertas, tabletas recubiertas, píldoras, cápsulas, polvos, granulados, dispersiones o suspensiones. En otra modalidad, las composiciones para usar en la presente invención se formulan para la administración intravenosa. En otra modalidad, los compuestos para usar en la presente invención se

formulan en forma de aceite, crema o gel para la administración transdérmica. En otra modalidad, los compuestos para usar en la presente invención se formulan como un aerosol o atomizador para la aplicación nasal. En otra modalidad, las composiciones para usar en la presente invención se formulan en una forma de dosificación líquida. Los ejemplos de formas de dosificación líquidas adecuadas incluyen soluciones o suspensiones en agua, grasas y aceites farmacéuticamente aceptables, alcoholes u otros disolventes orgánicos, que incluyen ésteres, emulsiones, jarabes o elixires, soluciones y/o suspensiones.

Los excipientes y vehículos adecuados pueden ser, de acuerdo a las modalidades de la invención, un sólido o líquido y el tipo se escoge generalmente en base al tipo de administración que se va a utilizar. Los liposomas también pueden emplearse en la distribución de la composición. Los ejemplos de portadores sólidos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, gelatina y agar. Las formas de dosis orales pueden contener aglutinantes adecuados, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo, agentes fundentes. Las formas de dosificación líquidas pueden contener, por ejemplo, disolventes adecuados, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, espesantes, y agentes de fusión. Las formas parenterales e intravenosas deben incluir además minerales y otros materiales para hacerlos compatibles con el tipo de sistema de inyección o de distribución elegido. Por supuesto, pueden usarse también otros excipientes.

El SARM de esta invención puede administrarse en diversas dosificaciones. En una modalidad, el SARM se administra en una dosificación de 0,1 - 200 mg por día. En una modalidad, el SARM se administra a una dosis de 0,1 - 10 mg, o en otra modalidad, 0,1 - 25 mg, o en otra modalidad, 0,1- 50 mg, o en otra modalidad, 0,3 - 15 mg, o en otra modalidad, 0,3 - 30 mg, o en otra modalidad, 0,5 - 25 mg, o en otra modalidad, 0,5 - 50 mg, o en otra modalidad, 0,75 - 15 mg, o en otra modalidad, 0,75 - 60 mg, o en otra modalidad, 1 - 5 mg, o en otra modalidad, 1 - 20 mg, o en otra modalidad, 3 - 15 mg, o en otra modalidad, 30 - 50 mg, o en otra modalidad, 30 - 75 mg, o en otra modalidad, 100 - 2000 mg.

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

En una modalidad, los compuestos y las composiciones de esta invención pueden usarse para cualquiera de los usos médicos de esta invención, como se describe en la presente. En una modalidad, el uso del SARM o una composición que comprende los mismos, tendrá utilidad para inhibir, suprimir, aumentar o estimular una respuesta deseada en un sujeto, como entenderá un experto en la materia. En otra modalidad, las composiciones pueden comprender además ingredientes adicionales, cuya actividad sea útil para una aplicación particular para la cual el compuesto SARM se administra.

En una modalidad, esta invención proporciona el compuesto SARM de fórmula (III), o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos, para usar en el tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno óseo.

En una modalidad, el trastorno óseo es un trastorno genético, o en otra modalidad, se induce como resultado de un régimen de tratamiento para una enfermedad dada. Por ejemplo, y en una modalidad, el SARM de esta invención es útil para tratar un trastorno óseo que surge como resultado de una terapia de privación de andrógenos, administrada en respuesta a una carcinogénesis de próstata en un sujeto.

Como se describe en la presente, el compuesto SARM de fórmula (III) puede usarse para prevenir un trastorno óseo en un sujeto, para suprimir un trastorno óseo en un sujeto, o para inhibir un trastorno óseo en un sujeto. El compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos.

En una modalidad, el trastorno óseo es osteoporosis. En otra modalidad, el trastorno óseo es osteopenia. En otra modalidad, el trastorno óseo es resorción ósea incrementada. En otra modalidad, el trastorno óseo es fractura ósea. En otra modalidad, el trastorno óseo es fragilidad ósea. En otra modalidad, el trastorno óseo es una pérdida de la DMO. En otra modalidad, el trastorno óseo es cualquier combinación de osteoporosis, osteopenia, resorción ósea incrementada, fractura ósea, fragilidad ósea y pérdida de DMO.

"Osteoporosis" se refiere, en una modalidad, a un adelgazamiento de los huesos con reducción en la masa ósea debido a la reducción de calcio y proteína ósea. En otra modalidad, osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, que se caracteriza por baja masa ósea y deterioro del tejido óseo, con un consecuente incremento de la fragilidad ósea y susceptibilidad a fractura. En pacientes osteoporóticos, la fortaleza ósea es anormal, en una modalidad, con un incremento resultante en el riesgo de fractura. En otra modalidad, la osteoporosis reduce tanto el calcio como la proteína de colágeno que se encuentra normalmente en el hueso, que en una modalidad, resulta en una calidad ósea anormal o una disminución de la densidad ósea. En otra modalidad, los huesos que se afectan por la osteoporosis pueden fracturarse con solo una caída pequeña o daño que normalmente no causaría fractura ósea.

La fractura puede ser, en una modalidad, tanto en la forma de agrietamiento (como en una fractura de cadera) o de colapso (como en una fractura espinal por compresión). La médula, cadera y muñecas son áreas comunes para las fracturas óseas inducidas por osteoporosis, aunque las fracturas también pueden ocurrir en otras áreas esqueléticas. La osteoporosis no revisada puede dirigir, en otra modalidad, a cambios en la postura, anomalías físicas, y movilidad disminuida.

En una modalidad, la osteoporosis es el resultado de la privación de andrógenos. En otra modalidad, la osteoporosis sigue a reducción de andrógeno. En otra modalidad, la osteoporosis es osteoporosis primaria. En otra modalidad, la osteoporosis es osteoporosis secundaria. En otra modalidad, la osteoporosis es osteoporosis posmenopáusica. En otra modalidad, la osteoporosis es osteoporosis juvenil. En otra modalidad, la osteoporosis es osteoporosis idiopática. En otra modalidad, la osteoporosis es osteoporosis senil.

En otra modalidad, la osteoporosis primaria es osteoporosis primaria tipo I. En otra modalidad, la osteoporosis primaria es osteoporosis primaria tipo II.

La osteoporosis y la osteopenia son, en otra modalidad, enfermedades esqueléticas sistémicas caracterizadas por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo. "Deterioro de la microarquitectura" se refiere, en una modalidad, al adelgazamiento de las trabéculas (definidas más adelante) y a la pérdida de las conexiones intertrabeculares en el hueso. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una desviación estándar (SD) de la DMO de 2,5 o más, por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD del CMO de 2,5 o más, por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la DMO de 2,0 o más, por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD del CMO de 2,0 o más, por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la DMO de 3,0 o más, por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD del CMO de 3,0 o más, por debajo de la media del adulto joven.

En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la DMO de 2,5 por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD del CMO de 2,5 por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la DMO de 2,0 por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD del CMO de 2,0 por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la DMO de 3,0 por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD del CMO de 3,0 por debajo de la media del adulto joven.

Los métodos para evaluar la osteoporosis y la osteopenia se conocen bien en la materia. Por ejemplo, en una modalidad, la DMO de un paciente, medida por densitometría y expresada en g/cm^2 , se compara con un "valor normal", que es la DMO media de adultos jóvenes del mismo sexo en su masa ósea máxima, lo que produce una "puntuación T". En otra modalidad, la puntuación Z, la cantidad de pérdida ósea en un paciente se compara con la pérdida esperada para individuos de la misma edad y sexo. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la puntuación T de 2,5 o más, por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la puntuación Z de 2,5 o más, por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la puntuación T de 2,0 o más, por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la puntuación Z de 2,0 o más, por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la puntuación T de 3,0 o más, por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la puntuación Z de 3,0 o más, por debajo de la media del adulto joven.

En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la puntuación T de 2,5 por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la puntuación Z de 2,5 por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la puntuación T de 2,0 por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la puntuación Z de 2,0 por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la puntuación T de 3,0 por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, se define que la "osteoporosis" tiene una SD de la puntuación Z de 3,0 por debajo de la media del adulto joven.

El término "DMO" es, en una modalidad, un cálculo medido de la verdadera masa ósea. La cantidad absoluta de hueso según se mide por la DMO generalmente se correlaciona con la resistencia ósea y su capacidad para soportar peso. Mediante la medición de la DMO, es posible predecir el riesgo de fractura de la misma manera que la medición de la presión sanguínea puede ayudar a predecir el riesgo de enfermedad cerebrovascular.

La DMO, en una modalidad, puede medirse mediante técnicas de mapeo de DMO conocidas. En una modalidad, la densidad ósea de la cadera, columna, muñeca, o calcáneo puede medirse mediante una variedad de técnicas. El método preferido de medición de la DMO es densitometría por rayos X de doble energía (DEXA). La DMO de la cadera, columna antero-posterior (AP), columna lateral y muñeca puede medirse con el uso de esta tecnología. La medición en cualquier sitio predice el riesgo de fractura en general, pero la información de un sitio específico es el mejor predictor de fractura en ese sitio. La tomografía computarizada cuantitativa (QCT) también se usa para medir

la DMO de la columna. Ver por ejemplo, "Nuclear Medicine: "Quantitative Procedures" por Wahner H W, y otros, publicado por Toronto Little, Brown & Co., 1983, págs. 107-132; "Assessment of Bone Mineral Part 1", J Nucl Medicine, págs. 1134-1141 (1984); y "Bone Mineral density of The Radius" J Nucl Medicine 26: 13-39 (1985).

5 La "osteopenia" se refiere, en una modalidad, a que tiene una SD de la DMO o el CMO entre 1 y 2,5 por debajo de la media del adulto joven. En otra modalidad, la "osteopenia" se refiere a una disminución de la calcificación o densidad del hueso. Este término abarca, en una modalidad, todos los sistemas esqueléticos en los cuales se señala esta afección.

10 En una modalidad, el término "fractura ósea" se refiere a una ruptura de los huesos, y abarca fracturas óseas vertebrales y no vertebrales. El término "fragilidad ósea" se refiere, en una modalidad, a un estado debilitado de los huesos que los predispone a las fracturas.

15 En una modalidad, el trastorno óseo se trata con un compuesto SARM de fórmula (III) de esta invención. En otra modalidad, otros compuestos estimulantes de los huesos pueden proporcionarse a un sujeto, antes, simultáneamente o después de la administración del SARM de esta invención. En una modalidad, dicho compuesto estimulante de los huesos puede comprender materiales naturales o sintéticos.

20 En una modalidad, el compuesto estimulante de los huesos puede comprender una proteína morfogénica ósea (BMP), un factor de crecimiento, tales como factor de crecimiento epidérmico (EGF), un factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), un factor de crecimiento transformante (TGF- α o TGF- β), un factor de crecimiento insulínico (IGF), un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) proteínas hedgehog tales como *sonic*, *indian* y *desert hedgehog*, una hormona tal como hormona folículo estimulante, hormona paratiroidea, péptido relacionado con la hormona paratiroidea, activinas, inhibinas, proteínas *frizzled*, *frzb* o *frazzled*, proteínas de unión a BMP tales como cordina y fetuina, una citocina tal como IL-3, IL-7, GM-CSF, una quimiocina, tal como eotaxina, un colágeno, osteocalcina, osteonectina y otros, como apreciará un experto en la técnica.

25 En otra modalidad, las composiciones para usar en el tratamiento de un trastorno óseo de esta invención pueden comprender un SARM o los SARM de esta invención, un compuesto o compuestos estimulantes óseos adicionales y células osteogénicas. En una modalidad, una célula osteogénica puede ser una célula madre o célula progenitora, que puede inducirse para su diferenciación a un osteoblasto. En otra modalidad, la célula puede ser un osteoblasto.

30 Como se describe en la presente, los ácidos nucleicos que codifican los compuestos estimulantes óseos también pueden administrarse al sujeto.

35 En una modalidad, la osteoporosis, osteopenia, aumento de la reabsorción ósea, fractura ósea, fragilidad ósea, pérdida de DMO, y otras enfermedades o trastornos que pueden tratarse mediante la presente invención son el resultado de un trastorno, alteración o desequilibrio hormonal. En otra modalidad, estas afecciones se producen independientemente de un trastorno, alteración o desequilibrio hormonal.

40 En una modalidad, el trastorno, alteración o desequilibrio hormonal comprende un exceso de una hormona. En otra modalidad, el trastorno, alteración o desequilibrio hormonal comprende una deficiencia de una hormona. En una modalidad, la hormona es una hormona esteroide. En otra modalidad, la hormona es un estrógeno. En otra modalidad, la hormona es un andrógeno. En otra modalidad, la hormona es un glucocorticoide. En otra modalidad, la hormona es a cortico-esteroide. En otra modalidad, la hormona es hormona Luteinizante (LH). En otra modalidad, la hormona es hormona estimulante del folículo (FSH). En otra modalidad, la hormona es cualquier otra hormona conocida en la técnica. En otra modalidad, el trastorno, alteración o desequilibrio hormonal se asocia con la menopausia. En otra modalidad, la deficiencia hormonal es el resultado de una manipulación específica, como el producto colateral de un tratamiento de una enfermedad o trastorno en el sujeto. Por ejemplo, la deficiencia hormonal puede ser el resultado de una eliminación de andrógeno en un sujeto, como una terapia para cáncer de próstata en el sujeto.

45 En una modalidad, el compuesto SARM de fórmula (III) puede ser para usar en el aumento de la resistencia de un hueso de un sujeto. El compuesto SARM es de fórmula (III), o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos.

50 En otra modalidad, el sujeto tiene una osteoporosis. En otra modalidad la osteoporosis se induce hormonalmente.

55 En una modalidad, el compuesto SARM de fórmula (III) puede usarse para aumentar la masa ósea de un sujeto. El compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos, o una composición que comprende los mismos.

60 En otra modalidad, el sujeto tiene osteoporosis. En otra modalidad la osteoporosis se induce hormonalmente. En otra modalidad el sujeto tiene sarcopenia o caquexia. En otra modalidad el compuesto SARM de fórmula (III) de esta invención proporciona un aumento de la masa ósea en el sujeto, que es una masa ósea cortical. En otra modalidad la masa ósea es masa ósea trabecular. En otra modalidad la masa ósea es una masa ósea esponjosa.

65

En una modalidad, el compuesto SARM de fórmula (III) se usa para promover la formación ósea. El compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos, o una composición que comprende los mismos.

5 En otra modalidad, el compuesto SARM de fórmula (III) estimula o potencia la osteoblastogénesis. En otra modalidad, dicho compuesto SARM inhibe la proliferación de osteoclastos.

10 En una modalidad, la invención proporciona formación ósea por medio de la estimulación de osteoblastos o aumento de la proliferación. En una modalidad, el término "osteoblasto" se refiere a la célula que participa en la formación ósea. En una modalidad, la implicación de los osteoblastos en la formación ósea puede formar el tejido y depositar minerales en él, lo que proporciona la resistencia del hueso. En otra modalidad, la invención proporciona la formación ósea por medio de la supresión de la inducción de osteoclastos, o en otra modalidad, de su actividad. En una modalidad, el término "osteoclasto" se refiere a una célula que participa en la remodelación ósea, y particularmente en la reabsorción ósea.

15 En una modalidad, las enfermedades o los trastornos óseos se tratan mediante el compuesto SARM de fórmula (III) de esta invención por medio de la estimulación de la formación ósea. En otra modalidad, los tratamientos proporcionan el mantenimiento de la masa ósea. La masa ósea se mantiene mediante un equilibrio entre la actividad de los osteoblastos que forman el hueso y los osteoclastos que lo descomponen. En una modalidad, el compuesto de esta invención proporciona un medio mediante el cual dicho equilibrio se mantiene.

20 Las Figuras 1 y 2 demuestran que el compuesto SARM III indujo diferenciación de las células de la médula ósea a osteoblastos e inhibió la inducción de osteoclastos, lo que indica efectos directos de los SARM tanto en los osteoblastos como en los osteoclastos, lo cual sería útil para aumentar la masa ósea en pacientes con osteoporosis.

25 En una modalidad, esta invención proporciona el compuesto SARM de fórmula (III) de esta invención, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos, para su uso en 1) tratar un trastorno de desgaste muscular; 2) prevenir un trastorno de desgaste muscular; 3) tratar, prevenir, suprimir, inhibir o reducir la pérdida muscular debido a un trastorno de desgaste muscular; 4) tratar, prevenir, inhibir, reducir o suprimir el desgaste muscular debido a un trastorno de desgaste muscular; y/o 5) tratar, prevenir, inhibir, reducir o suprimir el catabolismo proteico en el músculo debido a un trastorno de desgaste muscular. En otra modalidad, la invención utiliza una composición que comprende el compuesto SARM de fórmula (III) de esta invención para usar en los tratamientos médicos como se describe en la presente.

30 En una modalidad, la invención proporciona el compuesto SARM de fórmula (III) para usar en el tratamiento de un sujeto que padece de un trastorno de desgaste muscular. El compuesto SARM es de fórmula (III), o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos, o una composición que comprende los mismos.

35 Como se describe en la presente, el uso de un compuesto SARM de fórmula (III) para tratar un sujeto que padece de un trastorno de desgaste muscular puede incluir administrar una composición farmacéutica que incluye el compuesto SARM de fórmula (III). La administración puede incluir inyectar por vía intravenosa, intraarterial, o intramuscular a dicho sujeto dicha composición farmacéutica en forma líquida; implantar de manera subcutánea en dicho sujeto un gránulo que contiene dicha composición farmacéutica; administrar oralmente a dicho sujeto, dicha composición farmacéutica en forma líquida o sólida; o aplicar tópicamente a la superficie cutánea de dicho sujeto, dicha composición farmacéutica.

40 Un músculo es un tejido del cuerpo que funciona principalmente como una fuente de energía. Existen tres tipos de músculos en el cuerpo: a) el músculo esquelético que es el responsable de mover las extremidades y las zonas exteriores de los cuerpos; b) el músculo cardíaco, que es el músculo del corazón, y c) el músculo liso, que es el músculo que se encuentra en las paredes de las arterias y el intestino.

45 Una afección o trastorno de desgaste se define en la presente descripción como una afección o trastorno que se caracteriza, al menos en parte, por una pérdida progresiva y anormal de masa corporal, de órganos o tejidos. Una afección de desgaste puede ocurrir como resultado de una patología tal como, por ejemplo, cáncer, o una infección, o puede deberse a un estado fisiológico o metabólico, tal como la atrofia por desuso que puede ocurrir, por ejemplo, debido a un reposo en cama prolongado o cuando una extremidad está inmovilizada, tal como en un yeso. Una afección de desgaste también puede asociarse con la edad. La pérdida de masa corporal que se produce durante una afección de desgaste puede caracterizarse por una pérdida de peso corporal total, o una pérdida de peso de los órganos, como la pérdida de masa ósea o muscular debido a una disminución de la proteína del tejido.

50 En una modalidad, "desgaste del músculo" o "desgaste muscular", usados indistintamente en la presente descripción, se refieren a la pérdida progresiva de masa muscular y/o debilitamiento progresivo y degeneración de los músculos, que incluyen los músculos voluntarios o esqueléticos que controlan el movimiento, los músculos cardíacos que controlan el corazón, y los músculos lisos. En una modalidad, la afección o trastorno de desgaste muscular es una afección o trastorno de desgaste muscular crónico. "Desgaste muscular crónico" se define en la

presente como la pérdida de masa muscular progresiva y crónica (por ejemplo, que persiste durante un largo periodo de tiempo) y/o el debilitamiento y degeneración musculares progresivos crónicos.

5 La pérdida de masa muscular que se produce durante el desgaste muscular puede caracterizarse por una ruptura o degradación de la proteína muscular, por el catabolismo de las proteínas musculares. El catabolismo proteico se produce debido a una tasa inusualmente alta de degradación de proteínas, una tasa inusualmente baja de la síntesis de proteínas, o una combinación de ambos. El catabolismo de la proteína o el agotamiento, ya sea causado por un alto grado de degradación de la proteína o un bajo grado de síntesis de proteínas, conduce a una disminución en la masa muscular y desgaste muscular. El término "catabolismo" tiene su significado comúnmente conocido en la
10 técnica, específicamente una forma de quema de energía del metabolismo.

15 El desgaste muscular puede ocurrir como resultado de una patología, enfermedad, afección o trastorno. En una modalidad, la patología, dolencia, enfermedad o afección es crónica. En otra modalidad, la patología, dolencia, enfermedad o afección es genética. En otra modalidad, la patología, dolencia, enfermedad o afección es neurológica. En otra modalidad, la patología, dolencia, enfermedad o afección es infecciosa. Como se describe en la presente, las patologías, enfermedades, afecciones o trastornos para los cuales se administran los compuestos y las composiciones de la presente invención, son aquellos que producen desgaste (es decir, pérdida) de la masa muscular, directa o indirectamente, es decir un trastorno de desgaste muscular.

20 En una modalidad, el desgaste muscular en un sujeto es un resultado del sujeto que tiene una distrofia muscular; atrofia muscular; atrofia muscular bulbo-espinal asociada al cromosoma X (SBMA), caquexia; desnutrición, tuberculosis, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), cáncer, insuficiencia renal en etapa terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia o cardiomiopatía.

25 En otra modalidad, el trastorno de desgaste muscular se debe a la infección por enterovirus, virus de Epstein-Barr, herpes zoster, VIH, tripanosomas, influenza, coxsackie, rickettsia, Trichinella, schistosoma o micobacterias.

30 Las distrofias musculares son enfermedades genéticas caracterizadas por una debilidad y degeneración progresivas 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 formas principales de distrofia muscular (MD) son: distrofia muscular de Duchenne, distrofia miotónica, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular del anillo óseo, distrofia muscular facioescapulohumeral, distrofia muscular congénita, distrofia muscular oculofaríngea, distrofia muscular distal y distrofia muscular de Emery-Dreifuss.

35 La distrofia muscular puede afectar a personas de todas las edades. Aunque algunas formas se manifiestan primero en la infancia o la niñez, otras pueden no aparecer hasta la mediana edad o más tarde. La distrofia muscular de Duchenne es la forma más común, por lo general afecta a los niños. La distrofia miotónica es la más común de estas enfermedades en adultos.

40 La atrofia muscular (MA) se caracteriza por el debilitamiento o disminución del músculo y una disminución de la masa muscular. Por ejemplo, la MA Post-Polio es un desgaste muscular que se produce como parte del síndrome posterior a la polio (PPS). La atrofia incluye debilidad, fatiga muscular y dolor.

45 Otro tipo de MA es la atrofia muscular bulbar-espinal ligada al cromosoma X (SBMA – conocida además como enfermedad de Kennedy). Esta enfermedad se debe a un defecto en el gen del receptor de andrógenos en el cromosoma X, sólo afecta al sexo masculino, y su aparición es en la edad adulta. Debido a que la causa primaria de la enfermedad es una mutación del receptor de andrógeno, el reemplazo de andrógeno no es una estrategia terapéutica actual. Hay algunos estudios de investigación donde se administra propionato de testosterona exógena para aumentar los niveles de andrógeno con la esperanza de superar la insensibilidad al andrógeno y tal vez proporcionar un efecto anabólico. Sin embargo, el uso de los niveles suprafisiológicos de testosterona para la
50 suplementación tendrá limitaciones y otras complicaciones potencialmente graves.

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

60 La caquexia se presenta también en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la miopatía y/o debilidad/desgaste musculares asociados al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una manifestación clínica relativamente frecuente del SIDA. Las personas con miopatía o debilidad muscular o atrofia asociadas al VIH típicamente experimentan una pérdida significativa de peso, debilidad muscular generalizada o proximal, sensibilidad y atrofia muscular.

65 La sarcopenia es una enfermedad debilitante que afecta a los pacientes de edad avanzada y con enfermedades crónicas y se caracteriza por la pérdida de masa muscular y su función. Además, el aumento de masa magra

corporal se asocia con la disminución de la morbilidad y la mortalidad de ciertos trastornos de desgaste muscular. Además, otras circunstancias y afecciones se relacionan con desgaste muscular y pueden provocarlo. Por ejemplo, los estudios muestran que en casos severos de dolor de espalda inferior crónico, existe un desgaste muscular paraespinal.

5 El desgaste muscular se asocia, además, con la edad avanzada. Se cree que la debilidad general en la vejez se debe a un desgaste muscular. Cuando el cuerpo envejece, una proporción cada vez mayor de músculo esquelético es reemplazada por tejido fibroso. El resultado es una reducción significativa en la fuerza, rendimiento y resistencia del músculo.

10 La hospitalización a largo plazo debido a una enfermedad o lesión, o atrofia por desuso que se produce, por ejemplo, cuando se inmoviliza una extremidad, también pueden conducir a desgaste muscular. Los estudios han demostrado que en pacientes que padecen lesiones, enfermedades crónicas, quemaduras, traumatismos o cáncer, que se hospitalizan durante largos períodos de tiempo, existe un desgaste muscular unilateral de larga duración, con una consiguiente disminución de la masa corporal.

15 Las lesiones o daños al sistema nervioso central (SNC) también se asocian con trastornos de desgaste muscular. Las lesiones o daños al SNC, por ejemplo, pueden producirse por enfermedades, traumatismos o sustancias químicas. Los ejemplos son lesión o daño nervioso central, lesión o daño nervioso periférico y lesión o daño de la médula espinal.

20 En otra modalidad, el desgaste muscular puede resultar del alcoholismo, y puede tratarse con los compuestos y composiciones de la invención, lo cual representa modalidades de esta.

25 En una modalidad, la invención proporciona el compuesto SARM de fórmula (III) para usar en la prevención de un trastorno de desgaste muscular en un sujeto. El compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos. Como se describe en la presente, el compuesto SARM de fórmula (III) puede administrarse como una composición farmacéutica que comprende dicho SARM y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, o cualquier combinación de estos; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En una modalidad, la invención proporciona el compuesto SARM de fórmula (III) para usar en el tratamiento de afecciones de desgaste muscular asociadas con una enfermedad crónica. El compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos, o una composición que comprende los mismos. En otra modalidad, el compuesto SARM se administra oralmente a dicho sujeto.

35 En una modalidad, la presente invención proporciona el compuesto SARM de fórmula (III) para usar en la prevención de un trastorno de desgaste muscular en un sujeto, en otra modalidad, supresión de un trastorno de desgaste muscular en un sujeto, en otra modalidad inhibición de un trastorno de desgaste muscular en un sujeto, en otra modalidad reducción de la incidencia de un desgaste muscular en un sujeto. El compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos, o una composición que comprende los mismos.

45 Por lo tanto, en otra modalidad, esta invención proporciona el compuesto SARM de fórmula (III) de esta invención, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos, o una composición que comprende los mismos, para usar en el tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción de la incidencia de un trastorno de desgaste muscular en un sujeto.

50 Como se describe en la presente, el SARM de esta invención, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos, o una composición que comprende los mismos, puede usarse para aumentar el rendimiento muscular, tamaño muscular, resistencia muscular, o cualquier combinación de estos en un sujeto.

55 En otra modalidad, los SARM y las composiciones de esta invención son útiles para promover o acelerar la recuperación después de un procedimiento quirúrgico.

60 Como se describe en la presente, el compuesto SARM puede usarse para reducir la masa grasa en un sujeto. El compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos, o una composición que comprende los mismos.

En otra modalidad, esta invención proporciona el compuesto SARM de esta invención, que tiene la estructura de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos, o una composición que comprende los mismos, para usar en el tratamiento de la obesidad o la diabetes asociadas con un síndrome metabólico en un sujeto.

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

5 En la presente se describe, además, el uso del compuesto SARM de fórmula (III) para aumentar la masa magra en un sujeto. En otra modalidad, el compuesto SARM es de fórmula (III) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos.

10 En otra modalidad el sujeto tiene un desequilibrio, trastorno o enfermedad hormonal. En otra modalidad el sujeto tiene menopausia.

15 Las Figuras 3 a 7 demuestran que el Compuesto III es anabólico aunque mínimamente androgénico, por lo que tales compuestos pueden ser útiles para tratar grupos de pacientes en los cuales los andrógenos se contraindicaron en el pasado. Se muestra que el compuesto III estimula el crecimiento muscular, en presencia o ausencia de testosterona mientras que ejerce efectos antiproliferativos en la próstata, así, en una modalidad, el SARM de esta invención restaura la masa muscular perdida en pacientes con sarcopenia o caquexia.

20 Como se describe en la presente el SARM de esta invención puede administrarse por vía intravenosa, por medio de una inyección de la composición farmacéutica en forma líquida al sujeto. En otra modalidad, el SARM de esta invención puede administrarse por vía intraarterial, por medio de una inyección de la composición farmacéutica en forma líquida al sujeto. En otra modalidad, el SARM de esta invención puede administrarse por vía intramuscular por medio de una inyección de la composición farmacéutica en forma líquida al sujeto. En otra modalidad, el SARM de esta invención puede administrarse por vía subcutánea por medio de la implantación de un gránulo que contiene la composición farmacéutica en el sujeto. En otra modalidad el SARM de esta invención puede administrarse por vía oral mediante la administración de la composición farmacéutica en una forma líquida o sólida al sujeto. En otra modalidad el SARM de esta invención puede administrarse por vía tópica mediante la aplicación de la composición farmacéutica a la superficie cutánea del sujeto.

30 La presente invención proporciona, en una modalidad, un enfoque seguro y eficaz para tratar, prevenir, suprimir, inhibir o reducir la pérdida de músculo y/o catabolismo proteico en el músculo debido al desgaste muscular. La invención es útil, en otra modalidad, para tratar un sujeto que padece de un trastorno de desgaste muscular, o en otra modalidad para tratar un trastorno óseo. En una modalidad, el sujeto es un sujeto mamífero.

35 En otra modalidad, esta solicitud describe un método para prevenir, suprimir, inhibir o reducir la incidencia de obesidad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto el modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, *N*-óxido, o cualquier combinación de estos, en una cantidad eficaz para prevenir, suprimir, inhibir o reducir la incidencia de obesidad en el sujeto.

40 En una modalidad, el compuesto SARM de fórmula (III) de la presente invención altera los niveles de leptina en un sujeto. En otra modalidad, el SARM disminuye los niveles de leptina. En otra modalidad, el compuesto SARM de la presente invención aumenta los niveles de leptina en un sujeto. Se conoce que la leptina tiene un efecto sobre el apetito sobre la pérdida de peso en ratones obesos, y así se ha implicado en la obesidad.

45 El SARM de esta invención, en una modalidad, afecta los niveles circulantes, o en otra modalidad, los niveles tisulares de leptina. En una modalidad, el término 'nivel(es) de leptina' se refiere a los niveles séricos de leptina. Como se contempla en la presente descripción, el compuesto SARM de fórmula (III) de la presente invención tiene un efecto sobre la leptina *in vitro* e *in vivo*. Los niveles de leptina pueden medirse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo mediante kits de ELISA disponibles comercialmente. Adicionalmente, los niveles de leptina pueden determinarse en ensayos *in-vitro*, o en ensayos *in-vivo*, por cualquier método conocido por una persona experta en la materia.

50 Dado que la leptina está implicada en el control del apetito, la pérdida de peso, la ingesta de alimentos y el gasto de energía, modular y/o controlar los niveles de leptina es un enfoque terapéutico útil en el tratamiento, prevención, inhibición o reducción de la incidencia de la obesidad en sujetos que padecen de obesidad. Modular el nivel de leptina puede resultar en una pérdida de apetito, una reducción de la ingesta de alimentos, y un aumento en el gasto de energía en el sujeto, y por lo tanto puede contribuir al control y tratamiento de la obesidad.

60 El término "obesidad" se define, en una modalidad, como un incremento en el peso corporal más allá de la limitación de los requerimientos físicos y esqueléticos, como el resultado de una acumulación excesiva de grasa en el cuerpo.

65 El término "trastorno metabólico asociado a la obesidad" se refiere, en una modalidad, a un trastorno que resulta de, es una consecuencia de, se exacerba por, o es secundario a la obesidad. Los ejemplos no limitantes de dicho trastorno son osteoartritis, diabetes mellitus tipo II, aumento de la presión arterial, enfermedad cerebrovascular y enfermedad cardíaca.

5 El término "osteoartritis" se refiere, en otra modalidad, a una enfermedad articular degenerativa no inflamatoria que se presenta principalmente en personas mayores, caracterizada por degeneración del cartilago articular, hipertrofia de los huesos y los márgenes y cambios en la membrana sinovial. Se acompaña, en otras modalidades, de dolor y rigidez, particularmente después de una actividad prolongada.

10 El término "diabetes", en una modalidad, se refiere a una falta relativa o absoluta de insulina que conduce a un metabolismo incontrolado de los carbohidratos. La mayoría de los pacientes pueden clasificarse clínicamente como diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM o diabetes tipo I) o diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM o diabetes tipo II).

15 El término "aumento de la presión sanguínea" o "hipertensión" se refiere, en otras modalidades, a una presión sanguínea alta de manera frecuente por encima de 140 con 90 mm Hg. La presión sanguínea elevada de manera crónica puede provocar cambios en los vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo, engrosamiento del músculo cardíaco, insuficiencia renal y daño cerebral.

20 El término "enfermedad cerebrovascular" se refiere, en otras modalidades, al daño a las células nerviosas en el cerebro debido a un suministro insuficiente de sangre causado frecuentemente por un vaso sanguíneo que se rompe o un coágulo sanguíneo. El término "enfermedad cardíaca", en otras modalidades, se refiere a un mal funcionamiento de la función y la actividad cardíacas normales, que incluye la insuficiencia cardíaca. Adicionalmente, recientemente se ha demostrado que los andrógenos están involucrados en el compromiso de las células pluripotentes mesenquimales a un linaje miogénico y bloquean la diferenciación hacia un linaje adipogénico (Singh y otros, Endocrinology, 24 de Jul de 2003). En consecuencia, los compuestos moduladores del receptor de andrógenos pueden ser útiles en los métodos para bloquear la adipogénesis, y/o alterar la diferenciación de células madres, como se describe en la presente.

30 En la presente se describe, además, un método para promover, aumentar o facilitar la pérdida de peso en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de fórmula (III) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, *N*-óxido, o cualquier combinación de estos, en una cantidad eficaz para promover, aumentar o facilitar la pérdida de peso en el sujeto.

35 En la presente se describe, además, un método para disminuir, suprimir, inhibir o reducir el apetito de un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de fórmula (III) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, *N*-óxido, o cualquier combinación de estos, en una cantidad eficaz para disminuir, suprimir, inhibir o reducir el apetito del sujeto.

40 En la presente se describe, además, un método para alterar la composición corporal de un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de fórmula (III) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, *N*-óxido, o cualquier combinación de estos, en una cantidad eficaz para alterar la composición corporal del sujeto. La alteración de la composición corporal puede comprender alterar la masa magra corporal, la masa corporal libre de grasa de un sujeto, o una combinación de estos.

45 En la presente se describe, además, un método para alterar la masa magra corporal o masa corporal libre de grasa de un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de fórmula (III) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, *N*-óxido, o cualquier combinación de estos, en una cantidad eficaz para alterar la masa magra corporal o masa corporal libre de grasa del sujeto.

50 En la presente se describe, además, un método para convertir grasa a músculo magro en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de fórmula (III) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, *N*-óxido, o cualquier combinación de estos, en una cantidad eficaz para convertir grasa a músculo magro en el sujeto.

55 En la presente se describe, además, un método para tratar un trastorno metabólico asociado con la obesidad en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de fórmula (III) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, *N*-óxido, o cualquier combinación de estos, en una cantidad eficaz para tratar el trastorno metabólico asociado con la obesidad en el sujeto.

60 En la presente se describe, además, un método para prevenir, suprimir, inhibir o reducir un trastorno metabólico asociado con la obesidad en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de fórmula (III) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, *N*-óxido, o cualquier combinación de estos, en una cantidad eficaz para prevenir, suprimir, inhibir o reducir el trastorno metabólico asociado con la obesidad en el sujeto.

El trastorno metabólico asociado con la obesidad puede ser hipertensión, osteoartritis, diabetes mellitus de tipo II, aumento de la presión sanguínea, enfermedad cerebrovascular o enfermedad cardíaca.

5 En la presente se describe, además, un método para disminuir, suprimir, inhibir o reducir la adipogénesis en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de fórmula (III) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, *N*-óxido, o cualquier combinación de estos, en una cantidad eficaz para disminuir, suprimir, inhibir o reducir la adipogénesis en el sujeto.

10 En la presente se describe, además, un método para alterar la diferenciación de células madres en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de fórmula (III) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, *N*-óxido, o cualquier combinación de estos, en una cantidad eficaz para alterar la diferenciación de células madres en el sujeto.

15 En la presente se describe, además, un método para alterar el nivel de leptina en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto el compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de fórmula (III) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, *N*-óxido, o cualquier combinación de estos, en una cantidad eficaz para alterar el nivel de leptina en el sujeto. En una modalidad, alterar el nivel de leptina comprende disminuir el nivel de leptina en el sujeto.

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

25 Como se describe en la presente, el compuesto SARM que es útil para a) tratar, prevenir, suprimir, inhibir o reducir la obesidad; b) promover, aumentar o facilitar la pérdida de peso; c) disminuir, suprimir, inhibir o reducir el apetito; d) alterar la composición corporal; e) alterar la masa magra corporal o la masa corporal libre de grasa; f) convertir grasa a músculo magro; g) tratar, prevenir, suprimir, inhibir o reducir un trastorno metabólico asociado con la obesidad, por ejemplo hipertensión, osteoartritis, diabetes mellitus de tipo II, aumento de la presión sanguínea, enfermedad cerebrovascular o enfermedad cardíaca; h) disminuir, suprimir, inhibir o reducir la adipogénesis; i) alterar la diferenciación de células madres; y/o j) alterar el nivel de leptina, es un compuesto representado por la estructura de fórmula (III).

35 Como se describe en la presente, el compuesto SARM de fórmula (III) de esta invención encuentra utilidad en el tratamiento o la detención de la progresión de los síntomas de la diabetes, o el tratamiento de estos. En otra modalidad, el SARM de esta invención es útil para tratar comorbilidades relacionadas con la diabetes. Estas afecciones incluyen: hipertensión, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, degeneración macular, retinopatía diabética (enfermedad del ojo) y ceguera, cataratas, inflamación sistémica (caracterizada por elevación de marcadores inflamatorios tales como la velocidad de sedimentación de eritrocitos o proteína C reactiva), defectos de nacimiento, diabetes relacionada con el embarazo, preeclampsia e hipertensión en el embarazo, enfermedad renal (insuficiencia renal, fallo renal, etc.), enfermedad nerviosa (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 cutáneas relacionadas con la diabetes tales como necrobiosis lipoidica diabetorum (NLD), ampollas de diabetes (Bullous Diabeticorum), xantomatosis eruptiva, esclerosis digital, granuloma anular diseminado y acantosis nigricans.

50 En la presente se describe, además, un método para a) tratar, prevenir, suprimir, inhibir la aterosclerosis b) tratar, prevenir, suprimir, inhibir el daño hepático debido a depósitos de grasa, que comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) de fórmula (III) de esta invención y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, *N*-óxido, o cualquier combinación de estos, o una composición que comprende los mismos, en una cantidad eficaz para tratar, prevenir o inhibir la aterosclerosis y el daño hepático debido a los depósitos de grasa.

Como se describe en la presente, el compuesto SARM de fórmula (III) es útil para a) tratar, prevenir, suprimir, inhibir, o reducir la aterosclerosis; y b) tratar, prevenir, suprimir, inhibir el daño hepático debido a los depósitos de grasa.

60 Como se usa en la presente, aterosclerosis se refiere a una enfermedad compleja y lenta que puede comenzar con daño a la capa más interna de la arteria. En otra modalidad las causas de daño a la pared arterial pueden incluir a) niveles de colesterol elevados y en la sangre; b) presión sanguínea alta; c) humo del tabaco, d) diabetes. En otra modalidad, la afección puede tratarse en un fumador, a pesar del hecho de que el humo del tabaco puede empeorar mucho la aterosclerosis y acelerar su crecimiento en las arterias coronarias, la aorta y arterias en las piernas. De manera similar, en otra modalidad, los métodos descritos en la presente pueden ser útiles para tratar a sujetos con una historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura que tienen un aumento del riesgo de aterosclerosis.

65

Como se usa en la presente, daño hepático debido a depósitos de grasa se refiere a la acumulación de grasa en las células hepáticas lo que produce un hígado graso que puede asociarse o puede conducir a la inflamación del hígado. Esto puede provocar cicatrización y endurecimiento del hígado. Cuando la cicatrización se extiende, se denomina cirrosis. En otra modalidad la grasa se acumula en el hígado como obesidad. En otra modalidad el hígado graso se asocia, además, con la diabetes mellitus, elevación de los triglicéridos en sangre, y el uso excesivo de alcohol. En otra modalidad el hígado graso puede producirse con determinadas enfermedades tales como tuberculosis y desnutrición, cirugía de derivación intestinal por obesidad, exceso de vitamina A en el cuerpo, o el uso de determinados fármacos tales como ácido valproico (nombres comerciales: Depakene/Depakote) y corticosteroides (cortisona, prednisona). A veces el hígado graso se produce como una complicación del embarazo.

En una modalidad, la invención es para usar en el tratamiento de un sujeto que es un ser humano, y en otra modalidad, cuando el sujeto es masculino, o en otra modalidad, cuando el sujeto es femenino.

En otra modalidad, esta invención proporciona el compuesto SARM de fórmula (III) de esta invención, o una composición que comprende los mismos, para usar en la promoción o supresión de la espermatogénesis en un sujeto masculino. Algunos SARM muestran, *entre otros*, actividad androgénica, que a su vez estimula la espermatogénesis. En otras modalidades, los SARM muestran actividad antagonista en las gónadas de un sujeto, que a su vez, puede suprimir la espermatogénesis. En una modalidad, el SARM puede usarse, por lo tanto, como un anticonceptivo.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar más completamente las modalidades preferidas de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Efectos del Compuesto III modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) sobre la diferenciación de células progenitoras a osteoblastos y osteoclastos.

Materiales y métodos:

Compuestos químicos

El Compuesto III, THT y PTH se prepararon en concentraciones en el intervalo de 1 nM-1 μ M.

Animales

Las ratas hembras de cuatro meses de edad se sacrificaron por eutanasia y los fémures se extrajeron de los animales. Se retiró todo el tejido muscular y conectivo de los fémures, los cuales se almacenaron en hielo en medio esencial mínimo (MEM) con penicilina, estreptomycinina y fungizona hasta que las células se cultivaron.

Cultivo de células de la médula ósea

Todos los materiales de cultivo celular se obtuvieron de Invitrogen (Carlsbad, CA). Los fémures se enjuagaron primero en etanol al 70 % y se lavaron tres veces con 5 ml de cada una de penicilina y estreptomycinina. Se quebraron ambos extremos de los fémures y las células de la médula ósea se enjuagaron con 15 ml de MEM con penicilina, estreptomycinina y fungizona hacia un tubo cónico de 50 ml y se almacenaron en hielo. El mismo procedimiento se llevó a cabo con todos los fémures. Las células de la médula ósea se mezclaron y se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 min en una centrifuga clínica. Las células se resuspendieron en MEM sin rojo fenol suplementado con suero tratado con carbón vegetal al 10 %, penicilina, estreptomycinina y fungizona. Las células se trituraron a través de una aguja 22g, se contaron bajo un microscopio y se sembraron a 1,5 millones de células por pocillo de una placa de 6 pocillos en MEM sin rojo fenol suplementado con suero tratado con carbón vegetal al 15 %, penicilina, estreptomycinina, fungizona a 300 ng/ml, ácido ascórbico 0,28 mM y β -glicerofosfato 10 mM para diferenciarlas a un linaje de fibroblastos/osteoblastos y a 2,5 millones de células por pocillo de una placa de 24 pocillos en MEM sin rojo fenol suplementado con suero tratado con carbón vegetal al 10 %, penicilina, estreptomycinina y fungizona a 300 ng/ml para diferenciarlas hacia un linaje de osteoclastos. El medio se cambió en el día 2 y las células se trataron con la hormona indicada. Los cultivos de osteoclastos se llevaron a cabo en presencia de 50 ng de un Ligando de RANK y 10 ng de GM-CSF para inducir osteoclastogénesis. El medio se cambió completamente cada tres días para los cultivos de osteoclastos. Para los cultivos de fibroblastos, la mitad del medio de cultivo se cambió cada tres días para dejar los factores de crecimiento secretados por las células.

Tinción de las células

Al final de los 12 días, las células se fijaron en formalina tamponada al 10 % para los fibroblastos cultivados y en formaldehído al 4 % en PBS para los cultivos de osteoclastos. Los fibroblastos se tiñeron para la actividad de la

fosfatasa alcalina y la D.O. a 405 nm se midió con el uso de un espectrofotómetro como se describió anteriormente. Los osteoclastos se tiñeron para la actividad de la fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP) y las células que tenían 2 o más núcleos se contaron bajo el microscopio y se construyó un gráfico como se indicó anteriormente.

5 Resultados

Los SARM son potentes inductores de diferenciación de las células de la médula ósea hacia el linaje de osteoblastos y osteoclastos

10 Los andrógenos tienen efectos anabólicos sobre el hueso y la carencia de andrógenos en afecciones tales como una terapia de privación de andrógenos en el cáncer de próstata y en edad avanzada ha indicado claramente los beneficios de los andrógenos como una hormona protectora de los huesos. Sin embargo, el uso de andrógenos ectópicos está limitado debido a sus efectos secundarios y además debido al riesgo de conversión de andrógenos a estrógenos.

15 Para determinar si un SARM puede ser terapéutico pero obviar los efectos secundarios anteriores, se evaluaron diversos moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) en términos de su capacidad para tener efectos protectores del hueso, con menos efectos secundarios, como se observan con la hormona original. La eficacia de la di-hidro testosterona (DHT) y la hormona paratiroidea (PTH) se compararon con un SARM, el Compuesto III en términos de su capacidad para diferenciar células primarias de la médula ósea de rata hacia el linaje de osteoblastos y de osteoclastos (Figuras 1 y 2). Las células de la médula ósea de ratas se cultivaron en presencia o ausencia de las hormonas indicadas anteriormente durante 12 días en medio de cultivo y se evaluaron en términos de su diferenciación hacia un linaje de osteoblastos u osteoclastos.

20 Tanto la DHT como el Compuesto III aumentaron la diferenciación de células primarias de la médula ósea hacia el linaje de osteoblastos según se midió por la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP) de las células (Figura 1). A una concentración de 1 μ M, la DHT y el SARM indujeron la actividad de ALP de manera comparable mientras que a concentraciones más bajas de 100 nM y 10 nM el Compuesto III mostró mejor inducción que la DHT. La PTH, otra hormona anabólica del hueso indujo la tinción de ALP solamente a una mayor concentración pero no a concentraciones menores.

25 La Figura 2 muestra un aumento evidente en la cantidad de osteoclastos multinucleados positivos para TRAP, cuando las células se incubaron en presencia del ligando de RANK y GM-CSF. El tratamiento de las células con DHT o SARM inhibió significativamente la proliferación, inducida por el ligando de RANK y GM-CSF, de los osteoclastos multinucleados positivos para TRAP. La PTH inhibió la inducción a mayores concentraciones, sin embargo, a concentraciones menores, la PTH aumentó la cantidad de osteoclastos positivos para TRAP. El estradiol inhibió la osteoclastogénesis, a todas las dosificaciones evaluadas.

Ejemplo 2:

40 Efectos del SARM sobre los huesos, solo y en combinación con el agente antirreabsorptivo, alendronato

Materiales y métodos:

45 Sesenta ratas Sprague-Dawley, hembras, vírgenes e intactas se obtuvieron de Charles River Laboratories (Wilmington, MA) y se envejecieron hasta las 23 semanas. Los animales se alojaron de 2 a 3 por caja y se adaptaron a un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. El alimentos (dieta esterilizable para ratón/rata 7012C LM-485, Harlan Teklad, Madison, WI) y agua se proporcionaron *ad libitum*. El Comité Institucional para el cuidado y Uso de los Animales de la Universidad de Tennessee revisó y aprobó el protocolo con animales para este estudio.

50 Las cirugías simuladas o las ovariectomías (OVX) se realizaron en el Día 0. El estudio comprendió seis grupos de tratamiento de la siguiente manera: (1) intacto + vehículo, (2) intacto + Compuesto III, (3) OVX + vehículo, (4) OVX + Compuesto III, (5) OVX + alendronato (6) OVX + alendronato + Compuesto III. Las dosis (200 μ l) se administraron diariamente por medio de una sonda oral en un vehículo de DMSO:PEG300 (10:90) a partir del Día 1. Los animales se sacrificaron en el día 45 del estudio. Los fémures se extrajeron, se eliminó el tejido blando, y se almacenaron en gasa impregnada en solución salina a - 20°C hasta el análisis. Nueve animales murieron durante el curso del estudio. Estas muertes se atribuyeron a complicaciones quirúrgicas que se derivaron de las ovariectomías y errores técnicos durante la dosificación oral (es decir, la solución de dosificación suministrada en los pulmones). Los grupos de dosis se enumeran en la Tabla 1.

60

65

Tabla 1. Grupos de tratamiento

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

Los fémures izquierdos se enviaron a SkeleTech Inc. (Bothell, WA) para análisis de la resistencia biomecánica (flexión en tres puntos) y pQCT. Un Stratec XCT RM y el programa informático asociado (Stratec Medizintechnik GmbH, Pforzheim, Alemania. Software versión 5.40 C) se usaron para el análisis de pQCT. El fémur se analizó tanto en el eje central como en las regiones distales. El análisis en el eje central se llevó a cabo en la región a 50 % de la longitud del fémur. El análisis distal se llevó a cabo en la región a 20 % de la longitud del fémur a partir del extremo distal. Un corte de 0,5 mm perpendicular al eje longitudinal del fémur se usó para el análisis. El contenido mineral óseo total, el área ósea total, la densidad mineral ósea total, el contenido mineral óseo cortical, el área ósea cortical, la densidad mineral ósea cortical, el grosor cortical, el perímetro del periostio (circunferencia) y el perímetro del endostio se determinaron en el eje central del fémur. En el fémur distal se determinaron el contenido mineral óseo total, el área ósea total, la densidad mineral ósea total, el contenido mineral óseo trabecular, el área ósea trabecular y la densidad mineral ósea trabecular. Después del análisis de pQCT, la resistencia femoral se determinó mediante una prueba de flexión en tres puntos. El diámetro antero-posterior (APD) (unidad: mm) en el punto medio del eje femoral se midió con un calibre electrónico. El fémur se colocó sobre los soportes inferiores de un dispositivo de flexión en tres puntos con el lado anterior del fémur dirigido hacia abajo en una máquina de prueba mecánica Instron (Instron 4465 adaptada a 5500) (Canton, MA). La longitud (L) entre los soportes inferiores se estableció en 14 mm. El dispositivo de carga superior se alineó con el centro del eje femoral. La carga se aplicó a una velocidad de desplazamiento constante de 6 mm/min hasta que el fémur se rompió. La máquina de prueba mecánica midió directamente la carga máxima (F_u) (unidad: N), rigidez (S) (unidades: N/mm), y la energía absorbida (W) (unidad: mJ). El momento del área axial de inercia (I) (unidad: mm^4) se calculó por el programa informático durante el análisis de pQCT del eje central femoral. La tensión (σ) (unidades: N/mm^2), el módulo elástico (E) (unidad: Mpa), y la dureza (T) (unidades: mJ/mm^3) se calcularon mediante las siguientes fórmulas: tensión: $\sigma = (F_u * L * (a/2)) / (4 * I)$; módulo elástico: $E = S * L^3 / (48 * I)$; y dureza: $T = 3 * W * (APD/2)^2 / (L * I)$.

El análisis estadístico se realizó mediante la prueba T de Student. Las diferencias asociadas con valores de P inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativas.

Resultados:

La carga máxima femoral se determinó mediante flexión en 3 puntos del fémur. Los resultados se muestran en la Figura 3. No se observaron diferencias entre los grupos control intactos con vehículo (210 N) y OVX con vehículo (212 N). Se observaron tendencias en los grupos tratados con el Compuesto III donde la carga máxima aumentó a 224 y 233 Newtons en los grupos intacto y OVX, respectivamente. Los grupos de alendronato (213 N) y alendronato + Compuesto III (207 N) no se diferenciaron de los controles.

La densidad mineral ósea trabecular se analizó por pQCT en el fémur distal. Los resultados se muestran en la Figura 4. Se observó una pérdida ósea trabecular significativa después de la OVX. La densidad ósea trabecular disminuyó de 379 a 215 mg/mm^3 en los grupos control intacto y OVX con vehículo, respectivamente. En los animales intactos tratados con el Compuesto III, se observó un ligero aumento en la densidad ósea trabecular a 398 mg/mm^3 . En los animales OVX tratados con el Compuesto III, se observó un aumento significativo con respecto al grupo control OVX y vehículo a 406 mg/mm^3 . El alendronato aumentó la densidad ósea trabecular a 480 mg/mm^3 . La terapia de combinación del alendronato y el Compuesto III mostró efectos aditivos que aumentaron la densidad ósea trabecular a 552 mg/mm^3 .

Ejemplo 3:

Actividad androgénica y anabólica en ratas ORX e intactas

Materiales y métodos:

Las ratas macho Sprague-Dawley con un peso de aproximadamente 200 g se obtuvieron de Harlan Bioproducts for Science (Indianapolis, IN). Los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 horas luz/oscuridad con alimento (dieta

esterilizable para ratón/rata 7012C LM-485, Harlan Teklad, Madison, WI) y agua disponible *ad libitum*. El protocolo con animales se revisó y aprobó por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de la Universidad de Tennessee. Se evaluó la actividad anabólica y androgénica del compuesto III en animales intactos, y también se evaluó la relación de dosis-respuesta en animales con orquiectomía aguda (ORX). También se evaluaron los efectos regenerativos del Compuesto III en ratas crónicamente ORX (9 días).

El compuesto 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 caja. Los animales se asignaron aleatoriamente para uno o siete grupos consistiendo de 4 a 5 animales por grupo. A los grupos control (intactos y ORX) se les administró el vehículo diariamente. El compuesto III se administró a través de una sonda oral a las dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/día para ambos grupos, intactos y ORX.

Los animales castrados (en el día uno del estudio) se asignaron al azar a los grupos de dosis (4-5 animales/grupo) de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/día, para la evaluación de la relación dosis-respuesta. La dosificación comenzó nueve días después de ORX y se administró a través de sonda oral, diariamente durante catorce días. Los animales se sacrificaron bajo anestesia (ketamina/xilacina, 87:13 mg/kg) después de un régimen de dosificación de 14-días, y los pesos corporales se registraron. Adicionalmente, se eliminaron las vesículas seminales, la próstata ventral, y el músculo elevador del ano, se pesaron individualmente, se normalizaron respecto al peso corporal y se expresaron como porcentaje de del control intacto. La prueba T de Student se utilizó para comparar grupos de dosis individuales respecto al grupo control intacto. La significación se definió *a priori* como un valor de $P < 0,05$. Se evaluaron los pesos de la próstata ventral y de las vesículas los seminales 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. La sangre se colectó de la aorta abdominal, se centrifugó, y el suero se congeló a -80°C antes de la determinación de los niveles de hormona séricos. Las concentraciones de la hormona luteinizante (LH) en suero y la hormona folículo estimulante (FSH) se determinaron en la Instalación para Análisis y Ensayos de Ligandos en la Reproducción (NICHD (SCCPRR), Donación U54-HD28934) del Centro de Investigación de la Universidad de Virginia.

Resultados:

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

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

Análisis de hormonas en suero

Los datos de LH y FSH en suero para los animales se presentan en la Tabla 1. La LH disminuyó de una manera dependiente de la dosis tanto en los animales intactos como castrados. Después de las dosis $> 0,1$ mg/día, los niveles de LH estuvieron por debajo del límite de cuantificación (0,07 ng/ml). La dosis de 0,1 mg/día en animales

ORX logró que los niveles de LH regresaran a los observados en los controles intactos. Se observaron efectos similares con la FSH. En los animales intactos, se observó una disminución significativa en los niveles de FSH con las dosis de 0,75 y 1 mg/día. En los animales ORX, se observó una disminución dependiente de la dosis en los niveles de FSH. Las dosis del Compuesto III > 0,1 mg/día en animales ORX lograron que los niveles de la FSH regresaran a los de los controles intactos.

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

| Compuesto III (mg/día) | Hormona luteinizante (LH) | | Hormona folículo estimulante (FSH) | |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| | Intacto (ng/ml) | ORX (ng/ml) | Intacto (ng/ml) | ORX (ng/ml) |
| Vehículo | 0,281 ± 0,126 ^b | 9,66 ± 1,13 ^a | 6,40 ± 1,58 ^b | 43,45 ± 4,97 ^a |
| 0.01 | 0,195 ± 0,106 ^b | 8,45 ± 2,44 ^a | 5,81 ± 0,31 ^b | 36,23 ± 7,75 ^a |
| 0.03 | 0,176 ± 0,092 ^b | 4,71 ± 1,72 ^{a,b} | 5,74 ± 0,78 ^b | 40,15 ± 3,33 ^a |
| 0.1 | 0,177 ± 0,058 ^b | 0,778 ± 0,479 ^b | 6,60 ± 1,06 ^b | 20,69 ± 3,52 ^{a,b} |
| 0.3 | < LOQ | < LOQ | 5,32 ± 1,80 ^b | 8,73 ± 2,25 ^b |
| 0.75 | < LOQ | < LOQ | 4,30 ± 0,62 ^{a,b} | 7,19 ± 1,11 ^b |
| 1 | < LOQ | < LOQ | 4,38 ± 0,42 ^{a,b} | 6,33 ± 0,70 ^b |

Actividad androgénica y anabólica después de una dosificación retardada

El Compuesto III restauró parcialmente el peso de la próstata y de las vesículas seminales en los animales ORX. Las próstatas se recuperaron hasta 9 % ± 3 %, 11 % ± 3 %, 23 % ± 5 %, 50 % ± 13 %, 62 % ± 12 %, y 71 % ± 5 %, mientras que las vesículas seminales se recuperaron hasta 7 % ± 1 %, 9 % ± 1 %, 23 % ± 8 %, 49 % ± 5 %, 67 % ± 12 %, y 67 % ± 11 % de los controles intactos para los grupos de dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1,0 mg/día, respectivamente. El Compuesto III restauró completamente el peso del músculo elevador del ano a las dosis > 0,1 mg/día. Los pesos del músculo elevador del ano se recuperaron a 56 % ± 7 %, 82 % ± 9 %, 103 % ± 11 %, 113 % ± 11 %, 121 % ± 7 %, y 120 % ± 7 % que corresponden a las dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75, y 1,0 mg/día, respectivamente. Los resultados se presentan gráficamente en la Figura 8. Los valores de E_{máx} y ED₅₀ se determinaron en cada tejido mediante un análisis de regresión no lineal en WinNonlin® y se presentan en la Figura 9. Los valores de E_{máx} fueron 75 % ± 8 %, 73 % ± 3 % y 126 % ± 4 % para la próstata, vesículas seminales, y el músculo elevador del ano, respectivamente. La ED₅₀ en la próstata, las vesículas seminales, y el músculo elevador del ano fue de 0,22 ± 0,05, 0,21 ± 0,02, y 0,013 ± 0,01 mg/día, respectivamente.

Ejemplo 4:

Caracterización farmacocinética del novedoso compuesto III SARM anabólico oral: El primer análisis en voluntarios saludables masculinos

Materiales y Métodos

Las cohortes de un máximo de 12 voluntarios saludables masculinos se dosificaron en cada nivel de dosis (9 activos, 3 placebo) en un diseño de estudio aleatorizado, a doble ciegas. Se reclutaron ocho cohortes (de 18 a 45 años de edad) y cada cohorte recibió una sola dosis oral que correspondió a 1, 3, 10, 30 o 100 mg del compuesto III (o placebo de igual volumen de PEG300) en solución, o 3 o 30 mg en cápsulas experimentales. El efecto de micronización (es decir, reducción del tamaño de partículas) se investigó en la farmacocinética del compuesto III en la forma de dosificación sólida oral de 30 mg. Las muestras para la evaluación farmacocinética del fármaco original se tomaron hasta 72 horas después de la dosificación.

Resultados

Las dosis del compuesto III en soluciones basadas en PEG300 a 1, 3, 10, 30 y 100 mg se absorbieron rápidamente en el tracto gastrointestinal. Todos los niveles de dosis resultaron en concentraciones plasmáticas del compuesto III que pudieron cuantificarse a través del último punto de tiempo recolectado (72 horas) (Figuras 10 a 12). La exposición (C_{máx} y AUC) al compuesto III aumentó con el incremento de la dosis y fue lineal para las soluciones por encima del intervalo de dosis de 1 a 100 mg. T_{máx} se alcanzó entre 0,8 y 2,3 horas (valor medio = 1,0 horas) para el compuesto III en solución, y entre 3,2 y 3,9 horas después de las formulaciones sólidas orales (Figuras 13 y 14). El tiempo de eliminación media terminal estuvo en el intervalo de 19 a 22 horas (valor medio = 20 horas) para las soluciones de 1-100 mg y la cápsula de 3 mg, y aumentó con las cápsulas de 30 mg a 27 y 31 horas para las micronizadas y no micronizadas, aunque no significativamente (p>0,1). La eliminación oral se asoció inversamente

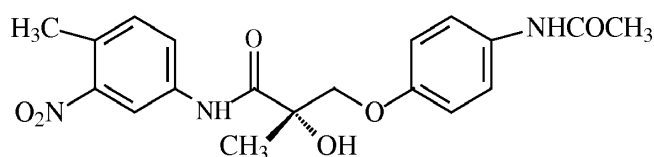
con el tiempo de vida media, con la cápsula no micronizada de 30 mg que mostró el mayor tiempo de vida media y la menor eliminación en comparación con las otras formas y cantidades de dosificación. La cápsula no micronizada y la solución de 3 mg tuvieron igual biodisponibilidad, pero en las dosis mayores (30 mg) la micronización mejoró la biodisponibilidad oral ($p < 0,05$) (Figura 12). Como sugirió un segundo valor máximo consistente en la fase de eliminación del fármaco, es posible que la recirculación enterohepática a través del sistema hepatobiliar juegue un papel en la redistribución del fármaco original.

Ejemplo 5

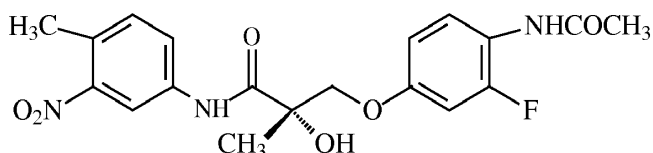
10 Actividad anabólica y androgénica de los SARM

Materiales. Los SARM se sintetizan esencialmente de acuerdo con métodos como los descritos en la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2004/0014975 A1. Las bombas osmóticas Alzet (modelo 2002) se adquieren de Alza Corp. (Palo Alto, CA).

Los SARM analizados comprenderán los siguientes:

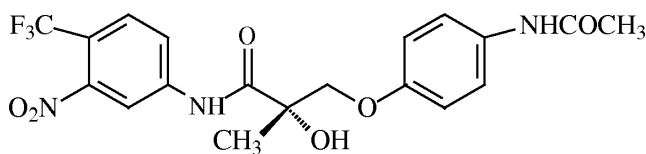


y

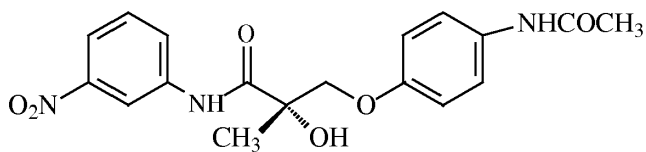


30

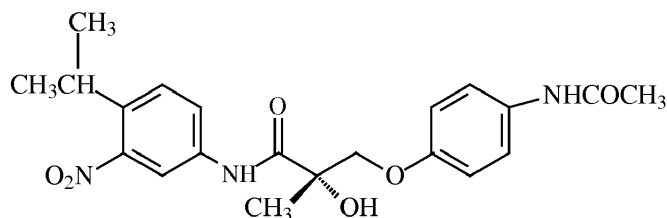
y su actividad se comparará con la de:



40



y



55

Diseño del estudio. Las ratas Sprague-Dawley, machos, inmaduras, con un peso entre 90 y 100 g, se distribuyen al azar en los grupos, con al menos 5 animales por grupo. Un día antes del inicio del tratamiento con el fármaco, los animales se retiran individualmente de la caja, se pesan y se anestesian con una dosis intraperitoneal de ketamina/xilacina (87/13 mg/kg; aproximadamente 1 ml por kg). Cuando se anestesian apropiadamente (es decir, no hay respuesta a un pinchazo en un dedo de una pata), las orejas de los animales se marcan con fines de identificación. Después los animales se colocan en una almohadilla estéril y su abdomen y escroto se lavan con betadina y alcohol al 70 %. Los testículos se extraen mediante una incisión en la línea media escrotal, con el uso de una sutura estéril para ligar el tejido supratesticular antes de la extirpación quirúrgica de cada testículo. El sitio de la

60

65

herida quirúrgica se cierra con clips de acero inoxidable esterilizados, para heridas, y el sitio se limpia con betadina. Se deja que los animales se recuperen sobre una almohadilla estéril (hasta que puedan pararse) y después se regresan a su caja.

5 Veinticuatro horas después, los animales se vuelven a anestésiar con ketamina/xilacina, y una bomba(s) osmótica(s) Alzet (modelo 2002) que contiene(n) el compuesto SARM se coloca(n) subcutáneamente en la región escapular. Las bombas osmóticas contienen el tratamiento apropiado (como se describe en el Ejemplo 3) disuelto en polietilenglicol 300 (PEG300). Las bombas osmóticas se llenan con la solución adecuada un día antes de la implantación. Los animales se controlan diariamente para detectar signos de toxicidad aguda por el tratamiento con los fármacos (por ejemplo, letargo, pelo áspero).

Después de 14 días de tratamiento con el fármaco, las ratas se anestésian con ketamina/xilacina. Los animales se sacrifican por exsanguinación bajo anestesia. Se recoge una muestra de sangre mediante punción venosa de la aorta abdominal y se somete a un análisis completo de la sangre. Una porción de la sangre se coloca en un tubo separado, se centrifuga a 12 000 g durante 1 minuto, y la capa plasmática se retira y se congela a -20 °C. Las próstatas ventrales, las vesículas seminales, el músculo elevador del ano, el hígado, los riñones, el bazo, los pulmones y el corazón se extraen, se eliminan los tejidos extraños, se pesan y se colocan en frascos que contienen formalina neutra tamponada al 10 %. Los tejidos conservados se someten a análisis histopatológico.

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

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

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

40 Ejemplo 6

Reducción de los niveles de colesterol por los SARM

Materiales y Métodos

45 Cien ratas Sprague Dawley (50 machos y 50 hembras) se dividieron en cinco grupos (n=10 por género por grupo), que representan el vehículo solamente (PEG300:40 % CavaSol® [75/25 (v/v)]), y cuatro grupos de dosis del Compuesto III. Los animales se administraron con el Compuesto III una vez diariamente mediante una sonda oral de acuerdo con su peso corporal más reciente con dosis de 0, 3, 10, 30 o 100 mg/kg. Durante el período del estudio, las ratas tuvieron acceso al agua y a una dieta de laboratorio estándar de Harlan Taklad Rodent Chow *ad libitum*. Después de 28 días consecutivos de dosificación, los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche, las muestras de sangre se recolectaron y se procesaron para obtener el suero. Los niveles séricos de colesterol total se determinaron con el uso de un método de ensayo de laboratorio automatizado.

55 Resultados

Las ratas machos y hembras en el grupo con vehículo solamente (0 mg/kg) tuvieron valores de colesterol total en suero de $92 \pm 13,5$ y 102 ± 13 mg/dl respectivamente. Estos valores se consideran dentro del intervalo histórico normal del laboratorio de prueba. Las dosis orales diarias del Compuesto III de 3 mg/kg o por encima de esta provocaron una reducción significativa en los niveles de colesterol total en ratas machos y hembras. A 3 mg/kg, en comparación con los animales control de vehículo, se observó una reducción aproximada del 30 % del colesterol total donde los machos y las hembras tuvieron $63 \pm 17,4$ y $74 \pm 14,2$ mg/dl respectivamente. Aunque se observó un efecto ligeramente mayor en el grupo de dosis más alta (100 mg/kg/día), en general, no se observó una relación dosis-respuesta en la reducción de los niveles de colesterol total en la rata Sprague Dawley. Los resultados se presentan gráficamente en la Figura 15.

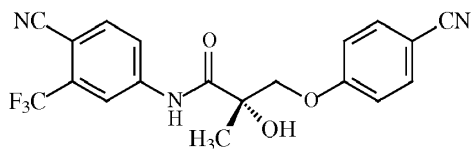
Se evaluará el efecto de los SARM en la inducción de toxicidad aguda, evaluado mediante pruebas hematológicas de diagnóstico y examen visual de los animales que reciben los tratamientos, así como la supresión de la hormona luteinizante (LH) o la hormona folículo estimulante (FSH), como se describió en el Ejemplo 4 anterior.

5

REIVINDICACIONES

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

5



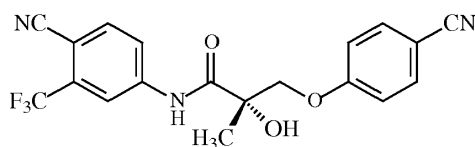
(III)

para usar como un medicamento.

15

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

20



(III)

para usar en el tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno óseo.

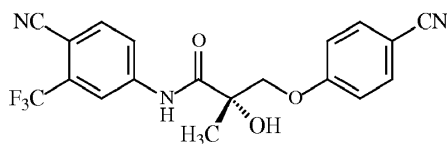
25

3. Un compuesto para usar de conformidad con la reivindicación 2, en donde dicho trastorno óseo es osteoporosis, osteopenia, aumento de la reabsorción ósea, fractura ósea, fragilidad ósea, pérdida de la densidad mineral ósea (DMO), o cualquier combinación de estos.

30

4. Un compuesto representado por una estructura de Fórmula (III):

35



(III)

40

para usar en el tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción de la incidencia de un trastorno de desgaste muscular en un sujeto.

45

5. Un compuesto para usar de conformidad con la reivindicación 4, en donde dicho trastorno de desgaste muscular se asocia con una distrofia muscular, una atrofia muscular, atrofia muscular bulbo-espinal asociada al cromosoma X (SBMA), una caquexia, desnutrición, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), cáncer, insuficiencia renal en etapa terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, infección por VIH, SIDA o una cardiomiopatía.

50

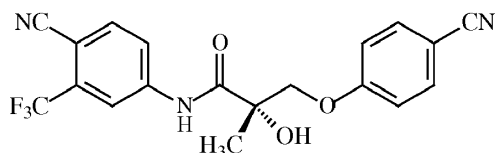
6. Un compuesto para usar de conformidad con la reivindicación 5, en donde dicha distrofia muscular es distrofia muscular de Duchenne.

55

7. Un compuesto para usar de conformidad con la reivindicación 5, en donde dicha caquexia es caquexia por cáncer.

8. Un compuesto representado por una estructura de Fórmula (III):

60



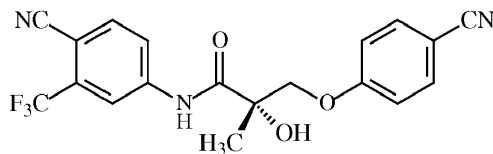
(III)

65

para usar en el tratamiento de hipercolesterolemia.

9. Un compuesto representado por una estructura de Fórmula (III):

5



10

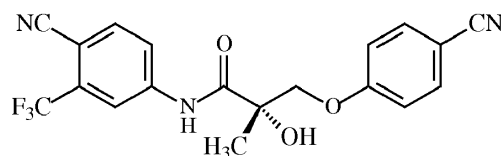
(III)

15 para usar en el tratamiento de la obesidad o la diabetes asociadas con un síndrome metabólico en un sujeto.

10. Un compuesto para usar de conformidad con la reivindicación 9, en donde dicho sujeto tiene un desequilibrio, trastorno, o enfermedad hormonales.

- 20 11. Un compuesto representado por una estructura de Fórmula (III):

25

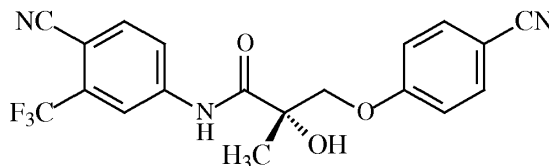


(III)

30 para usar en la promoción o aceleración de la recuperación después de un procedimiento quirúrgico.

12. Un compuesto representado por una estructura de Fórmula (III):

35



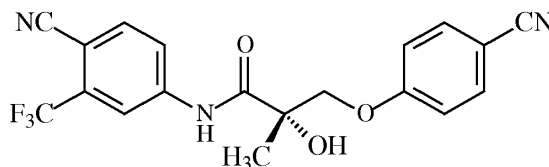
40

(III)

para usar en la promoción o supresión de la espermatogénesis en un sujeto masculino.

- 45 13. Un compuesto representado por una estructura de Fórmula (III):

50



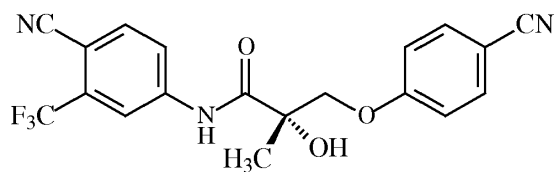
(III)

55 para usar en el tratamiento, en un sujeto masculino, de una afección relacionada con hormonas, seleccionada de disfunción sexual, disminución de la libido sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones cognitivas y del estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, hiperplasia prostática benigna y/o cáncer de próstata.

60

14. Un compuesto representado por una estructura de Fórmula (III):

65



(III)

10

para usar en el tratamiento, en un sujeto femenino, de una afección relacionada con hormonas, seleccionada de disfunción sexual, disminución de la libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones cognitivas y del estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer de ovario.

15

15. El compuesto para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde dicho compuesto es su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de estos.

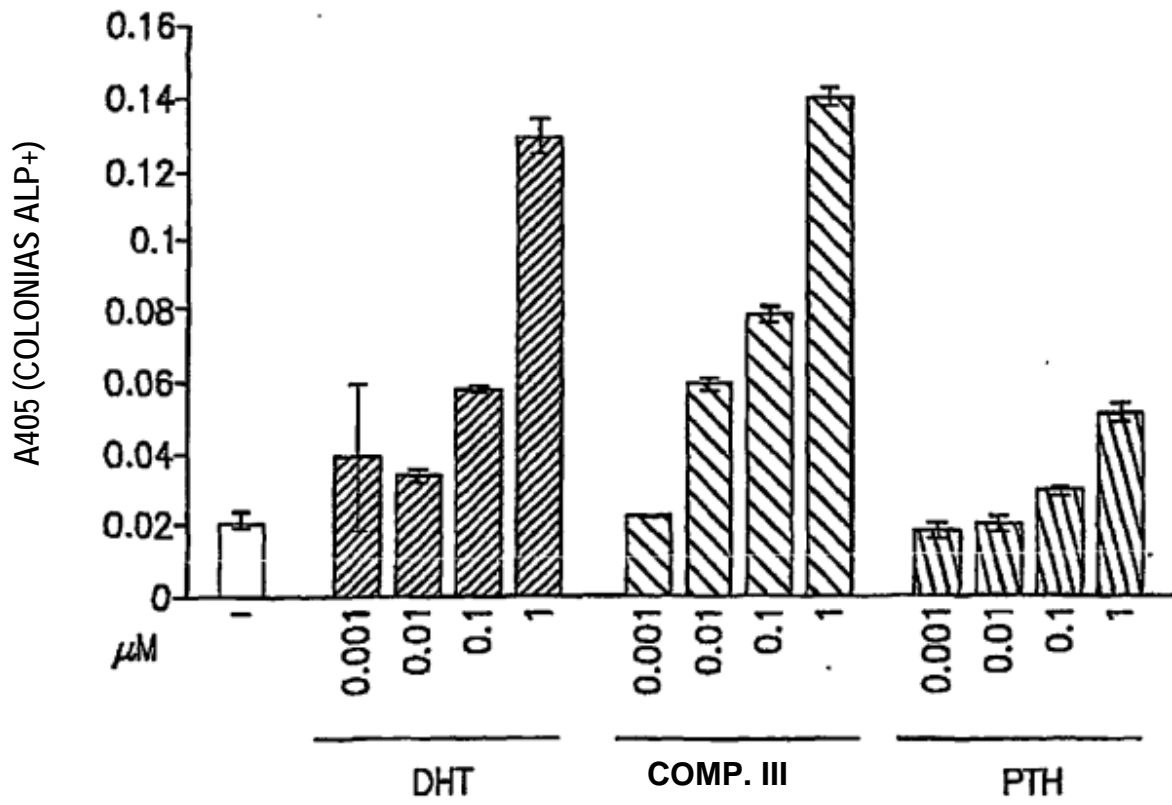


Figura 1

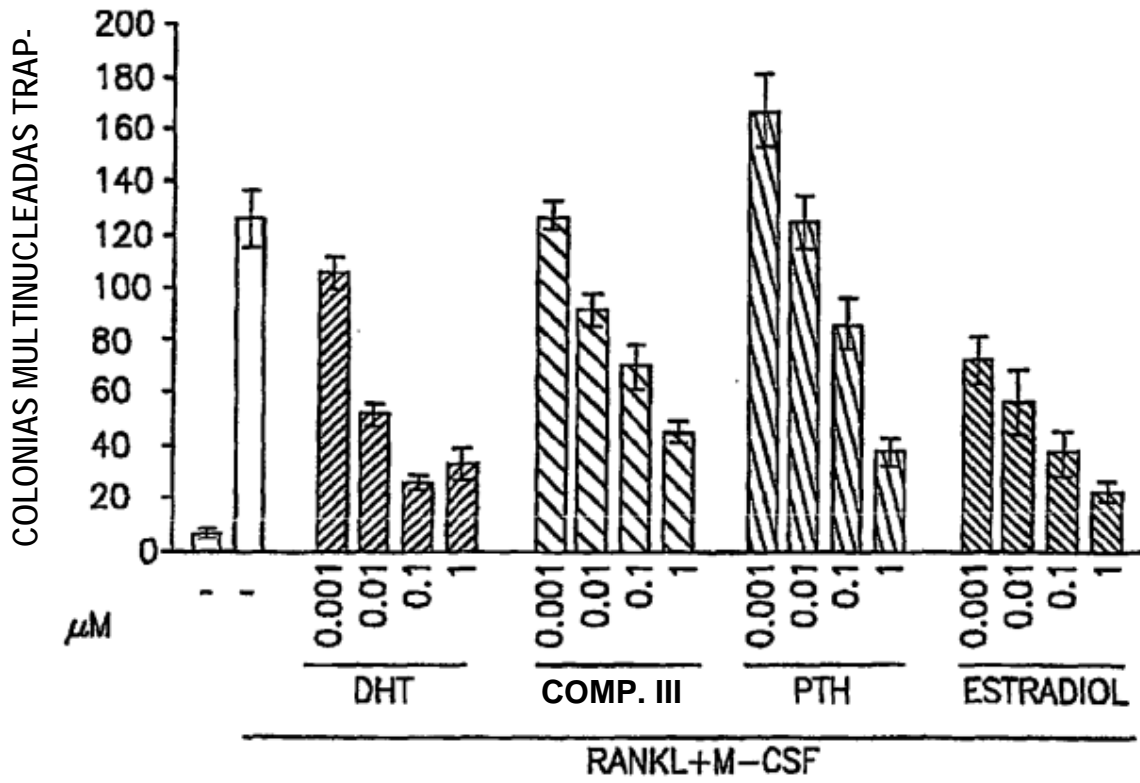
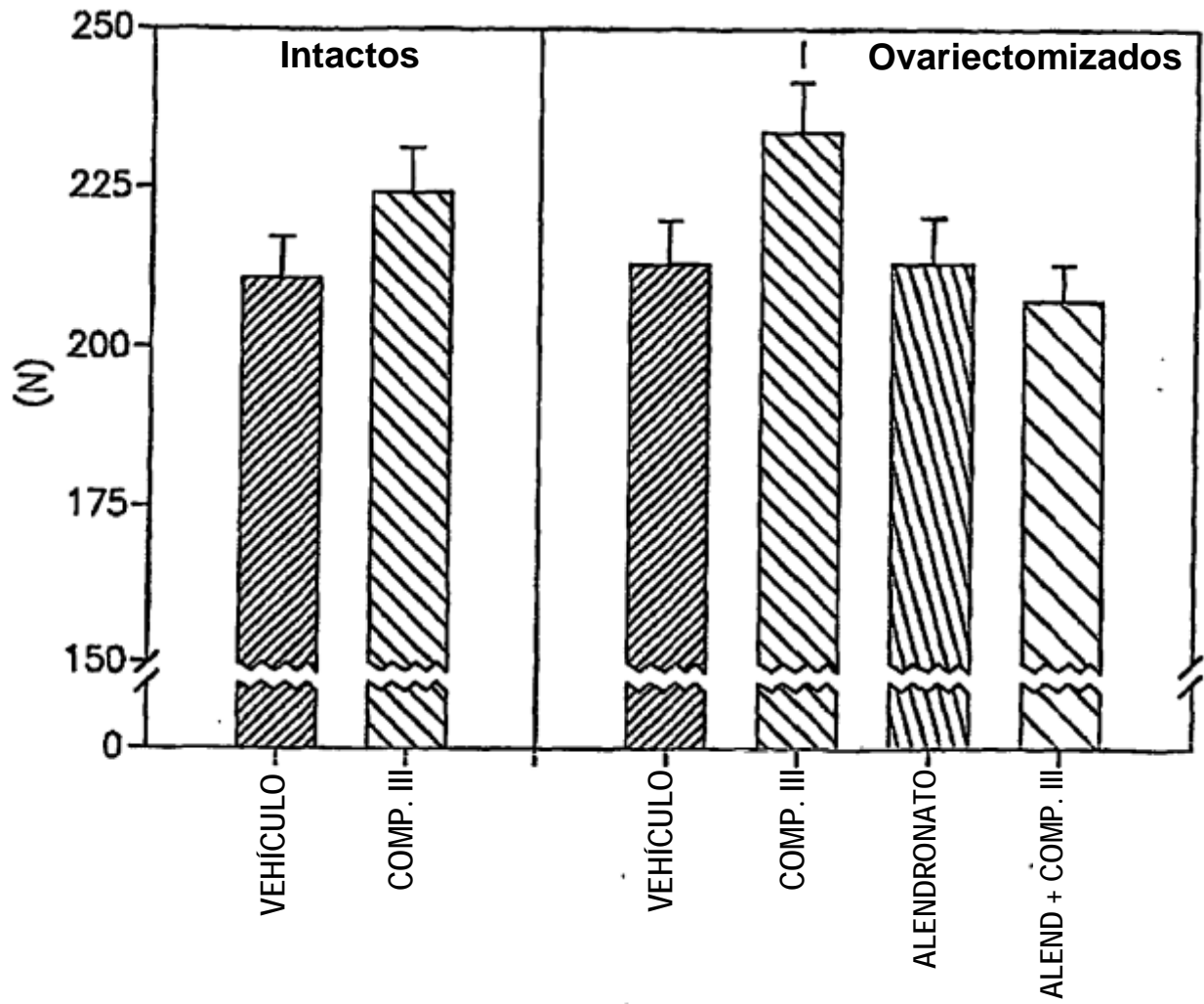
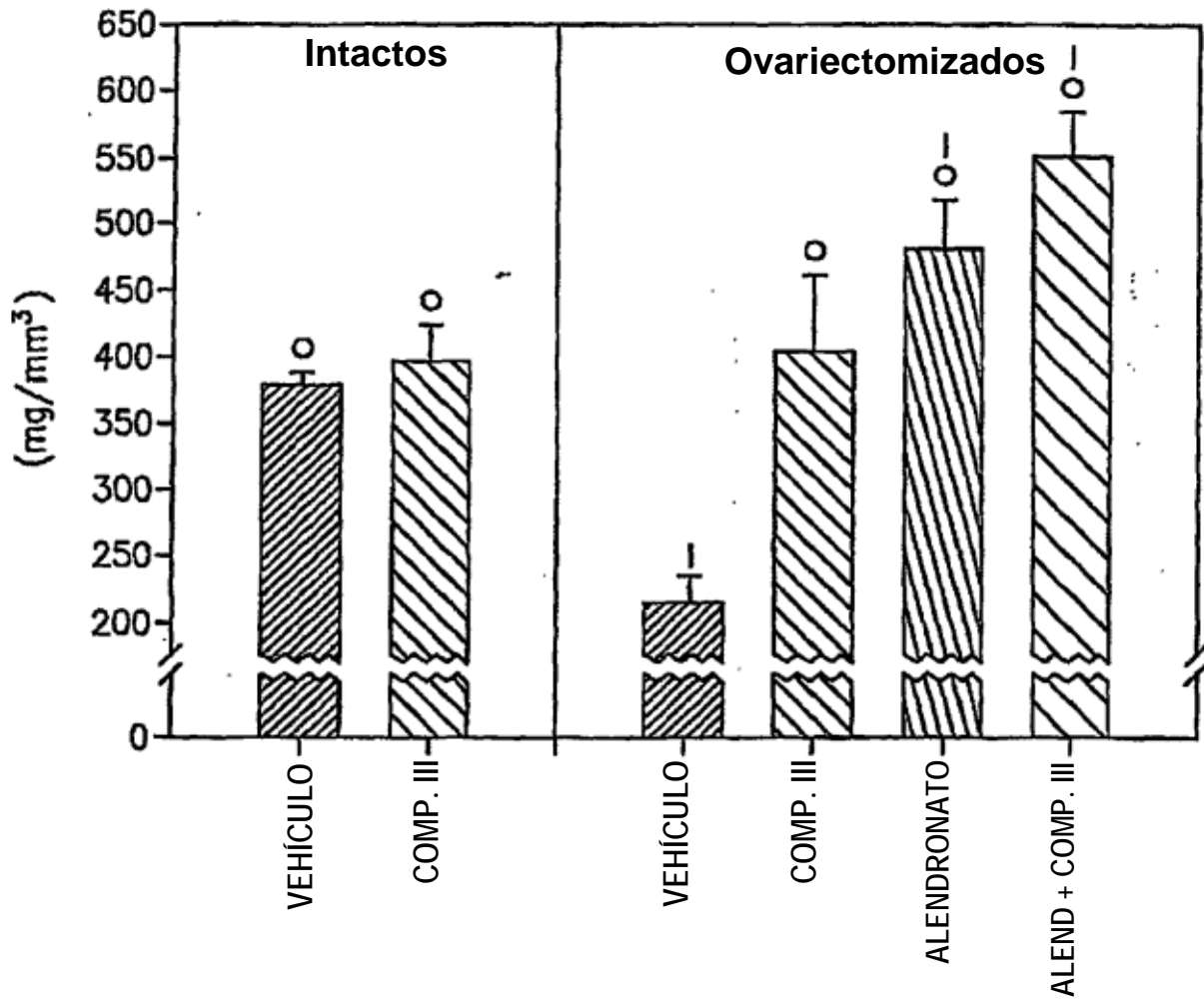


Figura 2



¹P<0.05vs. Controles de vehículo intactos

Figura 3



¹P<0.05vs. Controles de vehículo intactos
[°]P<0.05vs. Controles de vehículo OVX

Figura 4

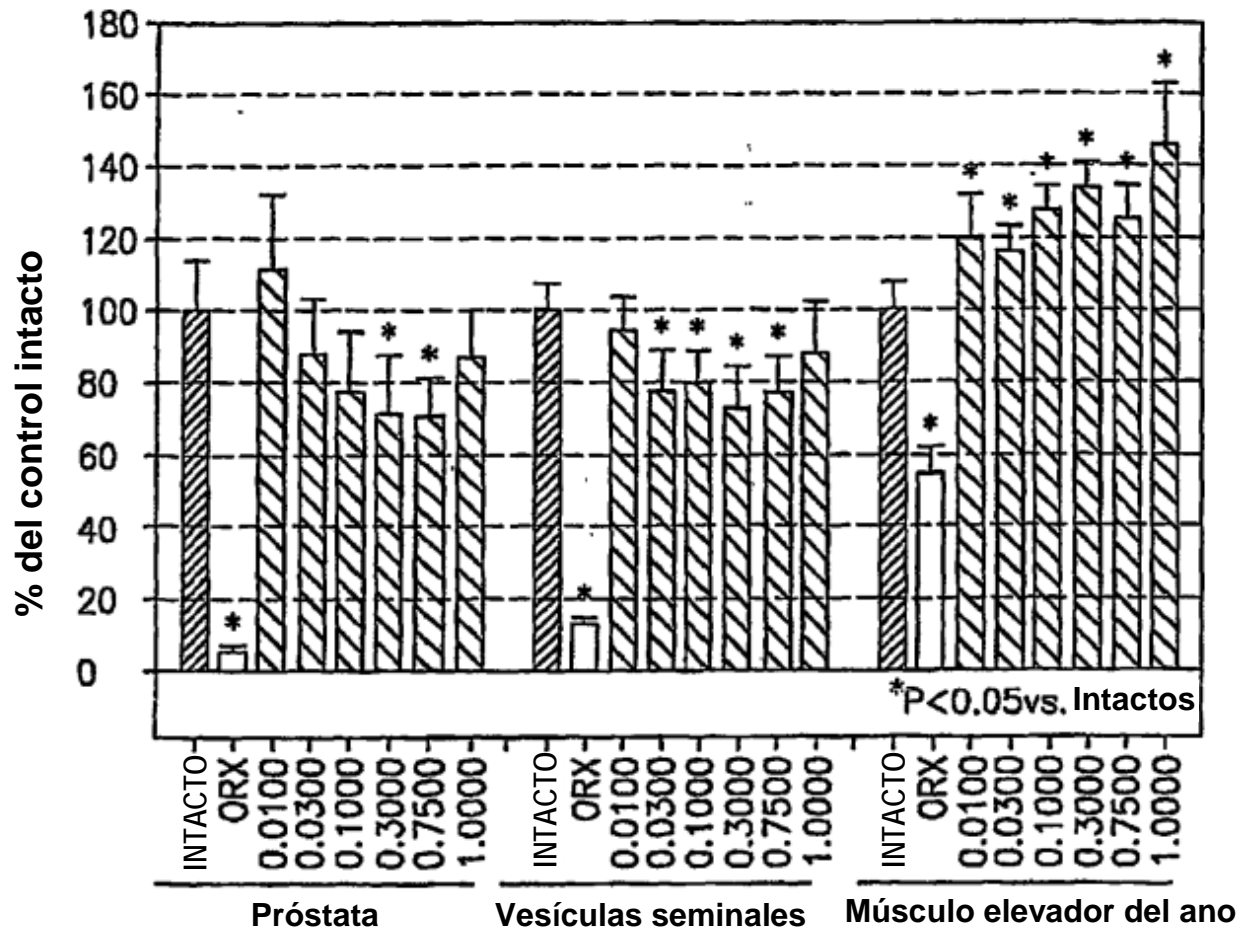


Figura 5

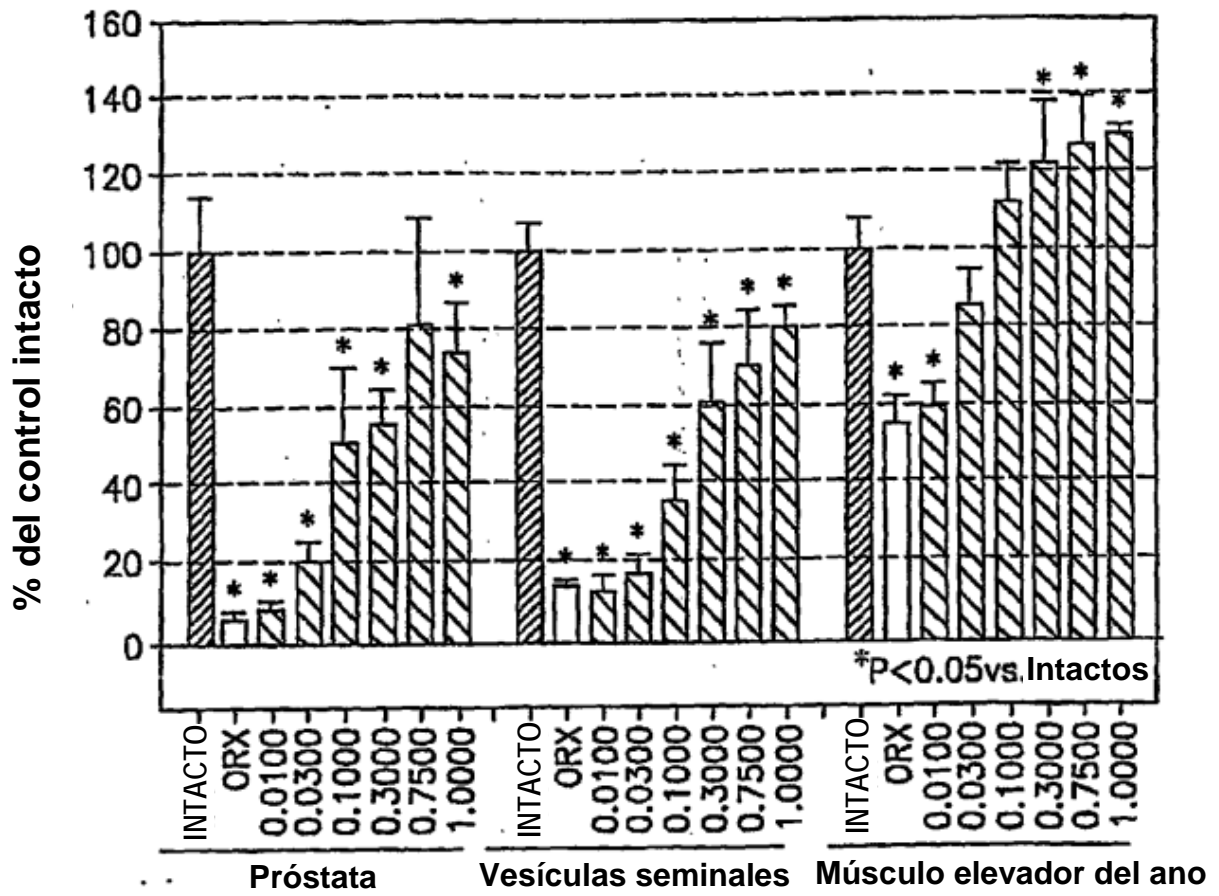


Figura 6

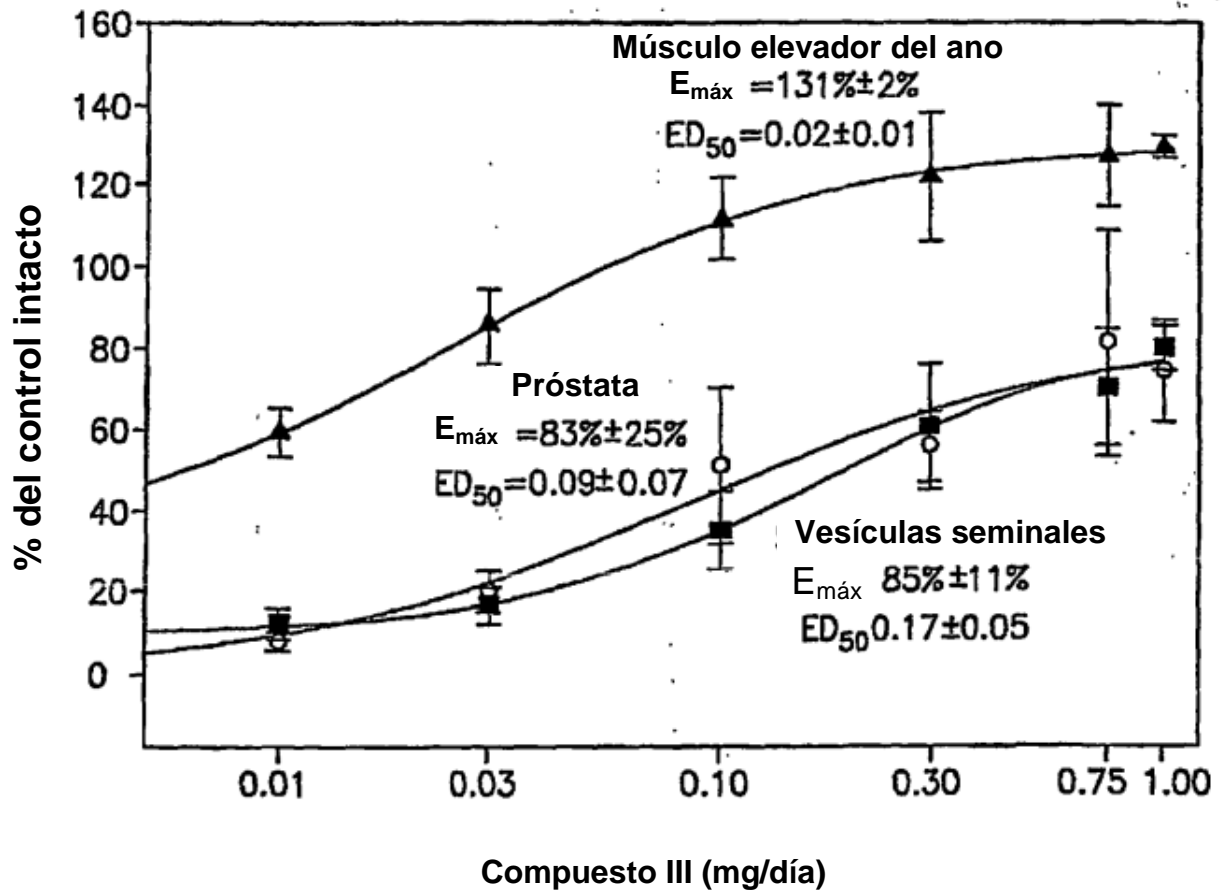


Figura 7

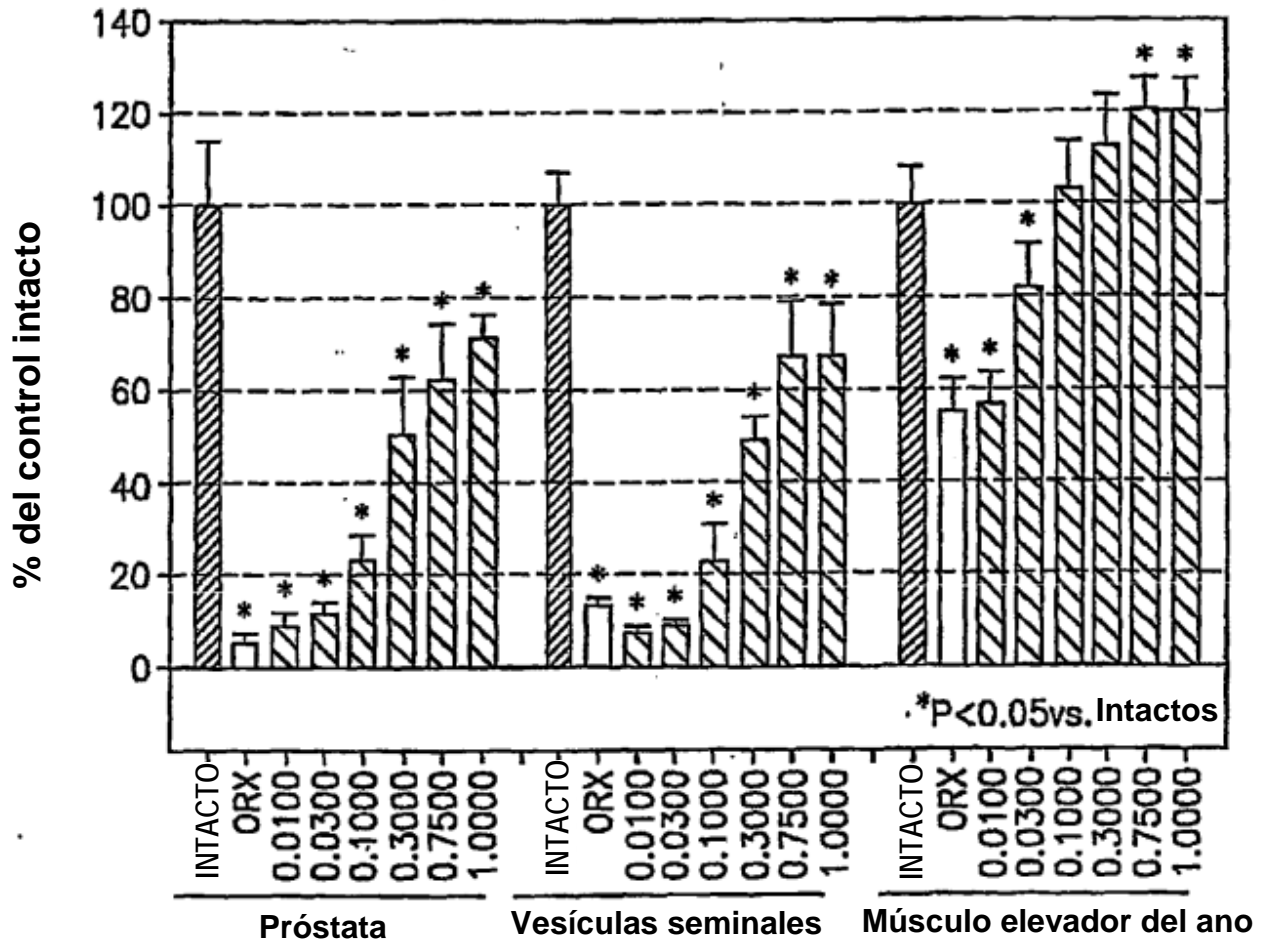


Figura 8

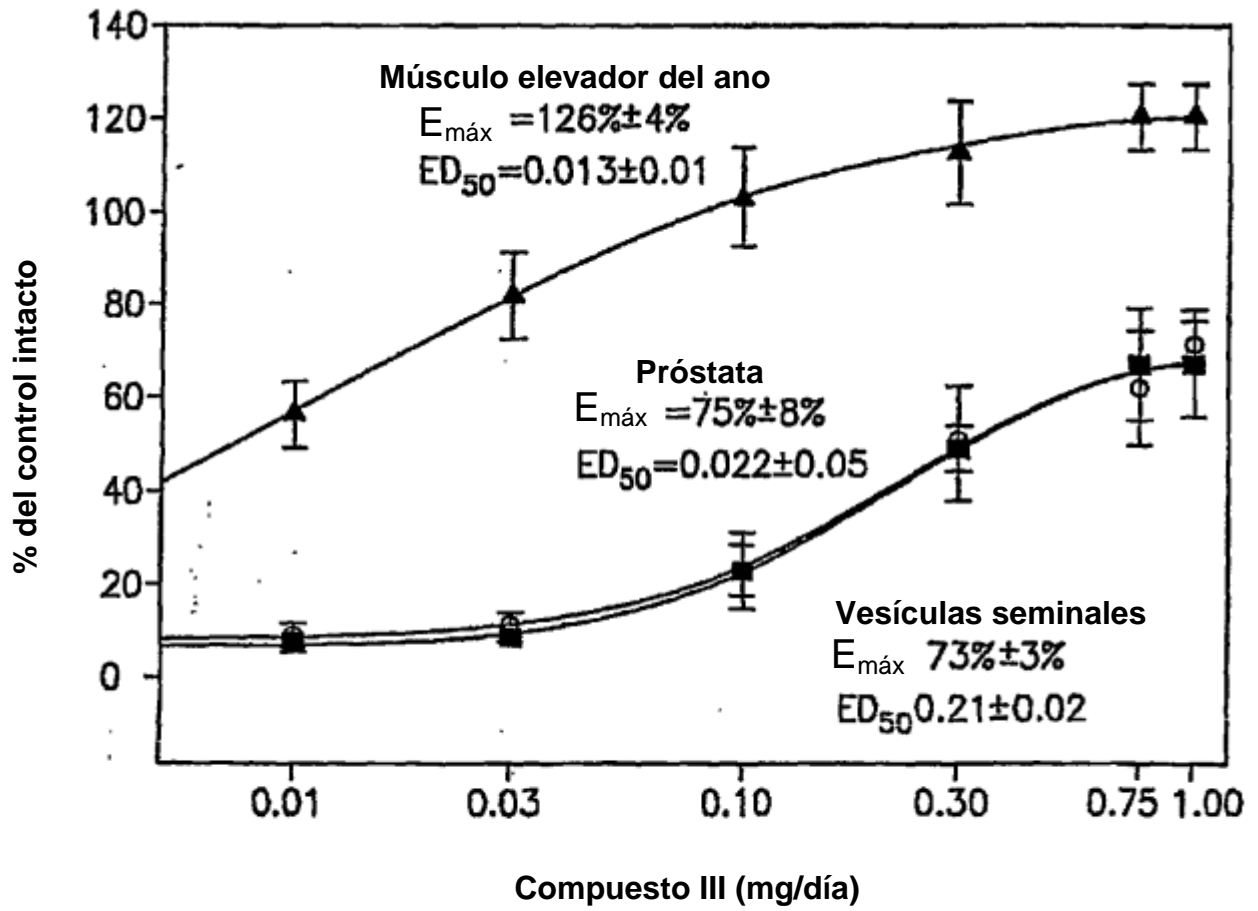


Figura 9

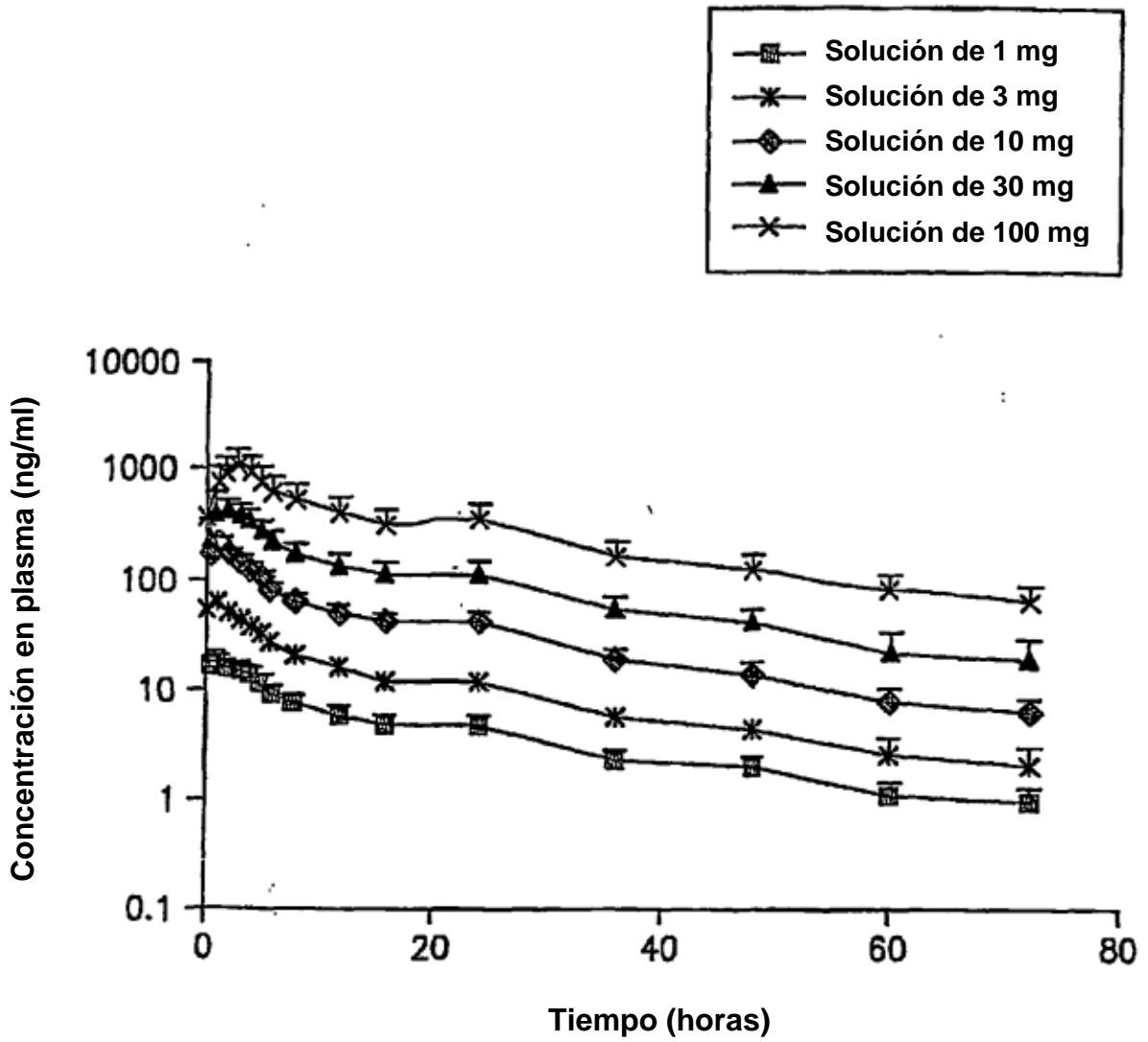


Figura 10

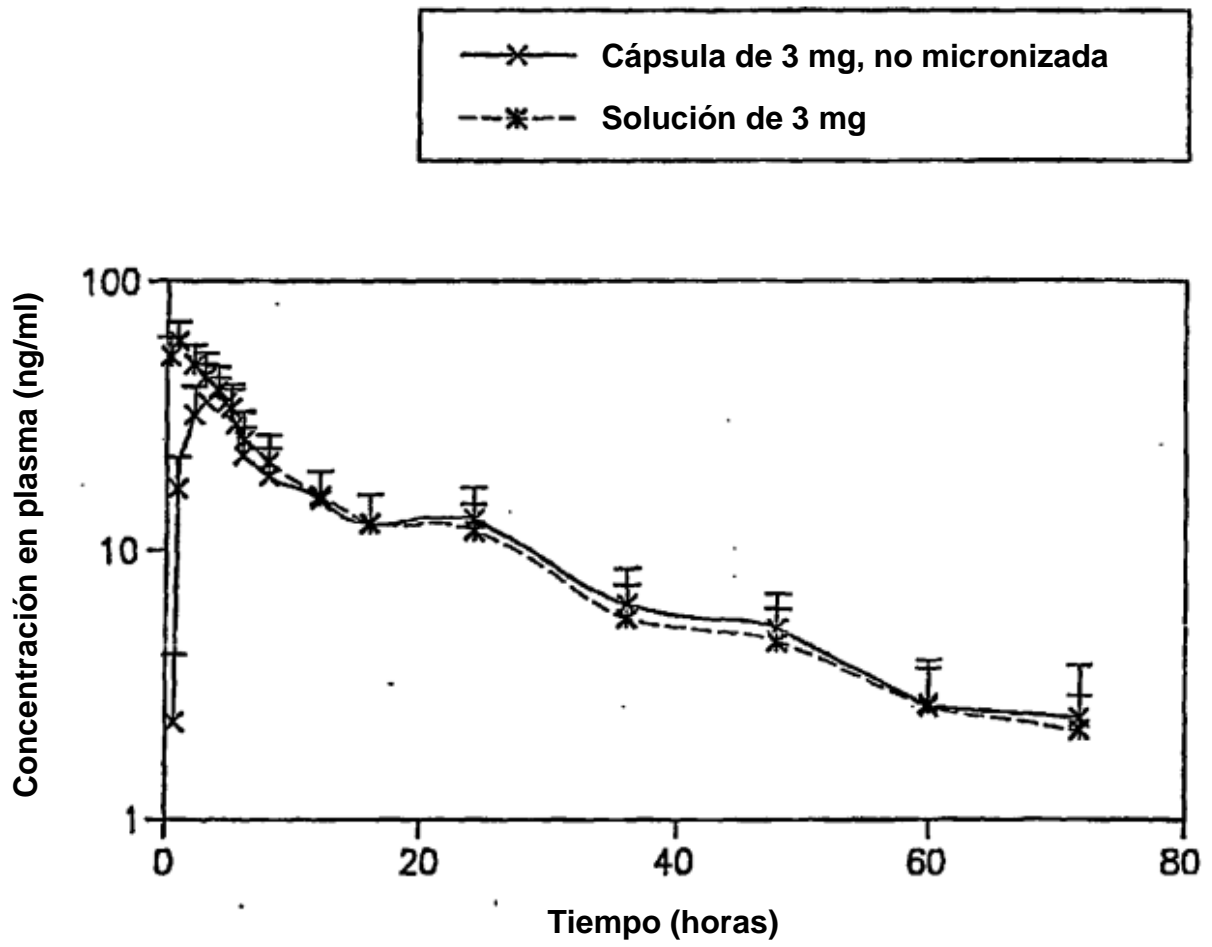


Figura 11

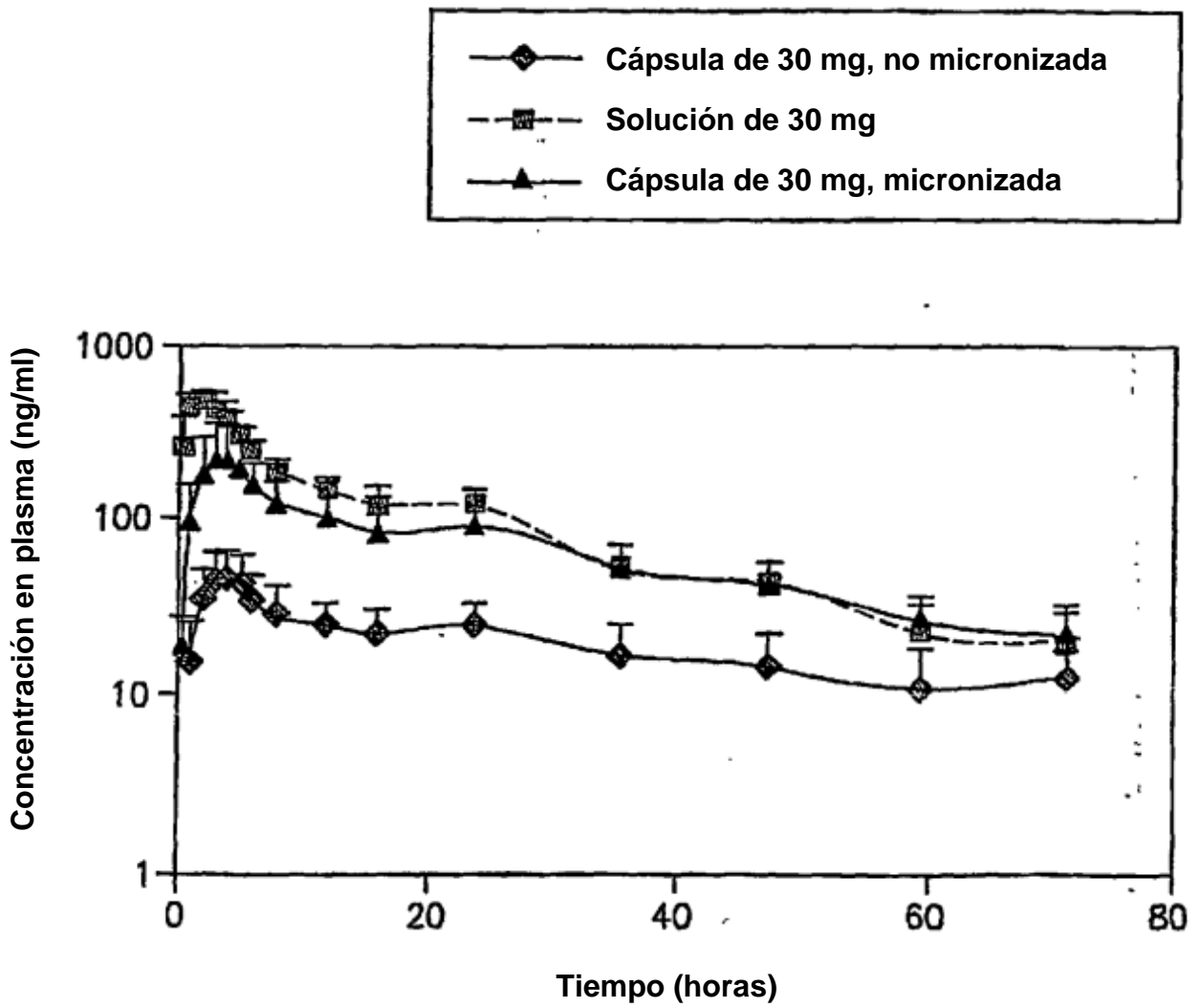


Figura 12

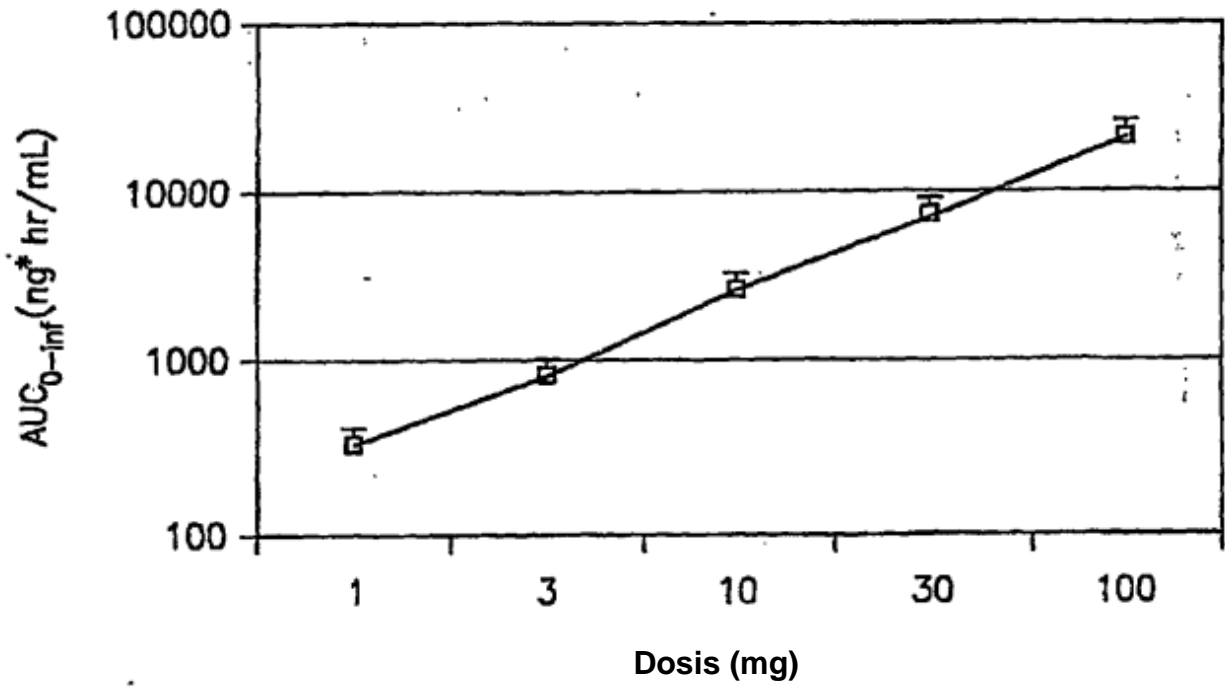


Figura 13

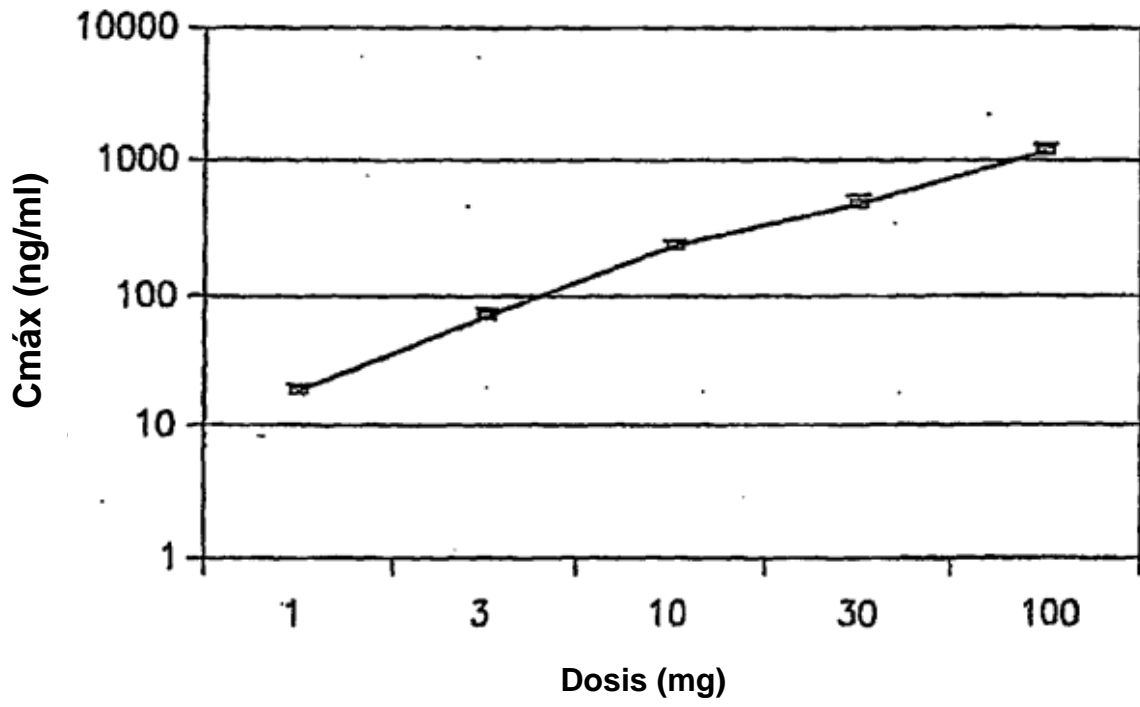
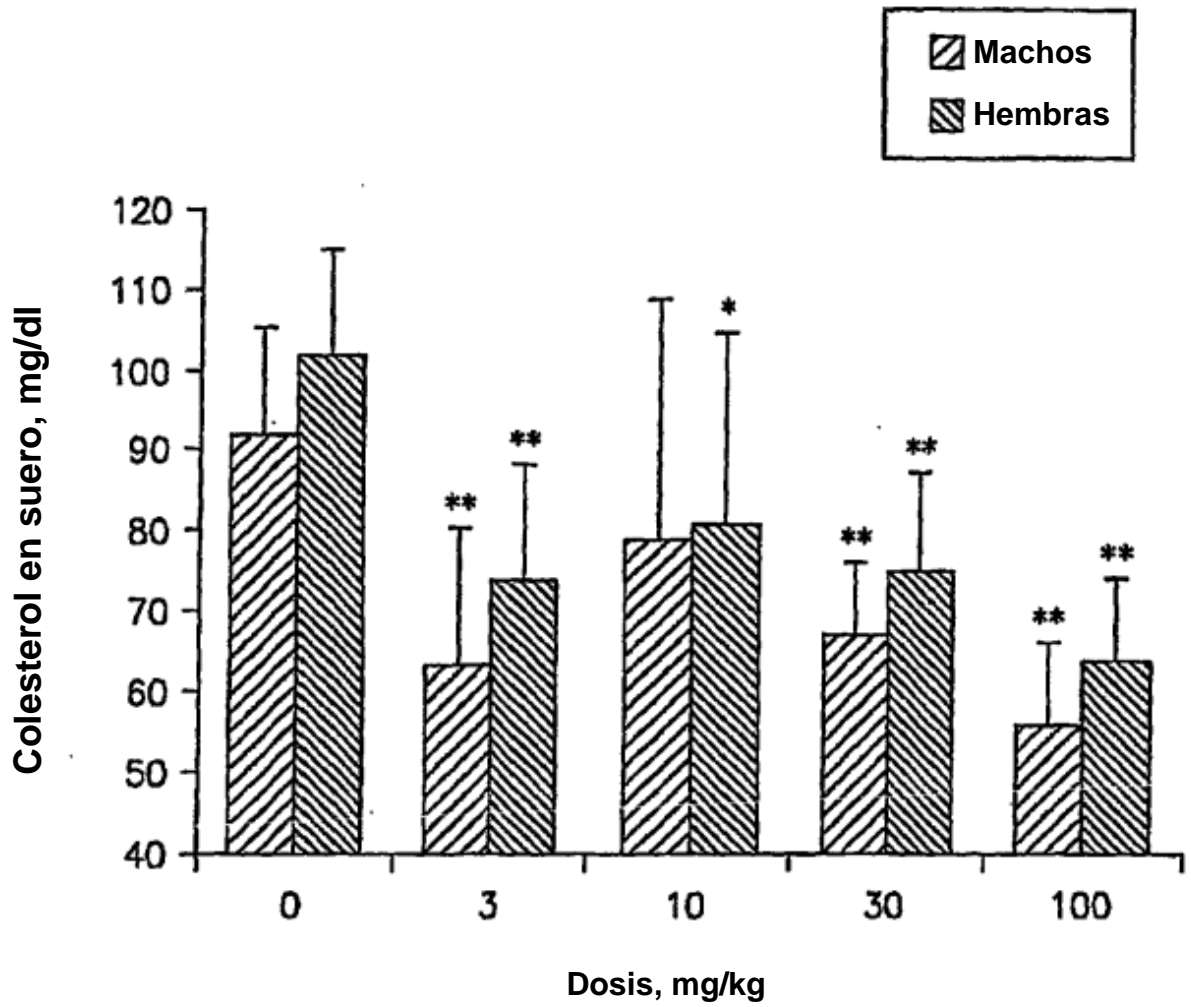


Figura 14



* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

Figura 15