

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 912**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 209/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2013 PCT/IB2013/001530**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14013309**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2013 E 13758975 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2875013**

54 Título: **Indolcarbonitrilos como moduladores selectivos de los receptores de andrógenos**

30 Prioridad:

17.07.2012 US 201261672455 P

04.01.2013 US 201361748874 P

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

07.03.2018

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (100.0%)**

**980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9SG, GB**

72 Inventor/es:

**TURNBULL, PHILIP, STEWART y
CADILLA, RODOLFO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 657 912 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

Indolcarbonitrilos como moduladores selectivos de los receptores de andrógenos

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a compuestos no esteroideos que son moduladores del receptor de andrógeno, y a los métodos para su uso en tratamiento.

Antecedentes de la invención

Se sabe que los ligandos del receptor nuclear (NR) esteroideos tienen funciones importantes en la salud de tanto hombres como mujeres. La testosterona (T) y la dihidrotestosterona (DHT) son ligandos esteroideos endógenos para el receptor de andrógeno (AR) que parecen tener una función en todo tipo de tejido encontrado en el cuerpo del mamífero. Durante el desarrollo del feto, los andrógenos tienen una función en la diferenciación sexual y el desarrollo de los órganos sexuales masculinos. El desarrollo sexual adicional es mediado por los andrógenos durante la pubertad. Los andrógenos tienen diversas funciones en el adulto, incluyendo la estimulación y el mantenimiento de los órganos auxiliares sexuales masculinos y mantenimiento del sistema musculoesquelético. La función cognoscitiva, la sexualidad, la agresión, y el humor son algunos de los aspectos del comportamiento mediados por los andrógenos. Los andrógenos tienen un efecto fisiológico sobre la piel, el hueso, y el músculo esquelético, así como sobre la sangre, los lípidos, y las células sanguíneas (Chang, C. y Whipple, G. *Androgens and Androgen Receptors*. Kluwer Academic Publishers: Boston, MA, 2002).

Muchos estudios clínicos con testosterona han demostrado ganancias significativas en la masa y en la función muscular junto con disminuciones en la grasa visceral. Véase, por ejemplo, Bhasin (2003) *S. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 58: 1002-8, y Ferrando, A. A. y colaboradores (2002) *Am. J. Phys. Endo. Met.* 282: E601–E607. La terapia de reemplazo de andrógeno (ART) en los hombres mejora los parámetros de la composición corporal, tales como la masa muscular, la fuerza, y la densidad mineral ósea (véase, por ejemplo, Asthana, S. y colaboradores (2004) *J. Ger., Series A: Biol. Sci. Med. Sci.* 59: 461-465). También existe evidencia de una mejora en los parámetros tangibles, tales como la libido y el humor. Los andrologistas y otros especialistas están usando cada vez más andrógenos para el tratamiento de los síntomas de la deficiencia de andrógeno. La terapia de reemplazo de andrógeno (ART), utilizando T y sus congéneres, está disponible en formas de dosificación transdérmica, inyectable, y oral. Todas las opciones de tratamiento actuales tienen contraindicaciones (por ejemplo, cáncer de próstata), y efectos secundarios, tales como aumento de hematocrito, toxicidad hepática, y apnea del sueño. Los efectos secundarios por la terapia de andrógeno en las mujeres incluyen: acné, hirsutismo, y reducción de los niveles de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), un efecto secundario notorio que también se ve en los hombres.

Los agentes que podrían proporcionar selectivamente los beneficios de los andrógenos y reducir mucho el perfil de efectos secundarios serían de gran valor terapéutico. Es interesante que se sabe que ciertos ligandos del receptor nuclear (NR) ejercen su acción de una manera selectiva del tejido (véase, por ejemplo, Smith y colaboradores (2004) *Endoc. Rev.* 25:45-71). Esta selectividad surge a partir de la capacidad particular de estos ligandos para funcionar como agonistas en algunos tejidos, mientras que no tienen efecto alguno, o incluso un efecto antagonista sobre otros tejidos. A estas moléculas se les ha dado el término “modulador selectivo del receptor” (SRM). Un compuesto sintético que se enlaza a un receptor intracelular e imita los efectos de la hormona nativa es referido como un agonista. Un compuesto que inhibe el efecto de la hormona nativa se denomina como un antagonista. El término “moduladores” se refiere a los compuestos que tienen un espectro de actividades en el rango desde el agonismo total al agonismo parcial y hasta el antagonismo total.

SARMs (moduladores selectivos de los receptores de andrógenos) representan una clase que está surgiendo de productos farmacoterapéuticos de molécula pequeña que tienen el potencial para proporcionar los importantes beneficios de la terapia de andrógeno sin los efectos secundarios indeseados. Muchos moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARMs) con efectos selectivos de tejido demostrados están actualmente en las primeras etapas de desarrollo. Véase, por ejemplo, Mohler, M. L. y colaboradores (2009) *J. Med. Chem.* 52(12): 3597-617. Una molécula moduladora selectiva del receptor de andrógeno (SARM) notoria, Ostarine^{MR}, recientemente ha completado los estudios clínicos de fases I y II. Véase, por ejemplo, Zilbermint, M. F. y Dobs, A. S. (2009) *Future Oncology* 5(8): 1211-20. Ostarine^{MR} parece aumentar la masa corporal magra total y mejoran el desempeño funcional. Debido a sus propiedades anabólicas altamente selectivas y a sus actividades de dispersión androgénica demostradas, los moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARMs) deben ser útiles para la prevención y/o el tratamiento de muchas enfermedades, tanto en los hombres como en las mujeres, incluyendo, pero no limitándose a, sarcopenia, caquexias (incluyendo aquéllas asociadas con cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y enfermedad renal en fase terminal (ESRD), incontinencia urinaria, osteoporosis, fragilidad, ojo seco, y otras condiciones asociadas con el envejecimiento o con la deficiencia de andrógeno. Véase, por ejemplo, Ho y colaboradores (2004) *Curr Opin Obstet Gynecol.* 16: 405-9; Albaaj y colaboradores (2006) *Postgrad Med J* 82: 693-6; Caminti y colaboradores (2009) *J Am Coll Cardiol.* 54(10):

919-27; Iellamo y colaboradores (2010) *J Am Coll Cardiol.* 56(16): 1310-6; Svartberg (2010) *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 17(3): 257-61, y Mammadov y colaboradores (2011) *Int Urol Nephrol* 43: 1003-8. Los moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARMs) también son una promesa para usarse en la promoción de la regeneración y reparación muscular (véase, por ejemplo, Serra y colaboradores (Publicación Electrónica, 12 de abril de 2012) doi:10.1093/Gerona/ gls083), en las áreas de la anticoncepción masculina hormonal e hiperplasia prostática benigna (BPH), y en el sanado de heridas (véase, por ejemplo, Demling (2009) e*Plasty* 9: e9).

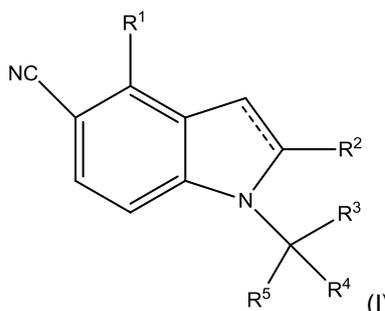
Se puede hacer referencia adicional a WO2008/042571 y WO2010/118287.

Los estudios pre-clínicos y los datos clínicos que están surgiendo demuestran el potencial terapéutico de los moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARMs) para resolver las necesidades médicas insatisfechas de muchos pacientes. Las ventajas demostradas de esta clase de compuestos en comparación con los andrógenos esteroideos (por ejemplo, actividad selectiva del tejido, administración oral, selectividad del receptor de andrógeno (AR), y la falta de efecto androgénico) colocan a los moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARMs) para un futuro brillante de aplicaciones terapéuticas. De conformidad con lo anterior, sigue existiendo una necesidad en la materia de nuevos moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARMs) para uso terapéutico.

Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a compuestos no esteroideos que son moduladores del receptor de andrógeno, y también al uso de estos compuestos en terapia.

Se describen compuestos de la fórmula (I):



o una sal de los mismos, en donde:



indica un enlace simple o doble;

R¹ es -CF₃, -C≡N, o halo;

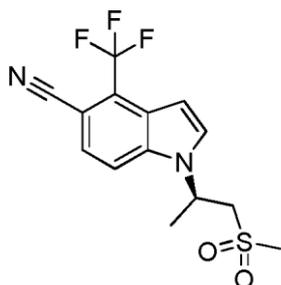
R² es H, alquilo C₁₋₃, o -CHF₂;

R³ es H o alquilo C₁₋₃;

R⁴ es -C(O)OCH₃, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OH, -CH₂SCH₃, -CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)CH₃, o fenilo o piridinilo, en donde dicho fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados a partir de -C≡N y halógeno; y

R⁵ es H o metilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

(R)-1-(1-(Metilsulfonyl)propan-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-indol-5-carbonitrilo.

5 Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la presente invención, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, para utilizarse como una sustancia terapéutica activa.

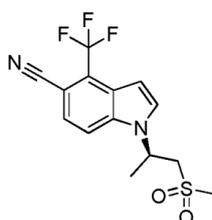
10 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, para uso en la aceleración de la curación de heridas y la curación de quemaduras y en el tratamiento de hipogonadismo, sarcopenia, osteoporosis, desgaste muscular, enfermedades debilitantes, caquexia (incluyendo caquexias asociadas con cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal en fase terminal (ESRD), insuficiencia cardíaca, enfermedad por VIH, el tratamiento de VIH, y diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2), fragilidad, ojo seco, hiperplasia prostática, cáncer de próstata, cáncer de mama, condiciones vasomotoras menopáusicas y andropáusicas, disfunción sexual, disfunción eréctil, depresión, enfermedad fibroide uterina, endometriosis, incontinencia urinaria (incluyendo incontinencia urinaria asociada con desgaste de músculo y/o tejido del suelo pélvico), acné, hirsutismo, anticoncepción masculina, impotencia, y en el uso como terapia hormonal sustitutiva masculina y femenina, como un estimulante de hematopoyesis, y como un agente anabólico.

20 Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para uso en la aceleración de la curación de heridas y en el tratamiento de hipogonadismo, sarcopenia, osteoporosis, desgaste muscular, enfermedades debilitantes, desgaste muscular y caquexia (incluyendo desgaste muscular y caquexias asociadas con cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal en fase terminal (ESRD), insuficiencia cardíaca, enfermedad por VIH, el tratamiento de VIH, y diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2), fragilidad, ojo seco, hiperplasia prostática, cáncer de próstata, cáncer de mama, condiciones vasomotoras menopáusicas y andropáusicas, incontinencia urinaria (incluyendo incontinencia urinaria asociada con desgaste de músculo y/o tejido del suelo pélvico), disfunción sexual, disfunción eréctil, depresión, enfermedad fibroide uterina, endometriosis, acné, hirsutismo, anticoncepción masculina, impotencia, y en el uso como terapia hormonal sustitutiva masculina y femenina, como un estimulante de hematopoyesis, y como un agente anabólico.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en el tratamiento de una lesión muscular, o en la aceleración de la reparación muscular. Adicionalmente se incluye el uso de un compuesto de la presente invención, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de lesión muscular o para la aceleración de la reparación muscular.

Descripción detallada de la invención

35 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ia):



(Ia)

(R)-1-(1-(Metilsulfonil)propan-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-indol-5-carbonitrilo.

Como se utiliza aquí, el término "halo" o "halógeno" se refiere a los grupos fluoro, cloro, bromo, o yodo.

5 Como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que preferiblemente tiene el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo", como se utiliza aquí, incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo.

Como se utiliza a lo largo de toda esta memoria descriptiva, el número de átomos preferido, tales como átomos de carbono, estará representado, por ejemplo, por la frase "alquilo Cx-Cy", que se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, que contiene el número especificado de átomos de carbono.

El compuesto es (R)-1-(1-(metilsulfonil)-propan-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-indol-5-carbonitrilo.

10 Se cree que el compuesto de la presente invención modula la función de uno o más receptores de la hormona nuclear. En particular, el compuesto de la presente invención modula el receptor de andrógeno ("AR"). La presente descripción incluye compuestos que son agonistas selectivos, agonistas parciales, antagonistas, o antagonistas parciales del AR. El compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento de las enfermedades y condiciones asociadas con AR, por ejemplo, una enfermedad o condición que es prevenida,
15 aliviada, o curada a través de la modulación de la función o actividad del AR. Esta modulación puede estar aislada dentro de ciertos tejidos o muy extendida por todo el cuerpo del sujeto que se está tratando.

Como se utiliza aquí, el término "tratamiento" se refiere a aliviar la condición especificada, eliminar o reducir los síntomas de la condición, hacer más lento o eliminar el progreso de la condición.

20 El compuesto de la presente invención también puede ser útil para prevenir o retardar la presentación inicial de la condición en un sujeto, o la recurrencia de la condición en un sujeto anteriormente afligido.

Una realización de la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención, para uso en terapia médica. En particular, la presente invención proporciona el tratamiento de los trastornos mediados por la actividad androgénica. De una manera más particular, la presente invención proporciona el tratamiento de los trastornos que respondan a la actividad anabólica y/o androgénica selectiva del tejido.

25 Una realización de la presente invención es el compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento de una variedad de trastornos, incluyendo, pero no limitándose a, osteoporosis y/o la prevención de pérdida de masa ósea, densidad ósea o crecimiento óseo, osteoartritis, aceleración de reparación y curación de fracturas óseas, aceleración de curación en reemplazo de articulación, enfermedad periodontal, aceleración de reparación o crecimiento de diente, enfermedad de Paget, osteocondrodisplasias, desgaste muscular, el
30 mantenimiento y la mejora de la fuerza y la función muscular, fragilidad o declinación funcional relacionada con el envejecimiento (ARFD), ojo seco, sarcopenia, enfermedad renal en fase terminal (ESRD), síndrome de fatiga crónica, mialgia crónica, síndrome de fatiga aguda, sepsis, aceleración de la curación de heridas, mantenimiento de la función sensorial, enfermedad crónica del hígado, SIDA, ingravidez, recuperación de quemaduras y traumatismos, trombocitopenia, síndrome de intestino corto, síndrome de intestino irritable,
35 enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, obesidad, trastornos de la alimentación, incluyendo anorexia asociada con caquexia o envejecimiento, hipercortisolismo y síndrome de Cushing, enfermedad cardiovascular o disfunción cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, alta presión sanguínea, células tumorales malignas que contienen el receptor de andrógeno, incluyendo de mama, cerebro, piel, ovario, vejiga, linfáticas, hígado, riñón, uterinas, páncreas, endometrio, pulmón, colon, y
40 próstata, hiperplasia prostática, hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica, anemia, hiperpilosidad, adenomas y neoplasias de la próstata, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes, síndrome X, dislipidemia, condiciones vasomotoras menopáusicas, incontinencia urinaria, aterosclerosis, mejora de libido, disfunción sexual, depresión, nerviosismo, irritabilidad, estrés, energía mental reducida y baja auto-estima, mejora de la función cognoscitiva, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, contrarresto de preeclampsia, síndrome premenstrual, anti-concepción, enfermedad fibroide uterina, proliferación de células de músculo liso aórtico, reemplazo hormonal masculino, o ADAM.

También se describe un método para el tratamiento de un mamífero que requiere del tratamiento de una variedad de trastornos, incluyendo, pero no limitándose a, osteoporosis y/o la prevención de pérdida de masa
50 ósea, densidad ósea o crecimiento óseo, osteoartritis, aceleración de reparación y curación de fracturas óseas, aceleración de curación en reemplazo de articulación, enfermedad periodontal, aceleración de reparación o crecimiento de diente, enfermedad de Paget, osteocondrodisplasias, desgaste muscular, el mantenimiento y la mejora de la fuerza y la función muscular, fragilidad o declinación funcional relacionada con el envejecimiento (ARFD), ojo seco, sarcopenia, enfermedad renal en fase terminal (ESRD), síndrome de fatiga crónica, mialgia crónica, síndrome de fatiga aguda, sepsis, aceleración de la curación de heridas,
55 mantenimiento de la función sensorial, enfermedad crónica del hígado, SIDA, ingravidez, recuperación de quemaduras y traumatismos, trombocitopenia, síndrome de intestino corto, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, obesidad, trastornos de la alimentación, incluyendo anorexia asociada con caquexia o envejecimiento, hipercortisolismo y síndrome de

5 Cushing, enfermedad cardiovascular o disfunción cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, alta presión sanguínea, células tumorales malignas que contienen el receptor de andrógeno, incluyendo de mama, cerebro, piel, ovario, vejiga, linfáticas, hígado, riñón, uterinas, páncreas, endometrio, pulmón, colon, y próstata, hiperplasia prostática, hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica, anemia, hiperpilosidad, adenomas y neoplasias de la próstata, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes, síndrome X, dislipidemia, condiciones vasomotoras menopáusicas, incontinencia urinaria, aterosclerosis, mejora de libido, disfunción sexual, depresión, nerviosismo, irritabilidad, estrés, energía mental reducida y baja auto-estima, mejora de la función cognoscitiva, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, contrarresto de preeclampsia, síndrome premenstrual, anti-concepción, enfermedad fibroide uterina, proliferación de células de músculo liso aórtico, reemplazo hormonal masculino, o ADAM. Preferiblemente, el compuesto de la presente invención se utiliza como terapia hormonal sustitutoria masculina y femenina o para el tratamiento o la prevención de hipogonadismo, osteoporosis, desgaste muscular, enfermedades debilitantes, caquexia por cáncer, fragilidad, hiperplasia prostática, cáncer de próstata, cáncer de mama, condiciones vasomotoras menopáusicas y andropáusicas, incontinencia urinaria, disfunción sexual, disfunción eréctil, depresión, enfermedad fibroide uterina, y/o endometriosis, el tratamiento de acné, hirsutismo, estimulación de hematopoyesis, anticoncepción masculina, impotencia, y como agentes anabólicos, cuyo uso incluye administrar a un sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

20 En algunas realizaciones, la invención abarca el compuesto de la invención para uso en el tratamiento de lesión muscular. En las realizaciones particulares, la lesión muscular es una lesión muscular relacionada con cirugía, una lesión muscular traumática, una lesión del músculo esquelético relacionada con el trabajo, o una lesión muscular relacionada con el sobre-entrenamiento.

25 Los ejemplos no limitantes de las lesiones musculares relacionadas con cirugía incluyen daño muscular debido a reemplazo de rodilla, reparación de ligamento cruciforme anterior (ACL), cirugía plástica, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de articulación, cirugía de reparación de tendón, reparación quirúrgica de enfermedad y lesión del manguito rotatorio, y amputación.

30 Los ejemplos no limitantes de las lesiones musculares traumáticas incluyen lesiones musculares producidas en el campo de batalla, lesiones musculares relacionadas con accidentes automovilísticos, y lesiones musculares relacionadas con deportes. La lesión traumática del músculo puede incluir laceraciones, contusiones por fuerza romas, heridas de granada de metralla, tirones o desgarros musculares, quemaduras, distensiones agudas, distensiones crónicas, lesiones por tensión de peso o fuerza, lesiones por tensión repetitiva, lesión muscular por avulsión, y síndrome compartimental.

35 En una realización, la lesión muscular es una lesión muscular traumática, y el método de tratamiento dispone la administración de cuando menos una dosis alta de un compuesto de la invención inmediatamente después de la lesión traumática (por ejemplo, en el mismo día de la lesión), seguida por la administración periódica de una dosis baja de un compuesto de la invención durante el período de recuperación.

Los ejemplos no limitantes de las lesiones musculares relacionadas con el trabajo incluyen lesiones causadas por movimientos altamente repetitivos, movimientos forzados, posturas incómodas, acoplamiento mecánico prolongado y forzado entre el cuerpo y un objeto, y vibración.

40 Las lesiones musculares relacionadas con el sobre-entrenamiento incluyen daño muscular no reparado o mal reparado coincidente con una falta de recuperación o falta de un aumento de la capacidad de trabajo físico.

En una realización adicional, la lesión muscular es un daño muscular inducido por ejercicio o por deportes, incluyendo irritación muscular de inicio retardado inducida por el ejercicio (DOMS).

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de un trastorno degenerativo muscular.

45 En realizaciones particulares, el trastorno degenerativo muscular es distrofia muscular, distrofia miotónica, polimiositis, o dermatomiositis.

50 Por ejemplo, el compuesto de la invención se puede emplear para tratar un trastorno de distrofia muscular seleccionado a partir de distrofia muscular (MD) de Duchenne, distrofia muscular (MD) de Becker, distrofia muscular (MD) Congénita (de Fukuyama), distrofia muscular (MD) de Emery Dreifuss, distrofia muscular (MD) de la cintura pélvica, y distrofia muscular (MD) Fascioescapulohumeral.

El compuesto de la invención también se puede emplear para tratar distrofia miotónica tipo I (DM1 o de Steinert), distrofia miotónica tipo II (DM2 o miopatía miotónica proximal), o miotonía congénita.

55 En algunas realizaciones, la invención abarca una combinación terapéutica en donde el compuesto de la invención se administra en un sujeto en combinación con la implantación de un andamiaje biológico (por ejemplo, un andamiaje que comprende matriz extracelular) que promueve la regeneración muscular. Estos andamiajes son conocidos en la materia. Véase, por ejemplo, Turner y Badylack (2012) Cell Tissue Res.

347(3): 759-74 y Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6.576,265. Se prefieren los andamiajes que comprenden material de matriz extracelular no reticulada.

5 También se describe un método para el tratamiento de daño de tendón, en donde el método comprende administrar un compuesto de la invención a un sujeto que lo necesite. En una realización particular, la descripción incluye un método para mejorar la formación de una interfase estable del tendón-hueso. En una realización relacionada, la descripción proporciona un método para aumentar la sobrecarga hasta la falla de los tendones, por ejemplo, los tendones quirúrgicamente reparados. En una realización adicional, la invención proporciona un método para reducir la fibrosis en el sitio de la reparación para tendones quirúrgicamente reparados. En una realización particular, la invención proporciona un método para el tratamiento de daño de tendón asociado con lesión del manguito rotatorio, o daño de tendón asociado con reparación quirúrgica de lesión del manguito rotatorio. El mamífero que requiera del tratamiento con un compuesto de la presente invención es típicamente un ser humano.

10 En una realización preferida, el trastorno que se va a tratar es desgaste muscular asociada con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

15 En otra realización preferida, el trastorno que se va a tratar es desgaste muscular asociada con enfermedad crónica del riñón (CKD) o enfermedad renal en fase terminal (ESRD).

En una realización preferida alternativa, el trastorno que se va a tratar es desgaste muscular asociada con insuficiencia cardíaca crónica (CHF).

20 En una realización preferida adicional, el compuesto se utiliza para acelerar la reparación y la curación de fractura ósea, por ejemplo, para acelerar la reparación y la curación de una fractura de cadera.

En todavía otra realización preferida, el compuesto se utiliza para tratar incontinencia urinaria (incluyendo incontinencia urinaria asociada con desgaste de músculo y/o tejido del suelo pélvico).

25 Los compuestos de la presente invención se pueden cristalizar en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y estas formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de la fórmula (I). El polimorfismo en términos generales se puede presentar como una respuesta a los cambios en la temperatura, la presión, o en ambas. El polimorfismo también puede resultar a partir de las variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por diversas características físicas conocidas en la materia, tales como los patrones de difracción de rayos-X, la solubilidad, y el punto de fusión.

30 Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros quirales, o pueden ser capaces de existir de otra manera como múltiples estereoisómeros. El alcance de la presente invención incluye las mezclas de estereoisómeros así como los enantiómeros purificados o las mezclas enantioméricamente/ diaestereoméricamente enriquecidas. Dentro del alcance de la invención también se incluyen los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I), así como cualesquiera mezclas totalmente o parcialmente equilibradas de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de los mismos en donde se invierten uno o más centros quirales.

35 Típicamente, pero no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a las sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácido. Las sales representativas incluyen las sales de acetato, bencen-sulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolil-arsanilato, hexil-resorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metil-nitrato, metil-sulfato, mono-maleato de potasio, mucato, napsilato, nitrato, N-metil-glucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poli-galacturonato, salicilato de potasio, estearato de sodio, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietil-yoduro, trimetil-amonio, y valerato. Otras sales que no sean farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de esta invención, y se debe considerar que éstas forman un aspecto adicional de la invención.

40 Como se utiliza aquí, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de la fórmula (I)) y un disolvente. Estos disolventes, para el propósito de la invención, no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos no limitantes de los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol, y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente utilizado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de los disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol, y ácido acético. Más preferiblemente, el disolvente utilizado es agua.

Como se utiliza aquí, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que incitará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal, o ser humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o clínico. La respuesta biológica o médica se puede considerar como una respuesta profiláctica o una respuesta al tratamiento. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, comparándose con un sujeto correspondiente que no haya recibido esa cantidad, da como resultado un mejor tratamiento, sanado o mitigación de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o de un trastorno. El término también incluye dentro de su alcance las cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal. Para utilizarse en terapia, las cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de la fórmula (I) se pueden administrar como el producto químico puro. Adicionalmente, el ingrediente activo se puede presentar como una composición farmacéutica.

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades efectivas de los compuestos de la presente invención, y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la presente invención son como se describen en la presente. Los vehículos, diluyentes, o excipientes deben ser aceptables, en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la composición farmacéutica.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica, el cual incluye mezclar un compuesto de la presente invención con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención dependerá de un número de factores. Por ejemplo, la especie, la edad y el peso del receptor, la condición precisa que requiera del tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración son todos factores que se deben considerar. La cantidad terapéuticamente efectiva por último debe estar a discreción del médico o veterinario que atienda. Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, para el tratamiento de los seres humanos que padezcan de trastornos, tales como fragilidad, en términos generales, debe estar en el intervalo de 0,01 a 100 miligramos/kilogramo de peso corporal del receptor (mamífero) al día. Más usualmente, la cantidad efectiva debe estar en el intervalo de 0,001 a 1 miligramo/kilogramo de peso corporal al día. Por consiguiente, para un mamífero adulto de 70 kilogramos, la cantidad real al día usualmente sería de 0,07 a 70 miligramos, tal como de 0,1 a 20 miligramos, por ejemplo, de 1 a 10 miligramos. Esta cantidad se puede dar en una sola dosis al día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco, o más) de sub-dosis al día de tal manera que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato se puede determinar como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) por sí mismo. Deben ser apropiadas dosificaciones similares para el tratamiento de las otras condiciones referidas en la presente.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosificación unitaria que contengan una cantidad previamente determinada del ingrediente activo por dosis unitaria. Esta unidad puede contener, como un ejemplo no limitante, de 0,1 miligramos a 100 miligramos de un compuesto de la presente invención, tal como de 0.1 a 50 miligramos, por ejemplo, de 0,5 a 15 miligramos, dependiendo de la condición que se trate, la vía de administración, y la edad, peso, y condición del paciente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquéllas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, como se menciona anteriormente aquí, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Estas formulaciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por una vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Estas formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, poniendo en asociación el ingrediente activo con los vehículos o excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración oral se pueden presentar como unidades separadas, tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones, cada una con líquidos acuosos o no acuosos; como espumas o cremas batidas comestibles; o como emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. Por ejemplo, para su administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua, y similares. En términos generales, los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado, y se mezcla con un vehículo farmacéutico apropiado, tal como un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber saborizantes, conservadores, agentes dispersantes, y agentes colorantes presentes.

Las cápsulas se pueden hacer mediante la preparación de una mezcla de polvo, líquido, o suspensión, y encapsulando con gelatina o algún otro material de cubierta apropiado. Antes de la encapsulación, se pueden agregar a la mezcla, derrapantes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido. También se puede agregar un agente desintegrante o

solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula. Más aún, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla los aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, y agentes colorantes adecuados. Los ejemplos de los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto, o alginato de sodio, carboxi-metil-celulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes útiles en estas formas de dosificación incluyen, por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metil-celulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

Los comprimidos, o tabletas, se pueden formular, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, formando gránulos o píldoras, añadiendo un lubricante y disgregante, y comprimiendo en tabletas. Una mezcla de polvo se puede preparar mediante la mezcla del compuesto adecuadamente triturado, con un diluyente o base como se describe anteriormente. Los ingredientes opcionales incluyen aglutinantes, tales como carboxi-metil-celulosa, alginatos, gelatinas, o polivinil-pirrolidona, retardantes de solución, tales como parafina, aceleradores de resorción, tales como una sal cuaternaria, y/o agentes de absorción, tales como bentonita, caolín, o difosfato de calcio. La mezcla de polvo se puede granular en húmedo con un aglutinante, tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y se fuerza a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede pasar a través de la máquina de tabletas, y el resultado es de trozos imperfectamente formados que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir la adhesión a los troqueles formadores de tabletas por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime entonces en tabletas. El compuesto de la presente invención también se puede combinar con un vehículo inerte de flujo libre, y se comprimen en tabletas directamente sin pasar a través de los pasos de granulación o de formación de trozos. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en una capa selladora de shellac, un recubrimiento de azúcar o de un material polimérico, y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden agregar materiales colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Los fluidos orales, tales como soluciones, jarabes, y elixires, se pueden preparar en una forma unitaria de dosificación, de tal manera que una cantidad dada contenga una cantidad previamente determinada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar, por ejemplo, mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elixires se preparan a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular en términos generales mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Se pueden agregar solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol de polioxietileno. Los solubilizantes que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención incluyen Cremophor EL, vitamina E, PEG, y Solutol. También se pueden agregar conservadores y/o aditivos de sabor, tales como aceite de hierbabuena, o edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes artificiales; y similares.

Donde sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para su administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación como, por ejemplo, mediante el recubrimiento o empotramiento del material en partículas en polímeros, cera o similares.

El compuesto de la presente invención también se puede administrar en la forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearil-amina, o fosfatidil-colinas.

El compuesto de la presente invención también se puede suministrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales con los que se acoplan las moléculas del compuesto.

El compuesto de la presente invención también se puede acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Estos polímeros pueden incluir polivinil-pirrolidona (PVP), copolímero de pirano, poli-hidroxi-propil-metacrilamida-fenol, poli-hidroxi-etil-aspartamida-fenol, o poli-óxido de etileno-poli-lisina sustituida con residuos de palmitoílo. Adicionalmente, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco; por ejemplo, poli-ácido láctico, poli-épsilon-caprolactona, poli-ácido hidroxibutírico, poli-orto-ésteres, poli-acetales, poli-dihidropiranos, poli-ciano-acrilatos, y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración transdérmica se pueden presentar como parches separados destinados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede suministrar a partir de un parche mediante potenciadores químicos, iontoforesis, ultrasonido no cavitacional, microagujas, ablación térmica, microdermabrasión, y electroporación como se describe en términos generales en *Nature Biotechnology*, 26(11), 1261-1268 (2008), incorporado a la presente como referencia en relación con estos sistemas de suministro.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aspersiones, aerosoles, o aceites.

5 Para el tratamiento de los ojos o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se pueden aplicar como un ungüento tópico o como una crema. Cuando se formulan en un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear ya sea con una base de ungüento parafínica o bien miscible con agua. De una manera alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o de agua en aceite.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración tópica al ojo incluyen gotas para los ojos, en donde el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, en especial en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas, y enjuagues bucales.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración nasal, en donde el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micras. El polvo se administra de la manera en que se toma una aspiración, es decir, mediante la inhalación rápida a través del pasaje nasal a partir de un recipiente del polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido, para su administración como una aspersión nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración mediante inhalación incluyen polvos en partículas finas o nieblas, las cuales se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores, o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones para aspersión.

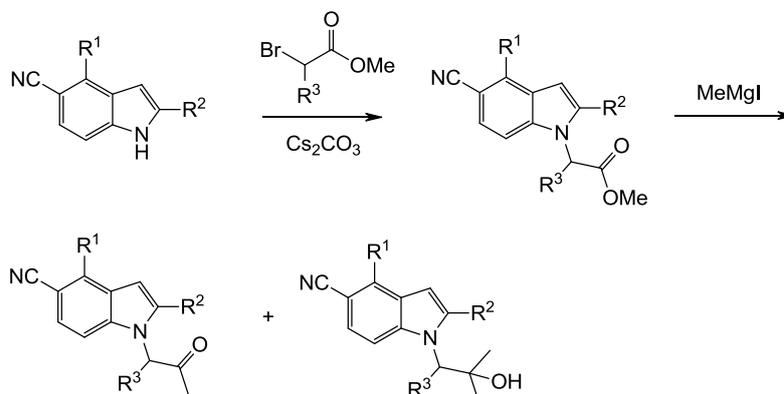
30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración parenteral incluyen soluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas, las cuales pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos, y solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollitas y frascos sellados, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requieran solamente de la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de usarse. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos, y tabletas estériles.

35 En adición a los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la materia teniendo consideración del tipo de formulación en cuestión. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas para su administración oral pueden incluir agentes saborizantes o colorantes.

40 Los compuestos de la presente descripción y sus sales, y los solvatos de los mismos, se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las condiciones anteriormente mencionadas. Por ejemplo, en la terapia de fragilidad, la combinación se puede ser tener con otros agentes terapéuticos anabólicos o para osteoporosis. Como un ejemplo, las terapias de combinación para osteoporosis de acuerdo con la presente invención, por consiguiente, comprenderían la administración de cuando menos un compuesto de la presente invención y el uso de cuando menos otra terapia para osteoporosis, tal como, por ejemplo, Boniva® (ibandronato-sodio), Fosamax® (alendronato), Actonel® (risedronato-sodio), o Prolia^{MR} (denosumab). Los compuestos de la presente invención y los otros agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración se puede presentar de una manera simultánea o en secuencia, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de la presente invención y los otros agentes farmacéuticamente activos, y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el objeto de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. La administración en combinación de un compuesto de la presente invención con otros agentes de tratamiento puede estar en combinación mediante la administración de una manera concomitante en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluya ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas, cada una incluyendo uno de los compuestos. De una manera alternativa, la combinación se puede administrar por separado de una manera en secuencia en donde primero se administra un agente de tratamiento y el otro en segundo lugar, o *viceversa*. Esta administración en secuencia puede ser cercana en el tiempo o lejana en el tiempo.

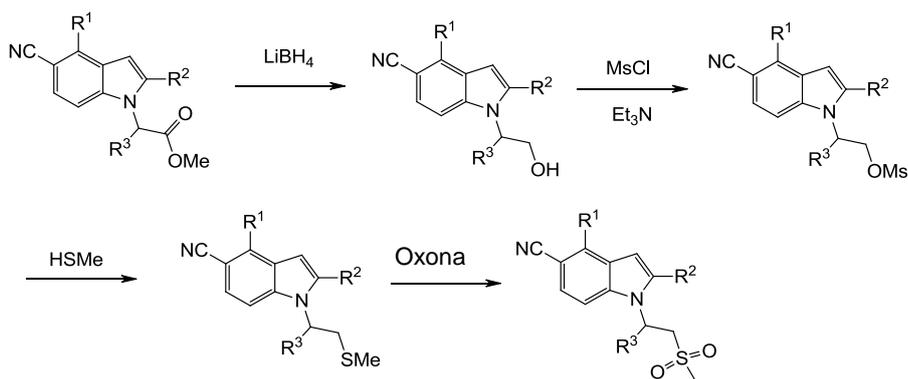
- Otras combinaciones terapéuticas potenciales incluyen los compuestos de la presente invención combinados con otros compuestos de la presente invención, agentes promotores del crecimiento, secretagogos de hormona de crecimiento (por ejemplo, grelina), factor de liberación de hormona de crecimiento y su análogos, hormona de crecimiento humana y su análogos (por ejemplo, Genotropin®, Humatrope®, Norditropin®, Nutropin®, Saizen®, Serostim®), somatomedinas, agonistas alfa-adrenérgicos, agonistas de serotonina 5-HT_D, agentes que inhiben la somatostatina o su liberación, inhibidores de 5- α -reductasa, inhibidores de aromatasa, agonistas o antagonistas de GnRH, hormona paratiroides, estrógeno, testosterona, SERMs, agonistas o antagonistas de los receptores de progesterona, y/o con otros moduladores de los receptores de hormona nuclear.
- El compuesto de la presente invención se puede utilizar en el tratamiento de una variedad de trastornos y condiciones y, como tales, El compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con una variedad de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de esos trastornos o condiciones. Los ejemplos no limitantes incluyen combinaciones de la presente invención con agentes anti-diabéticos, agentes contra la osteoporosis, agentes contra la obesidad, agentes anti-inflamatorios, agentes contra la ansiedad, anti-depresivos, agentes contra la hipertensión, agentes anti-plaquetarios, agentes anti-trombóticos y trombolíticos, glicósidos cardíacos, agentes reductores de colesterol o de lípidos, antagonistas de los receptores mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de cinasa, miméticos de tiroides, agentes anabólicos, terapias virales, terapias de trastornos cognoscitivos, terapias de trastornos del sueño, terapias de disfunción sexual, anticonceptivos, agentes citotóxicos, terapia de radiación, agentes anti-proliferativos, y agentes anti-tumorales. Adicionalmente, El compuesto de la presente invención se puede combinar con suplementos nutricionales tales como aminoácidos, triglicéridos, vitaminas (incluyendo vitamina D; véase, por ejemplo, Hedström y colaboradores (2002) *J Bone Joint Surg Br.* 84(4): 497-503), minerales, creatina, ácido pilóico, carnitina, o coenzima Q10.
- En particular, se cree que el compuesto de la presente invención es útil, ya sea solos o bien en combinación con otros agentes en la aceleración de la curación de heridas y el tratamiento de hipogonadismo, sarcopenia, osteoporosis, desgaste muscular, enfermedades debilitantes, caquexia (incluyendo caquexias asociadas con cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal en fase terminal (ESRD), insuficiencia cardíaca, enfermedad por VIH, el tratamiento de VIH, y diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2), fragilidad, ojo seco, hiperplasia prostática, cáncer de próstata, cáncer de mama, condiciones vasomotoras menopáusicas y andropáusicas, incontinencia urinaria, disfunción sexual, disfunción eréctil, depresión, enfermedad fibroide uterina, endometriosis, acné, hirsutismo, anticoncepción masculina, impotencia, y en el uso como terapia hormonal sustitutoria masculina y femenina, como un estimulante de hematopoyesis, y como un agente anabólico.
- El compuesto de esta invención se puede hacer mediante una variedad de métodos, incluyendo los métodos sintéticos convencionales bien conocidos. Los métodos sintéticos generales ilustrativos se estipulan más adelante y luego se preparan los compuestos específicos de la invención en los ejemplos de procesamiento.
- En todos los esquemas descritos más adelante, se emplean grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química sintética. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los métodos convencionales de la síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, incorporado como referencia con respecto a los grupos protectores). Estos grupos se remueven en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto empleando los métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en este campo. La selección de los procesos así como de la condiciones de reacción y del orden de su ejecución serán consistentes con la preparación de los compuestos de la fórmula (I).
- Los expertos en este campo reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de la fórmula (I). De conformidad con lo anterior, la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros e incluye no solamente los compuestos racémicos sino que también los enantiómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un solo enantiómero, éste se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica o mediante resolución del producto final o de cualquier intermediario conveniente. La resolución del producto final, de un intermediario, o de un material de partida, se puede efectuar mediante cualquier método adecuado conocido en la materia. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* por E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994), incorporado como referencia con respecto a la estereoquímica.

Esquema 1



5 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden sintetizar mediante alquilación de los indoles superiormente sustituidos con alfa-halo-ésteres (Esquema 1). Los indoles de partida se pueden hacer de acuerdo con los procedimientos publicados (véase, por ejemplo, el documento US2008/139631A1). Los ésteres respectivos se someten entonces a la adición de los reactivos de Grignard, tales como yoduro de metil-magnesio, para proporcionar las mezclas de metil-cetonas y alcoholes terciarios.

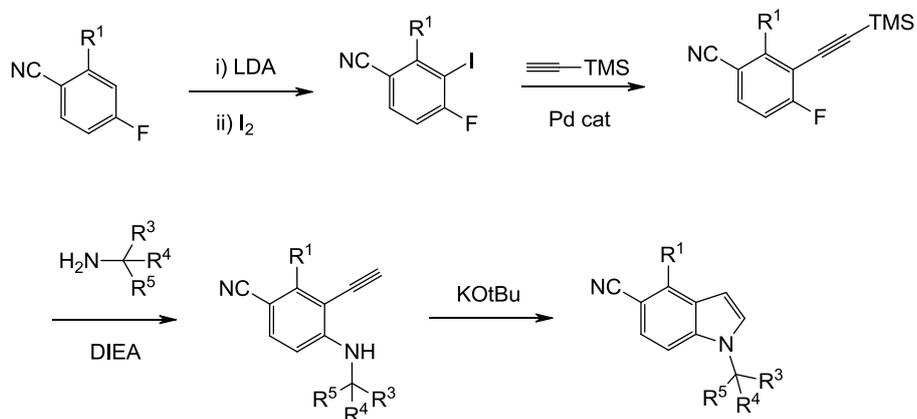
Esquema 2



10 Una diversificación estructural adicional para proporcionar los compuestos de la fórmula (I) viene a partir de la reducción de los mismos indoles portadores de éster del Esquema 1 (Esquema 2). Los alcoholes primarios resultantes se tratan entonces con cloruro de mesilo, seguido por tiometóxido de sodio, para proporcionar los tioéteres. La oxidación con oxona proporciona las metil-sulfonas correspondientes.

Esquema 3

15



Otro método proporciona los compuestos de la fórmula (I) que surgen a partir de los fluoruros de arilo

5 superiormente sustituidos hechos mediante simple litiación de arilo de los 4-fluoro-benzonitrilos comercialmente disponibles, seguida por el apagado con yodo (Esquema 3). Los yodo-arenos correspondientes se acoplan entonces con TMS-acetileno a través de los métodos sintéticos mediados por paladio convencionales. Los alquil-arenos resultantes se tratan entonces con aminas para proporcionar los intermediarios de anilina secundaria, los cuales se ciclan hasta los indoles correspondientes después del tratamiento con una base. Los componentes de amina no comercialmente disponibles para el paso de sustitución nucleofílica se sintetizan mediante los métodos convencionales.

Abreviaturas

10 Como se utilizan aquí, los símbolos y las convenciones que se utilizan en estos procesos, esquemas y ejemplos, son consistentes con los que se utilizan en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, en el *Journal of the American Chemical Society* o en el *Journal of Biological Chemistry*. De una manera específica, se pueden utilizar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de toda la memoria descriptiva:

g (gramos);	mg (miligramos);
L (litros);	mL (mililitros);
μL (microlitros);	N (normal);
M (molar);	mM (milimolar);
Hz (Hertz);	MHz (megahertz);
mol (moles);	mmol (milimoles);
rt (temperatura ambiente);	min (minutos);
h (horas);	d (día);
MS (espectrometría de masas);	LCMS (cromatografía de líquidos con espectrometría de masas);
GCMS (cromatografía de gases con espectrometría de masas);	ESI (ionización por electro-aspersión);
HPLC (cromatografía de líquidos de alto rendimiento);	H ₂ (gas de hidrógeno);
psi (libras por pulgada cuadrada)[kg/cm ² (kilogramos por cm ²)];	ee (exceso enantiomérico);
Pd(C) (paladio sobre carbón);	THF (tetrahidrofurano);
NH ₄ Cl (cloruro de amonio);	CH ₂ Cl ₂ (cloruro de metileno);
MeCN (acetonitrilo);	TFA (ácido trifluoro-acético);
Pd(PPh ₃) ₄ (paladio-tetraquis-trifenil-fosfina);	CD ₃ OD (metanol deuterado);
NaOH (hidróxido de sodio);	DMSO (sulfóxido de dimetilo);
CDCl ₃ (cloroformo deuterado);	Na ₂ SO ₄ (sulfato de sodio);
SiO ₂ (sílice);	CHCl ₃ (cloroformo);
EtOAc (acetato de etilo);	PhMe (tolueno);
HCl (ácido clorhídrico);	Me (metilo);
DMF (N,N-dimetil-formamida);	EtOH (etanol);
Cs ₂ CO ₃ (carbonato de cesio);	t-Bu (terbutilo);
Et (etilo);	N ₂ (nitrógeno);
MeOH (metanol);	NaHCO ₃ (bicarbonato de sodio);
Et ₂ O (dietil-éter);	Zn(CN) ₂ (cianuro de zinc);
sat (saturado);	DIEA (di-isopropil-etil-amina);
K ₂ CO ₃ (carbonato de potasio);	Et ₃ N (tri-etil-amina);
NMP (N-metil-2-pirrolidona);	LDA (di-isopropil-amida de litio);
LiBH ₄ (borohidruro de litio);	DIPA (di-isopropil-amina);
Oxona (peroxomonosulfato de potasio);	KOtBu (terbutóxido de potasio);
Na ₂ S ₂ O ₃ (tiosulfato de sodio);	semiprep (semipreparativa);
PTFE (poli-tetrafluoro-etileno);	CuI (yoduro de cobre);
hex (hexanos);	DMAC (dimetil-acetamida);
NaCNBH ₃ (ciano-borohidruro de sodio);	MsCl (cloruro de mesilo);
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio);	TBAF (fluoruro de tetra-n-butil-amonio)
anhid (anhidro);	TsOH (ácido tósico);
dppf (1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno);	Boc ₂ O (dicarbonato de diterbutilo).
Pd ₂ (dba) ₃ (tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0));	
PMHS (polimetil-hidrosiloxano);	
Aq (acuoso);	
n-BuLi (n-butil-litio);	
MTBE (metil-terbutil-éter);	

15 A menos que se indique de otra manera, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se conducen bajo una atmósfera inerte, a temperatura ambiente, a menos que se observe de otra manera. Los reactivos empleados sin los detalles sintéticos están comercialmente disponibles o se hacen de acuerdo con los procedimientos de la literatura.

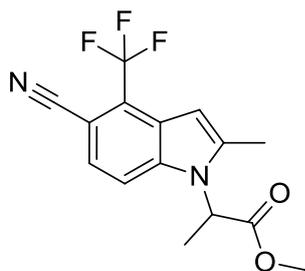
El análisis de UPLC-MS se condujo en un sistema de UPLC Waters Acquity utilizando una columna Waters

- 5 BEH C18 con dimensiones de 2,1 x 50 milímetros a 40°C. Se hizo un ciclo parcial de 0,5 microlitros con inyección rebosada de aguja, y la detección UV se llevó a cabo con una exploración de 210 a 350 nanómetros a 40 Hz en un detector Waters Acquity PDA. Se implementó un gradiente de agua + ácido fórmico al 0.2 por ciento por volumen/volumen (disolvente A)/acetonitrilo + ácido fórmico al 0.15 por ciento por volumen/volumen (disolvente B), con condiciones iniciales del 95/5 por ciento (A/B) al 1/99 por ciento durante 1.10 minutos, y se sostuvo hasta 1.5 minutos. Se utilizó una velocidad de flujo de 1 mililitro/minuto. El análisis espectral de masas se llevó a cabo en un Waters Acquity SQD con exploración de ionización por electroaspersión positiva/negativa alternada de 125 a 1,000 amu, con un tiempo de exploración de 105 milisegundos, y un retardo inter-exploraciones de 20 milisegundos.
- 10 Los espectros de ¹H RMN se adquirieron en un espectrómetro de RMN Varian Inova de 400 MHz. Las muestras se disolvieron en Cloroformo-D Deuterado, DMSO-d₆, o d₄-metanol al 99,9 por ciento, como se indica para cada muestra. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertz (Hz). Los patrones de división describen las multiplicidades aparentes y se designan como s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), o b (amplia).

Ejemplos

Para los propósitos de los siguientes ejemplos, cuando se menciona que un compuesto se "sintetizó como se describe" en otro ejemplo, esto significa que el compuesto se sintetizó esencialmente como se describe en el otro ejemplo con las modificaciones que estén dentro del alcance de la técnica.

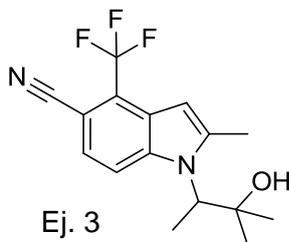
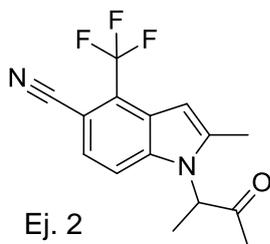
20 Ejemplo de referencia 1



2-(5-ciano-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-1-il]-propanoato de metilo

- 25 Una mezcla de 2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo (véase, por ejemplo, US2008139631A1) (0,300 g, 1,338 mmol), carbonato de cesio (0,654 g, 2,007 mmol), y 2-bromo-propanoato de metilo (0,223 mL, 2,007 mmol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mL) se calentó a 90°C durante 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se dividió entre Et₂O (30 mL) y agua (25 mL). La fase orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (10 mL). Las fases acuosas combinadas se lavaron con Et₂O (25 mL, 2 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5-40% de EtOAc-hexano, para dar 2-[5-ciano-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-1-il]-propanoato de metilo (0,419 g, 94% de rendimiento): MS (ESI): m/z 311 (MH⁺).

Ejemplos de referencia 2 y 3

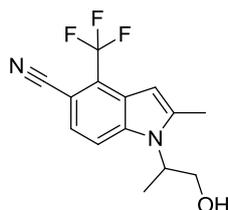


- 35 2-metil-1-(1-metil-2-oxo-propil)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo (Ejemplo de referencia 2), y 1-(2-hidroxil-1,2-dimetil-propil)-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo (Ejemplo de referencia 3)

A una solución enfriada con hielo de yoduro de metil-magnesio (3M en Et₂O) (0,322 mL, 0,967 mmol) en Et₂O (1 mL), se le añadió una solución de 2-[5-ciano-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-1-il]-propanoato de metilo (Ejemplo de referencia 1) (0,100 g, 0,322 mmol) en Et₂O (1 mL). La mezcla heterogénea se agitó en un baño

de hielo durante 5 minutos, a temperatura ambiente durante 10 minutos, y entonces a 38°C durante aproximadamente 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 mL), y se trató con NH₄Cl acuoso saturado (5 mL). La mezcla se dividió entre EtOAc (25 mL) y agua (15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo en secuencia con 50%, 75% y 100% de CH₂Cl₂-hexanos, para dar el 2-metil-1-(1-metil-2-oxo-propil)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo (0,008 g, 8% de rendimiento, producto menos polar) (MS (ESI): m/z 295 (MH⁺)), y el 1-(2-hidroxi-1,2-dimetil-propil)-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo (0,069 g, 60% de rendimiento, producto más polar) (MS (ESI): m/z 311 (MH⁺)).

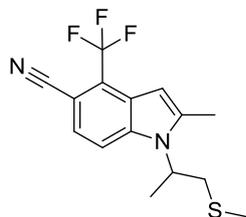
Ejemplo de referencia 4



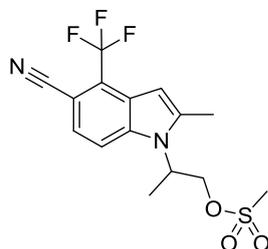
1-(1-hidroxi-propan-2-il)-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo

A una solución enfriada con hielo del 2-(5-ciano-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-1-il)-propanoato de metilo (Ejemplo de referencia 1) (0,263 g, 0,848 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 mL), se le añadió gota a gota LiBH₄ (2M en tetrahidrofurano (THF)) (1,695 mL, 3,39 mmol). Después de la adición completa del agente reductor, se retiró el baño frío, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente una solución acuosa saturada de NH₄Cl (15 mL). La mezcla entonces se diluyó con EtOAc (40 mL), y se trató lentamente con HCl 1N (10 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se lavó con EtOAc (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente del 20 al 60% de EtOAc-hexano, para dar el 1-(1-hidroxi-propan-2-il)-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo (0,212 g, 83% de rendimiento), como un sólido blanco: MS (ESI): m/z 283 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 5



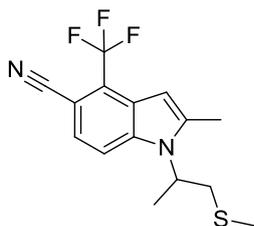
2-metil-1-(1-(tiometil)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo



A. Metansulfonato de 2-(5-ciano-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-1-il)-propilo

A una solución de 1-(1-hidroxi-propan-2-il)-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo (Ejemplo de referencia 4) (0,110 g, 0,390 mmol), y Et₃N (0,068 mL, 0,487 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL), se le añadió gota a gota cloruro de metan-sulfonilo (0,038 mL, 0,487 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se dividió entre EtOAc (30 mL) y HCl 0,2N (15 mL). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró.

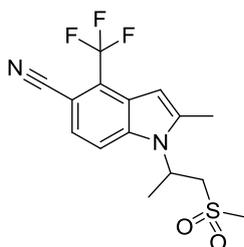
El residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente del 25 al 60% de EtOAc-hexano, para dar el metansulfonato de 2-(5-ciano-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-1-il)-propilo (0,145 g, 97% de rendimiento), como un aceite incoloro: MS (ESI): m/z 361 (MH⁺).



B. 2-metil-1-(1-(metiltio)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo

A una solución de metansulfonato de 2-(5-ciano-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-1-il)-propilo (0,145 g, 0,402 mmol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mL), se le añadió tiometóxido de sodio (0,056 g, 0,805 mmol) en una porción. Después de 90 minutos, se añadió tiometóxido de sodio adicional (2 equivalentes), y la mezcla se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL), y se extrajo con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 0,1N (20 mL, 1 vez), y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente del 0 al 30% de EtOAc-hexano, para dar el 2-metil-1-(1-(tiometil)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo (0,094 g, 71% de rendimiento), como un aceite incoloro: MS (ESI): m/z 313 (MH⁺).

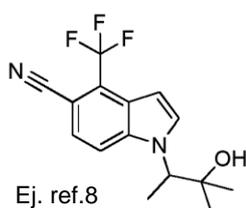
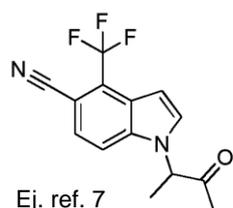
Ejemplo de referencia 6



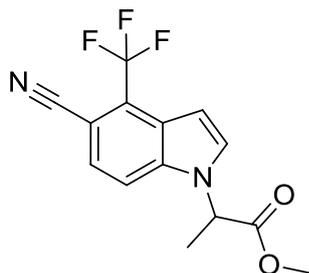
2-metil-1-(1-(metil-sulfonil)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo

A una solución enfriada con hielo del 2-metil-1-(1-(tiometil)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo (Ejemplo de referencia 5) (0,045 g, 0,144 mmol) en metanol (MeOH) (4 mL), se le añadió una solución de Oxona (0,133 g, 0,216 mmol) en agua (2 mL). Después de 1 hora, se añadió Oxona (0,100 g, 0,163 mmol) adicional, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL), y se extrajo con EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación (Columna Phenomenex Luna; gradiente: del 10 al 100% de MeCN-agua con ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1%). Las fracciones con producto se basificaron con una solución acuosa saturada de K₂CO₃, y entonces se concentraron hasta obtener la fase acuosa, que se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró, para dar el 2-metil-1-(1-(metil-sulfonil)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo: MS (ESI): m/z 345 (MH⁺).

25 Ejemplos de referencia 7 y 8



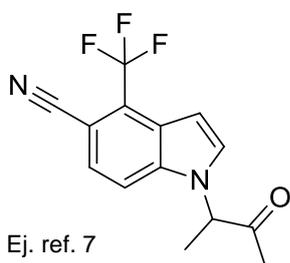
1-(3-oxobutan-2-il)-4-trifluorometil-1H-indol-5-carbonitrilo (Ej. ref. 7) y 1-(3-hidroxi-3-metil-butan-2-il)-2-propil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo (Ej. ref. 8)



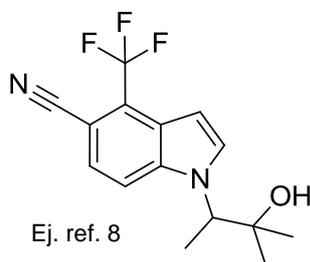
A. 2-(5-ciano-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-1-il)-propanoato de metilo

Se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1 utilizando 4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo (véase, por ejemplo, US2008139631A1), y 2-bromo-propanoato de metilo: MS (ESI): m/z 297 (MH+).

5



Ej. ref. 7



Ej. ref. 8

B. 1-(3-oxo-butan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo (Ej. ref. 7), y 1-(3-hidroxi-3-metil-butan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo (Ej. ref. 8)

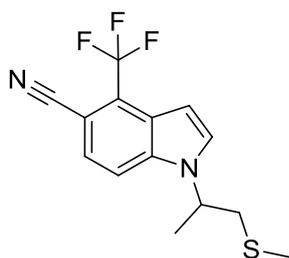
Se sintetizaron de una manera similar a los Ejemplos de referencia 2 y 3, utilizando 2-(5-ciano-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-1-il)-propanoato de metilo.

10

Ej. ref. 7 (8% de rendimiento): 1-(3-oxo-butan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo: MS (ESI): m/z 281 (MH+).

Ej. ref. 8 (53% de rendimiento): 1-(3-hidroxi-3-metil-butan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo: MS (ESI): m/z 297 (MH+).

15 Ejemplo de referencia 9

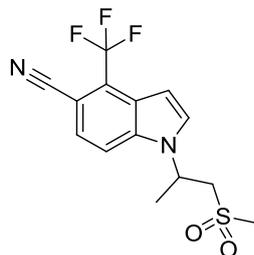


1-(1-(metiltio)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo

Se sintetizó en 3 pasos, empezando con 2-(5-ciano-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-1-il)-propanoato de metilo (Ejemplo ref. 7A), utilizando procedimientos similares a aquéllos descritos para los Ejemplos ref. 4 y 5: MS (ESI): m/z 299 (MH+).

20

Ejemplo 10



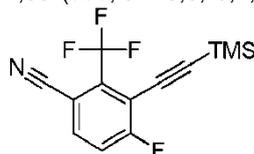
1-(1-(metil-sulfonil)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo

5 Se sintetizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 6 utilizando 1-(1-(metiltio)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo (Ejemplo de referencia 9): MS (ESI): m/z 331 (MH⁺).

Descripción A:

4-Fluoro-3-yodo-2- (trifluorometil) benzonitrilo

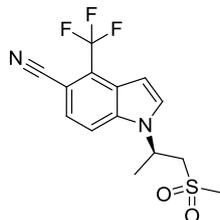
10 A una solución recién preparada de LDA (119 mmol) en THF anhidro (250 ml) a -45°C se añadió una solución de 4-fluoro-2- (trifluorometil) benzonitrilo disponible comercialmente (21,5 g, 114 mmol) en THF (30 ml), gota a gota a una velocidad tal que la temperatura interna permaneció <-40 °C (se volvió marrón oscuro durante la adición). La mezcla se agitó durante 30 minutos a -45°C, se enfrió a -70°C y se añadió yodo (31,7 g, 125 mmol) en una porción (-70°C → -52°C). La mezcla se agitó durante 1 h, se retiró del baño de enfriamiento y se inactivó mediante la adición de Na₂S₂O₃ al 10% (aproximadamente 250 ml) y HCl 1N (aproximadamente 125 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron (agua, salmuera), se secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía líquida a baja presión (gel de sílice, EtOAc/hexanos, gradiente de elución) seguido de recristalización en heptano (30 ml), dos veces, proporcionando 4-fluoro-3-yodo-2- (trifluorometil) benzonitrilo (15,79 g, 50,1 mmol, 44,1% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (ddd, *J* = 8,6, 5,1, 0,5 Hz, 1 H), 7,36 (ddd, *J* = 8,6, 6,6, 0,5 Hz, 1 H); MS (GCMS EI) m/z 315 ([M]⁺, 100%).



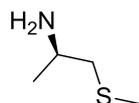
4-Fluoro-2- (trifluorometil) -3 - ((trimetilsilil) etinil) benzonitrilo

25 Un vial de 20 mL se cargó con 4-fluoro-3-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo, (0,315 g, 1,00 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,014 g, 0,020 mmol) y CuI (0,0076 g, 0,040 mmol), y se selló con un septo de goma. Se añadieron PhMe anhidro (5 ml) y DIPA (0,210 ml, 1,500 mmol) *vía* jeringa y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos burbujeando con N₂ mientras estaba sumergida en un baño ultrasónico. Se añadió etiniltrimetilsilano (0,155 mL, 1,100 mmol) gota a gota *vía* la jeringa y el septo se reemplazó por una tapa con ribete de PTFE. La mezcla se agitó en un bloque de calentamiento a 60 °C. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó (NH₄Cl saturado, agua, salmuera), se secó sobre Na₂SO₄ y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía líquida a baja presión (gel de sílice, EtOAc/hexanos, gradiente de elución) proporcionando 4-fluoro-2-(trifluorometil)-3-((trimetilsilil)etinil)benzonitrilo (0,231 g, 81% de rendimiento) como un aceite de naranja claro: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (ddd, *J* = 8,7, 5,0, 0,6 Hz, 1 H), 7,39 (ddd, *J* = 8,6, 7,8, 0,5 Hz, 1 H), 0,28 (s, 9 H); MS (GCMS EI) m/z 285 ([M]⁺, 15%), 270 ([M-CH₃]⁺, 100%).

Ejemplo 11



(R)-1-(1-(metil-sulfonil)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo



5 A. (R)-1-(tiometil)-propan-2-amina

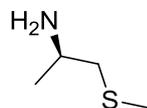
Paso 1

A una solución del (R)-2-amino-propan-1-ol comercialmente disponible (5 g, 66,6 mmol) en MeCN (20 mL), en un baño de hielo, se le añadió muy lentamente, gota a gota, ácido clorosulfónico (4,46 mL, 66,6 mmol) (muy exotérmico). Se formó un precipitado de goma color beige. La mezcla de reacción se mantuvo en el baño frío durante aproximadamente 10 minutos, y entonces a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se raspó con una espátula para tratar de solidificar el precipitado de goma. Después de unos pocos minutos, se formó un sólido color beige. Después de agitar durante aproximadamente otros 10 minutos, los sólidos se recolectaron mediante filtración, se lavaron en secuencia con MeCN (40 mL), y hexanos (100 mL), y se secaron mediante succión de aire durante aproximadamente 40 minutos. El Intermediario de sulfato ácido de ((R)-2-amino-propilo) pesó 0,46 g (aproximadamente 96% de rendimiento).

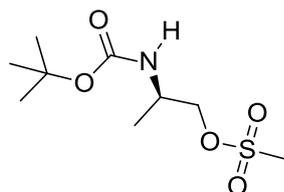
Paso 2:

A una solución de tiometóxido de sodio (5,60 g, 80 mmol) en agua (20 mL), se le añadió NaOH sólido (2,66 g, 66,6 mmol) en porciones durante aproximadamente 10 minutos. Entonces se añadió el Intermediario del paso 1 como un sólido durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla se calentó entonces a 90°C durante aproximadamente 10 horas. La mezcla de reacción fue bifásica. Después de enfriarse, se le añadió MTBE (20 mL), y la fase orgánica (color castaño) se separó. La fase acuosa se extrajo con MTBE (20 mL, 2 veces). La fase orgánica original se lavó con NaOH 1N (15 mL) (esto retiró la mayor parte del color). La fase acuosa básica se volvió a extraer con MTBE (20 mL, 2 veces). Todas las fases de éter se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron (cuidadosamente, debido a que el producto es volátil), para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo claro: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,91-2,87 (m, 1 H), 2,43-2,31 (m, 2 H), 2,04 (s, 3 H), 1,50 (bs, 2 H), 1,01 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 11A:



Hidrocloreto de (R)-1-(metiltio)-propan-2-amina



30

A. Metansulfonato de (R)-2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-propilo

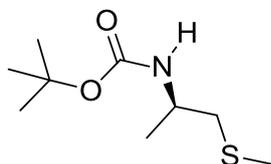
Paso 1

El (R)-2-amino-propan-1-ol comercialmente disponible (135 g, 1797 mmol) se disolvió en metanol (MeOH)

1350 mL). La solución se enfrió a 5°C con un baño de hielo, entonces se le añadió Boc₂O (392 g, 1797 mmol), como una solución en metanol (MeOH) (1,000 mL). La temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de 10°C. Después de la adición, se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se agitó durante 3 horas. El metanol se separó a vacío (baño en el evaporador rotatorio: 50°C). El residuo resultante fue un aceite incoloro que se solidificó durante la noche hasta un sólido blanco. Este material se utilizó como estaba para el siguiente paso.

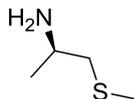
Paso 2

El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (1,200 mL), y se le añadió NEt₃ (378 mL, 2717 mmol), entonces la mezcla se enfrió sobre un baño de hielo. A continuación, se le añadió MsCl (166,5 mL, 2152 mmol), durante aproximadamente 2 horas, mientras que se mantuvo la temperatura de la reacción debajo de 15°C. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 1 hora, entonces se retiró el baño. La mezcla se agitó durante 3 días, luego se lavó con una solución de NaOH al 10% (500 mL, 3 veces), luego con agua. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró, y entonces se concentró (baño de agua rotatorio a 50°C). El residuo impuro se disolvió en una mezcla de 500 mL de EtOAc (500 mL) y MTBE (500 mL), y luego se extrajo con agua para separar todas las sales solubles en agua. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró, y entonces se concentró para proporcionar un residuo de sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,94-6,92 (m, 1 H), 4,02 (d, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).



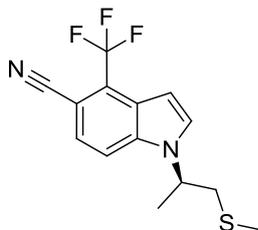
B. (1-(metiltio)-propan-2-il)-carbamato de (R)-terbutilo

El NaSMe (30 g, 428 mmol), se agitó con N,N-dimetil-formamida (DMF) (200 mL), para proporcionar una suspensión. A continuación, se añadió metansulfonato de (R)-2-((tert-butoxi-carbonil)-amino)-propilo (97 g, 383 mmol) en porciones, mientras que la temperatura se mantenía por debajo de 45°C (exotérmico). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas, entonces se le añadió tolueno (100 mL). La mezcla se lavó con agua (500 mL, 4 veces), entonces se secó con MgSO₄, y se filtró. El filtrado se concentró (evaporador rotatorio) hasta obtener un aceite amarillo pálido: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,77-6,75 (m, 1 H), 3,60-3,54 (m, 1 H), 2,54-2,50 (m, 1 H), 2,43-2,38 (m, 1 H), 2,05 (s, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 1,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 3 H).



C. Hidrocloruro de (R)-1-(metiltio)-propan-2-amina

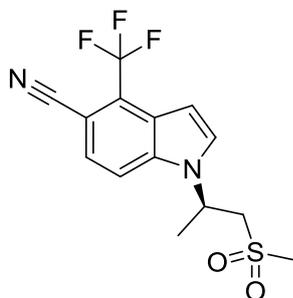
Se añadió cloruro de acetilo (150 mL) a una solución agitada de metanol (600 mL) enfriada con un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos en un baño de hielo, entonces se añadió al (1-(metiltio)-propan-2-il)-carbamato de (R)-terbutilo (78 g, 380 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (desprendimiento de CO₂, (CH₃)₂C=CH₂), y entonces se concentró hasta un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (bs, 3 H), 3,36-3,29 (m, 1 H), 2,80 a 2,75 (m, 1 H), 2,64-2,59 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 1,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H).



D. (R)-1-(1-(metiltio)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo

Una mezcla de 4-fluoro-2-(trifluoro-metil)-3-((trimetil-silil)-etnil)-benzonitrilo (1,16 g, 4,07 mmol), (R)-1-(metiltio)-propan-2-amina (0,599 g, 5,69 mmol), y DIEA (1,42 mL, 8,13 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (7 mL) se calentó (tubo sellado) a 100°C durante 50 minutos. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con agua (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró, para dar el Intermediario de anilina. El intermediario se disolvió en

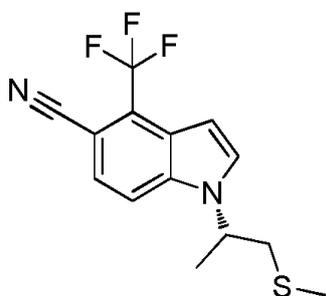
- 5 NMP (7 mL), se trató con KOtBu (1 M en tetrahidrofurano (THF)) (5,69 mL, 5,60 mmol), y se calentó a 50°C. La reacción se monitoreó mediante LCMS, y se consideró completa después de 40 minutos. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 mL), y se lavó con agua (30 mL). La fase orgánica se lavó con más agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de 5-40% de EtOAc-hexano, para dar el intermediario de tioéter: MS (ESI): m/z 299 (MH⁺).



E. (R)-1-(1-(metil-sulfonil)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo

- 10 A una solución enfriada con hielo del (R)-1-(1-(metiltio)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo (0,560 g, 1,88 mmol) en metanol (MeOH) (10 mL), se le añadió una solución de Oxona (4,04 g, 6,57 mmol) en agua (10 mL). Después de 50 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL), y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando el 100% de CH₂Cl₂ para dar el (R)-1-(1-(metil-sulfonil)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo como una espuma blanca que se cristalizó a partir de CH₂Cl₂/hexanos, para proporcionar un sólido blanco (0,508 g, 79% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,87-6,84 (m, 1 H), 5,43-5,35 (m, 1 H), 4,01 (dd, *J* = 14,8, 8,6 Hz, 1 H), 3,83 (dd, *J* = 14,8, 4,9 Hz, 1 H), 2,77 (s, 3 H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H); MS (ESI): m/z 331 (M+H).

Ejemplo de referencia 12

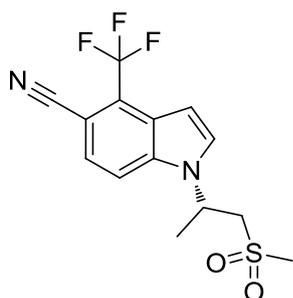


20

(S)-1-(1-(metil-sulfonil)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-indol-5-carbonitrilo

Se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 11D utilizando (S)-1-(metiltio)-propan-2-amina que se preparó de manera similar al Ejemplo 11C: MS (ESI): m/z 299 (M+H).

- 25 Ejemplo de referencia 13



(S)-1-(1-(metil-sulfonil)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo

Se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 11 utilizando (S)-1-(1-(tiometil)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,85-6,84 (m, 1 H), 5,40-5,35 (m, 1 H), 4,01 (dd, *J* = 14,6, 8,2 Hz, 1 H), 3,83 (dd, *J* = 14,9, 5,1 Hz, 1 H), 2,76 (s, 3 H), 1,59 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); MS (ESI): *m/z* 331 (M+H).

Sección biológica

Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor de andrógeno. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden también ser útiles como moduladores del receptor de glucocorticoide, del receptor mineralocorticoide, y/o del receptor de progesterona. Se determinó la actividad mediada a través de los receptores nucleares oxoesteroideos utilizando los siguientes ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Ensayos *in vitro*:

Se utilizan las siguientes abreviaturas y fuentes de materiales:

- Fluormone PL Red – una fluorosonda de PR comercialmente disponible (Invitrogen, P2964).
- 15 Fluormone GS Red – una fluorosonda de GR comercialmente disponible (PanVera Corp, Producto No. P2894).
- Fluormone AL Red - una fluorosonda de AR comercialmente disponible (Invitrogen, PV4294).
- MBP-hPR-LBD – proteína que se enlaza a maltosa. Dominio de enlace de ligando de progesterona humana purificada (hecho en la empresa).
- 20 GR – receptor de glucocorticoide humano purificado (PanVera Corp, Producto No. P2812).
- MBP-hAR-LBD - proteína que se enlaza a maltosa. Dominio de enlace de ligando de andrógeno de rata purificado (hecho en la empresa).
- Regulador de Rastreo de PR - fosfato de potasio 100 mM (pH de 7,4), 100 microg/mL de gamma-globulina bovina, etilenglicol al 15%, glicerol al 10% con CHAPS 2 mM, DTT 1 mM agregado fresco, y sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 4% agregado fresco (final de sulfóxido de dimetilo (DMSO) del 5% en el ensayo viniendo una concentración del 1% a partir de la dosificación del compuesto).
- 25 Regulador de Rastreo de AR – Tris 50 mM, pH de 7,5, Sulfato de Amonio 100 mM, glicerol al 20%, xilitol al 3% con Chaps 5 mM, DTT 2 mM agregado fresco, y sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 4% agregado fresco (final de sulfóxido de dimetilo (DMSO) del 5% en el ensayo, viniendo una concentración del 1% a partir de la dosificación del compuesto).
- 30 Regulador de Rastreo de GR - fosfato de potasio 100 mM (pH de 7,4), Na₂MoO₂ 200 mM, EDTA 1 mM, sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 20% (PanVera Corp, Producto No. P2814) con péptido estabilizante de GR (100 μM) (PanVera Corp, Producto No. P2815).
- DTT – ditioeritritol (PanVera Corp, Producto No. P2325).
- 35 Discovery Analyst – es un lector de FP.
- DMSO – sulfóxido de dimetilo.

Ensayo de Polarización de Fluorescencia del Receptor de Progesterona:

El ensayo de polarización de fluorescencia del receptor de progesterona se utiliza para investigar la interacción de los compuestos con el receptor de progesterona.

- 40 Los compuestos se agregan a las placas de bajo volumen negras de 384 pozos hasta un volumen final de 0,1 microlitros. Se agregan ditioeritritol (DTT) y sulfóxido de dimetilo (DMSO) al regulador de ensayo helado justo antes de empezar el ensayo. Se descongelan suficientes Fluormone PL Red y PR-LBD sobre hielo y se agregan al regulador helado en un tubo de vidrio, para dar una concentración final de 2 nM y 8 nM, respectivamente. Se agrega un volumen de 10 microlitros de la mezcla del ensayo a las placas de compuesto con un multigotero. El ensayo se deja incubar de 20°C a 22°C (temperatura ambiente) durante 2 a 3 horas.
- 45 Las placas se cuentan en un Discovery Analyst con filtros de interferencia adecuados de excitación a 535 nanómetros y emisión a 590 nanómetros (Dicroico 561 nanómetros). Los compuestos que interactúan con el PR dan como resultado una lectura de polarización de fluorescencia más baja. Los compuestos de prueba se disuelven y se diluyen en sulfóxido de dimetilo (DMSO). Los compuestos se ensayan individualmente,
- 50 aplicándose un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma:

$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

en donde A es el mínimo, b es la pendiente de Hill, c es la IC₅₀ y d es el máximo. Los valores máximo y mínimo se comparan con la adhesión en ausencia del compuesto y en la presencia de progesterona 10⁻⁵M. Los datos se presentan como la pIC₅₀ promedio con el error estándar del promedio de n experimentos.

5 Ensayo de polarización de fluorescencia del receptor de andrógeno:

El ensayo de polarización de fluorescencia del receptor de andrógeno se utiliza para investigar la interacción de los compuestos con el receptor de andrógeno.

Los compuestos se agregan a las placas de bajo volumen negras de 384 pozos hasta un volumen final de 0,1 microlitros. Se agregan ditioeritritol (DTT) y sulfóxido de dimetilo (DMSO) al regulador de ensayo helado justo antes de empezar el ensayo. Se descongelan suficientes Fluormone AL Red y AR-LBD sobre hielo y se agregan al regulador helado en un tubo de vidrio, para dar una concentración final de 1 nM y 100 nM (para el lote actual), respectivamente. Se agrega un volumen de 10 microlitros de la mezcla del ensayo a las placas de compuesto con un multigotero. El ensayo se deja incubar a 20°C durante 2 a 3 horas. Las placas se cuentan en un Discovery Analyst con filtros de interferencia adecuados con una excitación a 535 nanómetros y una emisión a 590 nanómetros (Dicroico 561 nanómetros). Los compuestos que interactúan con el AR dan como resultado una lectura de polarización de fluorescencia más baja. Los compuestos de prueba se disuelven y se diluyen en sulfóxido de dimetilo (DMSO). Los compuestos se ensayan individualmente, aplicándose un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma:

$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

20 en donde A es el mínimo, b es la pendiente de Hill, c es la IC₅₀, y d es el máximo. Los valores máximo y mínimo se comparan con la adhesión en ausencia del compuesto y en la presencia del compuesto de control 10⁻⁵M de 2-((4-ciano-3-(trifluoro-metil)-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino)-acetamida.

Los datos se presentan como la pIC₅₀ promedio con el error estándar del promedio de n experimentos. Los resultados a partir de los ejemplos seleccionados se muestran en la Tabla 1.

25 Tabla 1

Ejemplo	pIC ₅₀ Enlace	% Max	Error Estándar
11	7,1	91	0,21

Ensayo de polarización de fluorescencia del receptor de glucocorticoide

El ensayo de polarización de fluorescencia del receptor de glucocorticoide se utiliza para investigar la interacción de los compuestos con el receptor de glucocorticoide.

30 Los compuestos se agregan a las placas negras de 384 pozos hasta un volumen final de 0,5 microlitros. Se descongelan suficientes Fluormone GS Red y GR sobre hielo para dar una concentración final de 1 nM y 4 nM, respectivamente. El regulador de rastreo de GR se enfría hasta 4°C antes de la adición de DTT, para dar una concentración final de 1 mM. Se agregan el Fluormone GS Red y el GR en el Regulador de Rastreo de GR a las placas de compuesto para dar un volumen final de 10 microlitros. El ensayo se deja incubar a 4°C durante 12 horas. Las placas se cuentan en un Discovery Analyst con filtros de interferencia adecuados con una excitación a 535 nanómetros y una emisión a 590 nanómetros. Los compuestos que interactúan con el GR dan como resultado una lectura de polarización de fluorescencia más baja. Los compuestos de prueba se disuelven y se diluyen en sulfóxido de dimetilo (DMSO). Los compuestos se ensayan individualmente, aplicándose un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma:

$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

en donde A es el mínimo, b es la pendiente de Hill, c es la EC₅₀, y d es el máximo. Los valores máximo y mínimo se comparan con la adhesión en ausencia del compuesto y en la presencia de dexametasona 10⁻⁵M. Los datos se presentan como la pIC₅₀ promedio con el error estándar del promedio de n experimentos.

5 Ensayo Funcional de AR:

Preparación de ADN de AR

Se obtuvo un plásmido que contenía un truncamiento N-terminal del gen de AR humano de ATCC al que le faltaban 154 residuos a partir del término N de la proteína. La región N-terminal del gen de AR a partir de una biblioteca de ADNc de hígado humano generada en la empresa, se clonó utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los pedazos del término N y del término C se juntaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y se subclonaron en el vector pSG5 en el sitio BamHI junto con una secuencia de Kozak. La secuencia difiere de la secuencia publicada en dos regiones de alta variabilidad dentro del receptor entre las secuencias publicadas. Este clon tiene 1 residuo de glutamina adicional (residuo 79), y 3 residuos de glicina adicionales (posición 475).

15 Preparación de ADN de MMTV

El vector pGL3-Básico se digirió con SmaI y XhoI. El pMSG se digirió con HindIII de extremos romos, y entonces se digirió con XhoI para separar el pMMTV-LTR. Entonces el fragmento de pMMTV-LTR se ligó a los sitios SmaI y XhoI del vector pGL3-Básico. El plásmido resultante contiene el promotor MMTV a partir de la posición 26 para el sitio XhoI, seguido por luciferasa que está contenida entre los sitios NcoI y Sall (posición 3482).

Protocolo de ensayo

Las células de riñón de mono CV-1 (ECACC No. 87032605) se transfectaron transitoriamente con reactivo Fugene-6 de acuerdo con el protocolo del fabricante. Dicho de una manera breve, un matraz T175 de células CV-1 en una densidad de confluencia del 80%, se transfectó con 25 g de mezcla de ADN y 75 litros de Fugene-6. La mezcla de ADN (1,25 microg de pAR, 2,5 microg de Luciferasa de pMMTV, y 18,75 microg de pBluescript (Stratagene)) se incubó con Fugene en 5 mL de OptiMEM-1 durante 30 minutos, y entonces se diluyó hasta 20 mL en el medio de transfección (DMEM que contenía Hyclone al 1%, L-glutamina 2 mM, y Penicilina/Estreptomicina al 1%) antes de la adición a las células. Después de 24 horas, las células se lavaron con suero regulado con fosfato (PBS), se desprendieron del matraz utilizando tripsina al 0,25%, y se contaron utilizando un Sysmex KX-21N. Las células transfectadas se diluyeron en el medio de ensayo (DMEM que contenía Hyclone al 1%, L-glutamina 2 mM, y Penicilina/Estreptomicina al 1%) a 70 células/microlitro. Se dosificaron 70 microlitros de las células en suspensión a cada pozo de las placas blancas Nunc de 384 pozos, que contenían los compuestos en la concentración requerida. Después de 24 horas, se agregaron 10 microlitros de Steady Glo a cada pozo de las placas. Las placas se incubaron en la oscuridad durante 10 minutos antes leerlas en un lector Viewlux.

Análisis:

Todos los datos se normalizaron hasta el promedio de 16 pozos de control alto y 16 pozos de control bajo en cada placa. Entonces se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma:

$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

40 en donde A es el mínimo, b es la pendiente de Hill, c es la XC₅₀, y d es el máximo. Los datos se presentan como la pXC₅₀ promedio con la desviación estándar del promedio de n experimentos.

Los compuestos mostrados en los Ejemplos 1 a 13 se probaron en el ensayo funcional de AR, y todos tuvieron una pIC₅₀ ≥ 5,01 en el modo agonista de este ensayo.

Aquéllos con experiencia en la materia reconocerán que los ensayos de enlace *in vitro* y los ensayos basados

en células para la actividad funcional, están sujetos a variabilidad. De conformidad con lo anterior, se debe entender que los valores para las pIC₅₀s mencionadas anteriormente son solamente de ejemplo.

Modelo de Rata Macho Castrada (Rata ORX)

5 Se investigó la actividad de los compuestos de la presente invención como moduladores del receptor de andrógeno utilizando un modelo de rata macho castrada (ORX) como se describe en C. D. Kockakian, *Pharmac. Therap.* B1(2), 149-177 (1975); C. Tobin e Y. Joubert, *Developmental Biology* 146, 131-138 (1991); J. Antonio, J. D. Wilson y F. W. George, *J Appl. Physiol.* 87(6) 2016-2019 (1999)) cuyas divulgaciones se incluyen en la presente como referencia.

10 Los andrógenos se han identificado por tener funciones importantes en el mantenimiento y crecimiento de muchos tejidos tanto en animales como en los seres humanos. Los músculos, como el elevador del ano y el bulbocavernoso, y los órganos sexuales accesorios, tales como las glándulas de la próstata y las vesículas seminales tienen altos niveles de expresión del receptor de andrógeno, y se sabe que responden rápidamente a la adición de andrógeno exógeno o a la privación de andrógeno a través de la ablación testicular. La castración produce una atrofia dramática del músculo y de los órganos sexuales accesorios; mientras que la administración de andrógenos exógenos al animal castrado da como resultado una hipertrofia efectiva de estos músculos y órganos sexuales accesorios. Aunque el músculo elevador del ano, también conocido como el bulbocavernoso dorsal, no es 'verdadero músculo esquelético' y definitivamente vinculado al sexo, es razonable utilizar este músculo para rastrear las actividades anabólicas musculares de los compuestos de prueba debido a su respuesta al andrógeno y a su simplicidad de remoción.

20 Se utilizaron ratas Sprague-Dawley machos con un peso de 160 a 180 g en el ensayo. Las ratas se enjaularon individualmente después de recibirse y a través de todo el estudio. Se llevaron a cabo orquidectomías bilaterales en condiciones quirúrgicas esterilizadas bajo anestesia con isoflurano. Se hizo una incisión anteroposterior en el escroto. Los testículos se exteriorizaron, y se ligaron la arteria espermática y el conducto deferente con seda 4,0 de 0,5 centímetros proximal al sitio del ligamiento. Entonces se removieron los testículos mediante tijeras quirúrgicas, distales a los sitios de ligamiento. Los muñones de tejido se devolvieron al escroto, y se cerraron el escroto y la piel sobrepuesta mediante una engrapadora quirúrgica. Las ratas ORX-Simuladas se sometieron a todos los procedimientos, excepto el ligamiento y el corte con tijeras. Las ratas se asignaron aleatoriamente en grupos de estudio de 7 a 10 días después de la cirugía basándose en el peso corporal.

30 Se utilizaron dihidrotestosterona (DHT) y el SARM estándar, S-22, (*J. Pharma. Exper. Thera.* Volumen 315, página 230) como un control positivo (de 1 a 10 milig/kilogramo subcutáneamente (s.c.) para DHT, y de 0,1 a 3 milig/kilogramo por vía oral (p.o.) para S-22). Los compuestos de la presente invención se administraron subcutáneamente u oralmente durante 4 a 28 días. De una manera alternativa, algunos compuestos de la presente invención se administraron subcutáneamente u oralmente durante 7 a 49 días. Las ratas se pesaron diariamente, y las dosis se ajustaron de conformidad con lo anterior. Se monitoreó el bienestar general del animal a través de todo el curso del estudio.

40 Al final del estudio, las ratas se eutanizaron en una cámara de CO₂. Se disectaron cuidadosamente las glándulas prostáticas ventrales (VP), las vesículas seminales (SV), el músculo elevador del ano (LA), y el bulbocavernoso (BC). Los tejidos se secaron; se registraron los pesos, y entonces se guardaron para el análisis histológico y molecular. Los pesos de las glándulas prostáticas ventrales (VP) y de las vesículas seminales (SV) sirven como indicadores androgénicos, y los pesos del músculo elevador del ano (LA) y del bulbocavernoso (BC) como indicadores anabólicos. Se utilizó la proporción de la actividad anabólica a la actividad androgénica para evaluar los compuestos de prueba. También se analizaron la hormona luteinizante (LH) de suero, la hormona estimulante de folículos (FSH), y otros marcadores de suero potenciales de las actividades anabólicas.

En general, los compuestos preferidos muestran hipertrofia del elevador del ano y muy poca estimulación de la próstata.

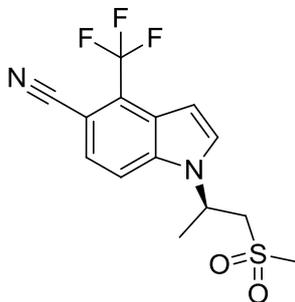
50 Los compuestos mostrados en el Ejemplo de referencia 6 y en el Ejemplo 11 se probaron en el modelo de rata macho castrada esencialmente como se describe anteriormente. Los compuestos de prueba se emplearon en forma libre o de sal. Los compuestos mostrados en el Ejemplo de referencia 6 y en el Ejemplo 11 mostraron una hipertrofia favorable del elevador del ano y conservaron la próstata. Los compuestos que tenían una hipertrofia favorable del elevador del ano se definieron como aquéllos que mostraron un aumento del 30% o más en el peso del elevador del ano cuando se compararon con los castrados tratados con vehículo y dosificados oralmente con hasta 10 milig/kilogramo/día. La conservación de la próstata se definió como cuando menos una proporción de 2:1 de la ED₅₀ del elevador del ano a la ED₅₀ de la próstata. La ED₅₀ se define como el 50% de la máxima respuesta por encima del nivel de los castrados tratados con vehículo. Para los estudios de plazo más corto (de 4 a 7 días), la máxima respuesta se define como la máxima respuesta a partir del tratamiento del control positivo (DHT o SARM estándar, S-22). Para los estudios de plazo más largo (de 7 a 49 días), la ED₅₀ se define como el 50% del estado eugonadal.

Toda la investigación cumplió con los principios del cuidado de animales de laboratorio (NIH Publicación No. 85-23, revisada en 1985), y con la política de GlaxoSmithKline sobre el uso de animales.

5 Aquéllos con experiencia en la materia reconocerán que los estudios con modelos animales *in vivo*, tales como los estudios en modelos de ratas machos castrados descritos anteriormente, están sujetos a variabilidad. De conformidad con lo anterior, se debe entender que los valores para la hipertrofia favorable del elevador del ano y para la conservación de la próstata mencionados anteriormente, son solamente de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto



(R)-1-(1-(metil-sulfonil)-propan-2-il)-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-5-carbonitrilo.

- 5 **2.** Una mezcla enantioméricamente enriquecida que incluye el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
- 3.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en forma cristalina.
- 4.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a la reivindicación 3 para uso como sustancia terapéutica activa.
- 5.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a la reivindicación 3 para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de desgaste muscular asociado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), desgaste muscular asociado con enfermedad renal crónica (CKD), desgaste muscular asociado con insuficiencia cardíaca crónica (CHF), e incontinencia urinaria.
- 10 **6.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a la reivindicación 3 para uso en la aceleración de la reparación y curación de fracturas de cadera..
- 7.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a la reivindicación 3 para uso en la aceleración de la curación de quemaduras.
- 15 **8.** Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1 a la reivindicación 3 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 9.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicha composición comprende 0,1-50 mg del compuesto.
- 20 **10.** El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que se administran 0,1-50 mg del compuesto.
- 11.** El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con otro agente terapéutico.
- 25 **12.** La combinación de acuerdo con la reivindicación 11 para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de desgaste muscular asociado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), desgaste muscular asociado con enfermedad renal crónica (CKD), desgaste muscular asociado con insuficiencia cardíaca crónica (CHF), e incontinencia urinaria.
- 13.** La combinación según la reivindicación 12 para uso en la aceleración de la reparación y curación de fracturas de cadera.
- 30 **14.** La combinación de acuerdo con la reivindicación 12 para uso en la aceleración de la curación de quemaduras.