(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 732 308**

(51) Int. CI.:

A61K 31/167 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
G01N 33/566 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2014 PCT/EP2014/078745**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15097088**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2014 E 14815747 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3086784**

(54) Título: **Análogos de bicalutamida o (s)-bicalutamida como compuestos activadores de la exocitosis para su uso en el tratamiento de un desorden de acúmulo lisosomal o glucogenosis**

(30) Prioridad:

23.12.2013 EP 13382541

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2019

(73) Titular/es:

BCN PEPTIDES, S.A. (100.0%)
Polígono Industrial Els Vinyets-Els Fogars, Ctra. Comarcal 244, km 22
08777 Sant Quintí de Mediona, Barcelona, ES

(72) Inventor/es:

FARRERA-SINFREU, JOSEP;
MATALONGA BORREL, LESLIE;
GORT MAS, LAURA;
PASCUAL MARTÍNEZ, ROBERTO;
FERRER MONTIEL, ANTONIO;
RIBES RUBIÓ, ANTONIA y
PONSATI OBIOLS, BERTA

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

Análogos de bicalutamida o *(s)*-bicalutamida como compuestos activadores de la exocitosis para su uso en el tratamiento de un desorden de acúmulo lisosomal o glucogenosis.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dentro del campo de la química biomédica. En particular, la invención trata del campo de las enfermedades de acúmulo lisosomal y glucogenosis, y más específicamente de su tratamiento farmacológico con moléculas que promueven la exocitosis. La presente invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las enfermedades de acúmulo lisosomal (LSDs, *Lysosomal Storage Diseases*) y las glucogenosis son desórdenes genéticos que conllevan la acumulación de macromoléculas en las células. En las LSDs el acúmulo se produce dentro de los lisosomas, igual que ocurre en algunas glucogenosis.

Las enfermedades de acúmulo lisosomal se encuentran ampliamente documentadas, como por ejemplo en Lysosomal Storage Disorders: Principles and Practice, por Pastores, G.M., World Scientific (2009) o en Lysosomal Storage Diseases: Early Diagnosis & New Treatments por Rossella Parini et al., John Libbey Eurotext (2010).

Las enfermedades de acúmulo lisosomal se clasifican históricamente en función del material acumulado (esfingolipidosis y defectos en los activadores de esfingolípidos, mucopolisacaridosis, glucoproteínosis y otros defectos enzimáticos) o de la naturaleza del defecto molecular (defecto en el procesamiento post-translacional de enzimas lisosomales, defectos en la membrana lisosomal y de transporte, lipofuscinosis neuronales y defecto en la biogénesis de orgánulos relacionados con los lisosomas). Existen más de 50 LSDs que se heredan de forma autosómica recesiva o ligadas al cromosoma X. La incidencia global de las LSDs es de aproximadamente 1 por cada 5000 nacidos vivos. La mayoría están causadas por la deficiencia de una enzima hidrolítica lisosomal particular involucrada en la degradación de un sustrato específico provocando su acumulación tóxica. En unos pocos casos, las patologías están causadas poruna proteína de membrana lisosomal defectuosa, transporte defectuoso de la enzima o función defectuosa del activador de la enzima [Hers HG, The role of lysosomes in the pathogeny of storage diseases. Biochimie. (1972), 54(5), 753-757; Scriver CR, Human genetics: lessons from Quebec populations. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. (2001), 2, 69-101; Tomanin et al., Gene therapy approaches for lysosomal storage disorders, a good model for the treatment of mendelian diseases. Acta Paediatr. (2012), 101(7), 692-701]. El espectro de síntomas y la variación del fenotipo en LSDs son de rango amplio, debido principalmente a una elevada heterogeneidad alélica, generando síntomas clínicos neurodegenerativos y multisistémicos graves.

Las glucogenosis son desórdenes hereditarios que afectan a proteínas involucradas en la síntesis o degradación del glucógeno. Se han descrito más de 9 tipos diferentes de glucogenosis de acuerdo con el orden cronológico de identificación de la deficiencia enzimática. Los tejidos caracterizados por mayores cantidades de glucógeno, tales como el músculo y el hígado, son los más afectados por estas enfermedades. Los síntomas más comunes son: hepatomegalia, hipoglucemia, calambres musculares, intolerancia al ejercicio, susceptibilidad a la fatiga, y debilidad muscular progresiva. El pronóstico en las glucogenosis es variable, desde síntomas leves a formasgraves con muerte prematura. Igual que ocurre en las LSDs, la mayoría de los tratamientos existentes son paliativos. En los últimos años, han surgido diferentes estrategias terapéuticas, tales como: el mantenimiento de la concentración normal de glucosa en sangre mediante régimenes dietéticos estrictos (nutrición parenteral o nasogástrica) o trasplante de riñón y/o hígado en las glucogenosis tipo I y III, y una dieta alta en carbohidratos y proteínas para las glucogenosis tipo IV, VI y IX. Sin embargo, la utilidad de estas terapias es limitada y no existe ningún tratamiento satisfactorio para la miopatía progresiva [Scriver CR, Human genetics: lessons from Quebec populations. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. (2001), 2, 69-101].

La falta de actividad de una enzima que es responsable de la degradación de un sustrato provoca el acúmulo tóxico de éste. El mecanismo por el cual los materiales de almacenamiento provocan una grave cascada de alteraciones celulares (tales como, por ejemplo, alteraciones en la homeostasis del calcio, en vías de señalización, tráfico, inflamación y estrés oxidativo), es común en las LSDs, aunque todavía no se comprende totalmente la fisiopatología de estas enfermedades. Sin embargo, los niveles de actividad enzimática residual dependen, generalmente, de la mutación y en la mayoría de los casos, la gravedad de la enfermedad se correlaciona con el grado de deficiencia enzimática. Se considera que una actividad enzimática residual de solo el 10-20% respecto a valores normales podría ser suficiente para la recuperación de la función que da como resultado el fenotipo salvaje [Bidou et al, Premature stop codons involved in muscular dystrophies show a broad spectrum of readthrough efficiencies in response to gentamicin treatment. Gene Ther. (2004), 11(7), 619-627].

Durante muchos años, el tratamiento para los pacientes afectados por estas enfermedades era fundamentalmente paliativo. Más recientemente han surgido nuevas estrategias terapéuticas. Durante los años 90 se empezó a

implementar el trasplante de células hematopoyéticas (HSCT, *Hematopoietic Stem Cell transplantation*), en 1991 se aplicó la primera terapia de sustitución enzimática (ERT, *Enzyme Replacement Therapy*) para la enfermedad de Gaucher, a partir del 2000 surgieron nuevas ERT para más enfermedades lisosomales, y posteriormente emergieron las terapias de reducción de sustrato (SRT, *Substrate Reduction Therapy*) [Parenti, Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics. EMBO Mol Med (2009), 1(5), 268-279]. Estas terapias han permitido ciertas mejoras en algunas de las enfermedades.

El transplante de células hematopoyéticas (HSCT) está limitado a ciertas enfermedades y está asociado a altos índices de morbilidad y mortalidad debido a rechazo, toxicidad, infecciones, tumores secundarios o secuelas. El éxito de esta terapia radica básicamente en la posibilidad de encontrar un donante idéntico. Esta terapia se ha probado en diversas enfermedades lisosomales pero, en la mayoría de ellas, se han obtenido escasos beneficios clínicos; es más, en algunas de ellas se observaron resultados controvertidos o negativos. Esta terapia solo se ha aplicado con cierto éxito en Mucopolisacaridosis tipo I (enfermedad de Hurler), Leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe, α-mannosidosis y Mucopolisacaridosis tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy), entre otras.

La terapia de sustitución enzimática (ERT) se aplica cuando existe una deficiencia enzimática. Solo está disponible para algunas enfermedades y está limitada a la afectación sistémica, ya que las enzimas no son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, con lo que esta terapia no es capaz de revertir las manifestaciones del sistema nervioso central. Además, la ERT no es capaz de mejorar los síntomas óseos y valvulares, ni de actuar en la apoptosis o en la inflamación. En general es una terapia bien tolerada con poca tóxicidad y con efectos adversos moderados. Como contrapartida, se necesita administración intravenosa contínua, además de ser una terapia muy cara y no tan efectiva. Actualmente hay tratamientos disponibles de ERT para las enfermedades de Gaucher, Fabry, Pompe y las Mucopolisacaridosis tipo I, II y VI.

La terapia de reducción de sustrato (SRT) intenta prevenir la acumulación de sustrato y restaurar el balance metabólico. Este tratamiento actualmente solo está disponible para las enfermedades de Gaucher y Niemann-Pick tipo C.

El limitado beneficio de estas terapias se da por incompatibilidad del donante, posible rechazo del injerto, y porque los compuestos no son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Estas terapias no son eficaces al 100% y en la mayoría de los casos se observa únicamente una mejora parcial de los síntomas. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar terapias más eficaces y universales, ya que la mayoría de estas enfermedades no tiene tratamiento real.

Por ello, recientemente han emergido otras estrategias potenciales como el uso de chaperonas farmacológicas o de compuestos capaces de inducir la sobrelectura de codones de terminación prematuros (PTCs, *Premature Termination Codons*) [Kuzmiak et al, Applying nonsense-mediated mRNA decay research to the clinic: progress and challenges. Trends Mol Med. (2006), 12(7), 306-16; Floquet et al, Allele-specific therapy: suppression of nonsense mutations by readthrough inducers. Med. Sci. (Paris). (2012), 28(2),193-199; Parenti G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics. EMBO Mol Med. (2009), 1(5), 268-279; Boyd et al., Pharmacological chaperones as therapeutics for lysosomal storage diseases. J. Med. Chem. (2013), 56(7), 2705-2725]. También se han realizado grandes progresos en terapia génica, pero aún se está lejos de alcanzar una aplicación clínica real [Tomanin et al., Gene therapy approaches for lysosomal storage disorders, a good model for the treatment of mendelian diseases. Acta Paediatr. (2012), 101(7), 692-701; Haurigot et al., Whole body correction of mucopolysaccharidosis IIIA by intracerebrospinal fluid gene therapy. J. Clin. Invest. (2013), in press].

El tratamiento con chaperonas farmacológicas se ha propuesto e investigado como tratamiento potencial para un gran número de enfermedades genéticas resultado de mutaciones missenseque dan lugar a proteínas mal plegadas y/o inestables, sin afectar el centro activo de la enzima, y que conservan cierta actividad residual. Las chaperonas farmacológicas son moléculas de bajo peso molecular capaces de unirse a las proteínas mutadas y estabilizarlas, facilitando su correcto plegamiento y transporte hasta el sitio de acción. Algunas chaperonas farmacológicas son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y la mayoría de ellas son inhibidores competitivos reversibles de la enzima que se unen al sitio catalítico hasta que alcanzan el lisosoma donde podrían separarse, reduciendo la ventana terapéutica. Esta terapia está restringida a un tipo de mutación concreta y dado que las chaperonas farmacológicas son moléculas de bajo peso molecular, pueden interferir en otras vías metabólicas. Actualmente se han descrito diversas chaperonas farmacológicas para el tratamiento de diferentes enfermedades lisosomales (Fabry, Gaucher, Gangliosidosis tipo I y II, Pompe, Krabbe, Batten y Sanfilippo C) [Valenzano et al, Identification and characterization of pharmacological chaperones to correct enzyme deficiencies in lysosomal storage disorders. Assay Drug Dev. Technol. (2011), 9(3), 213-235], aunque la realidad es que aún no hay ningún tratamiento disponible en el mercado.

Otra posible estrategia de tratamiento para este tipo de enfermedades que actualmente está en desarrollo es el uso de compuestos capaces de inducir la sobrelectura de codones de terminación temprana (PTCs). Esta estrategia es mutación-dependiente y queda restringida a aquellos casos donde la mutación de la proteína sea una mutación sin

sentido, es decir, una mutación de un aminoácido por un codón de terminación prematuro, y mutaciones que creen un codón de terminación prematuro por corrimiento de pauta de lectura tales como deleciones, inserciones o mutaciones de splicing. Se han descrito una serie de compuestos, los aminoglicósidos, entre ellos gentamicina, capaces de inducir la sobrelectura de PTCs permitiendo la síntesis completa de la proteína y eludiendo el mecanismo de vigilancia de decaimiento de ARNm truncados mediado por nonsense, el *Nonsense Mediated mRNA Decay* (NMD). Esta estrategia ha sido estudiada *in vitro* en dos enfermedades de acúmulo lisosomal: Hurler [Keeling et al., Gentamicin-mediated suppression of Hurler syndrome stop mutations restores a low level of alpha-L-iduronidase activity and reduces lysosomal glycosaminoglycan accumulation. Hum Mol Genet. (2001), 10(3):291-299] y Cistinosis [Helip-Wooley et al., Expression of CTNS alleles: subcellular localization and aminoglycoside correction in vitro. Mol. Genet. Metab. (2002), 75(2):128-133] con resultados prometedores. Desafortunadamente, los aminoglicósidos provocan efectos secundarios graves incluyendo oto- y nefrotoxicidad, impidiendo el uso a largo plazo [Nudelman et al, Repairing faulty genes by aminoglycosides: development of new derivatives of geneticin (G418) with enhanced suppression of diseases-causing nonsense mutations. Bioorg. Med. Chem. (2010), 18(11):3735-46].

El documento WO 2010/015816 A2 propone el tratamiento de desórdenes de acúmulo lisosomal utilizando diferentes iminoazúcares, los cuales o bien inhiben la síntesis de sustratos evitando así su acumulación tóxica, o bien actúan como chaperonas farmacólogicas estabilizando la enzima defectuosa y aumentando de esta manera su actividad.

El documento US 2013/0023488 A1 reivindica un método de cribado masivo para la identificación de compuestos capaces de reducir la acumulación intracelular de lípidos. Dicho documento se basa en un modelo de miopatía causada por acúmulo anormal de lípidos neutros, para la identificación de compuestos capaces de activar el metabolismo energético de oxidación de ácidos grasos hacia la glicólisis. Si bien se indica que los métodos mostrados podrían ser empleados para encontrar tratamientos en ciertos desórdenes relacionados con el acúmulo de lípidos y/o glicógeno, no se aportan estudios en este sentido.

El documento WO 2011/109448 A1 describe un método de diagnóstico de la enfermedad de Fabry usando los receptores androgénicos, así como el uso de un inhibidor de la síntesis de andrógenos para el tratamiento de la enfermedad de Fabry. Este documento se centra exclusivamente en la actividad anormal de la ruta metabólica andrógeno/RA y en la cuantificación de sus metabolitos, no en el catabolismo de los glicoesfingolípidos.

Diversos documentos describen el uso de compuestos capaces de activar la exocitosis lisosomal para tratar ciertas enfermedades de acúmulo lisosomal. Por ejemplo, el documento [Fannie W. Chen et al., Cyclodextrin induces calcium-dependent lysosomal exocitosis, PlosOne (2010), 5(11), e15054] propone que el mecanismo de exocitosis es la vía por la cual un análogo de ciclodextrina disminuye el acúmulo de colesterol endolisosomal en células de pacientes afectados por la enfermedad de Niemann-Pick tipo C. El documento [Miao Xu et al., δ-Tocopherol reduces lipid accumulation in Niemann-Pick type C1 and Wolman cholesterol storage disorders, JBC (2012), 287(47), 39349-39360] describe la reducción del acúmulo de colesterol y otros lípidos en los lisosomas, potencialmente a través del incremento de la exocitosis lisosomal mediante tratamiento con δ-tocoferol.

Así pues, existe un problema en el estado de la técnica relacionado con la falta de compuestos universales activos para el tratamiento de enfermedades de acúmulo lisosomal y de glucogenosis, ya que hasta el momento no se ha descrito ningún principio activo capaz de actuar mediante un mecanismo común para tratar cualquier tipo de enfermedad de acúmulo lisosomal.

La bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo de uso oral utilizado para el tratamiento de cáncer de próstata e hirsutismo. Se empezó a administrar en 1995 en combinación con la castración química o quirúrgica para tratar el cáncer de próstata avanzado y más tarde se administró también como monoterapia para el tratamiento de los estadios iniciales de dicha enfermedad. La bicalutamida actúa como un antiandrógeno puro uniéndose a los receptores androgénicos y previniendo su activación y la subsiguiente sobrerregulación de los genes que responden a andrógenos por parte de hormonas androgénicas. La bicalutamida también acelera la degradación de los receptores androgénicos. La bicalutamida se administra en clínica en forma racémica y la actividad anti-androgénica reside exclusivamente en el enantiómero (R)-, siendo el enantiómero (S)- inactivo [Mukherjee, A. et al. Enantioselective binding of Casodex to the androgen receptor. Xenobiotica (1996), 26(2), 117-22]. La (R)-bicalutamida se absorbe de una manera lenta y saturable y no afectada por la ingesta de alimentos. Tiene una vida media en plasma de 1 semana. La (S)-bicalutamida se absorbe mucho más rápidamente y se elimina del plasma. Las concentraciones de (R)-bicalutamida en plasma en el estado estacionario llegan a ser 100 veces mayores que las de (S)-bicalutamida [Cockshott Ian D. Bicalutamide: clinical pharmacokinetics and metabolism. Clinical pharmacokinetics (2004), 43(13), 855-878]. Aunque se conoce la inactividad como antiandrógeno de la (S)-bicalutamida, ésta se administra conjuntamente con el enantiómero (R)- debido a su baja toxicidad.

Sorprendentemente, en la presente invención se demuestra que el tratamiento de varias enfermedades de acúmulo lisosomal con (S)-bicalutamida y/o sus análogos estructurales, compuestos sin actividad antiandrogénica, es capaz

de aumentar la exocitosis celular, disminuyendo así la acumulación tóxica de sustratos en el interior de las células, principalmente dentro de los lisosomas. Aunque el uso de los receptores andrógenos para el tratamiento de una enfermedad de acúmulo lisosomal es propuesto en el documento WO 2011/109448 A1, no existe ningún indicio en el estado de la técnica de que los compuestos descritos en esta invención, compuestos que carecen de actividad antiandrogénica, actúen incrementando la exocitosis celular, y en concreto la exocitosis lisosomal, ya que la (R)-bicalutamida es el isómero con actividad antiandrogénica, siendo la (S)-bicalutamida inactiva como antiandrógeno.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención resuelve algunos de los problemas del estado de la técnica descritos anteriormente y proporciona una solución a una necesidad existente desde hace mucho tiempo de tratamientos eficaces para las enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y/o las glucogenosis. La presente invención proporciona un tratamiento para las enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y/o las glucogenosis mediante el uso de compuestos que promueven la exocitosis, preferentemente la exocitosis lisosomal.

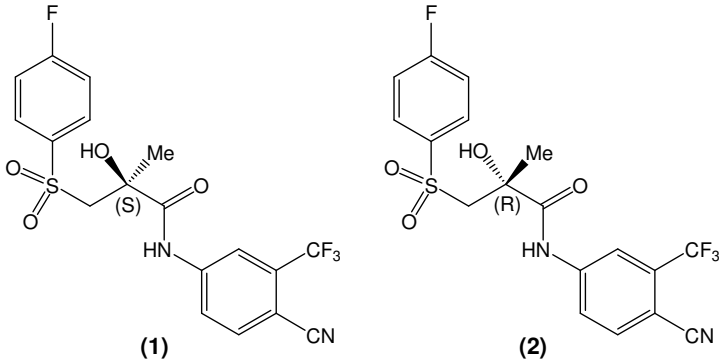
La presente invención describe el tratamiento universal de enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y glucogenosis utilizando (S)-bicalutamida y/o sus análogos estructurales. La presente invención demuestra que el tratamiento de fibroblastos de pacientes afectados por distintos tipos de enfermedades de acúmulo lisosomal con (S)-bicalutamida y/o sus análogos estructurales favorece la exocitosis celular y reduce la acumulación tóxica de sustratos en el interior de la célula, especialmente en los lisosomas. Una disminución del acúmulo tóxico de sustratos en los lisosomas permite el tratamiento y/o prevención de los síntomas clínicos de desórdenes de acúmulo lisosomal, proporcionando la presente invención, por tanto, una solución a la demanda existente en el estado de la técnica de tratamientos eficaces para este tipo de desórdenes y/o enfermedades.

Así pues, la presente invención proporciona una solución novedosa a las necesidades existentes que comprende el uso de la actividad de (S)-bicalutamida y/o sus análogos estructurales para el tratamiento de enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y/o glucogenosis mediante la activación de la exocitosis celular de una manera eficaz. La universalidad del tratamiento con (S)-bicalutamida y/o sus análogos estructurales queda aquí demostrada dados los prometedores resultados obtenidos en los diferentes desórdenes probados, diferenciándose de los tratamientos ya conocidos en el estado de la técnica, que son específicos de cada enfermedad. La invención también demuestra la importancia de la estereoquímica del centro quiral de bicalutamida y/o sus análogos estructurales, destacando la eficacia del enantiómero (S) en comparación con el enantiómero (R). Sorprendentemente, la (S)-bicalutamida favorece la exocitosis de forma más eficaz que su enantiómero (R)-bicalutamida. Así, la (R)-bicalutamida es ineficaz en la mayoría de las enfermedades probadas y tiene escasa eficacia en otras (aunque en algunas enfermedades probadas este enantiómero muestra eficacia, su actividad no es estadísticamente significativa), mientras que la (S)-bicalutamida resulta eficaz en todas las enfermedades probadas. La invención tambien demuestra que la (S)-bicalutamida y/o sus análogos estructurales (compuestos sin actividad antiandrogénica) pueden ser utilizados para el tratamiento y/o prevención de los síntomas clínicos nocivos de las enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y/o glucogenosis. Esto representa una ventaja para el tratamiento de LSDs en niños, ya que el tratamiento con bicalutamida (mezcla racémica) retrasa el desarrollo sexual en niños, debido a la acción antiandrogénica del enantiómero (R)-bicalutamida. Además, el hecho de que la (S)-bicalutamida no tenga actividad antiandrogénica prevendría los efectos secundarios graves encontrados en los tratamientos crónicos de cáncer de próstata con la mezcla racémica, derivados de la actividad antiandrogénica del enantiomero (R)-bicalutamida.

Definiciones

Con el fin de facilitar la comprensión de la presente invención, se incluyen los significados de algunos términos y expresiones tal como se usan en el contexto de la invención.

En el contexto de la invención, el término “bicalutamida” se refiere a todas las formas de bicalutamida, como pueden ser su mezcla racémica o sus enantiómeros individuales en forma de (S)-bicalutamida (**1**) y (R)-bicalutamida (**2**), o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas. Las estructuras de (S)-bicalutamida [(2S)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida] (**1**) y de (R)-bicalutamida [(2R)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida] (**2**) se describen a continuación:



Estructuras de (S)-bicalutamida **(1)** y (R)-bicalutamida **(2)**

El término “individuo” se refiere a cualquier organismo al que los compuestos descritos en la invención pueden ser administrados, sea administración con propósitos experimentales, diagnósticos y/o terapéuticos. El individuo puede ser una célula, animal o humano.

El término “tratamiento”, según se usa en el presente documento, significa la administración de un compuesto según la invención para aliviar los síntomas clínicos adversos provocados por una enfermedad y/o desorden, o para reducir o eliminar la incidencia o severidad de uno o más síntomas o efectos fisiológicas asociados a dicha enfermedad y/o desorden. El tratamiento se administra antes, durante y/o después del inicio de los síntomas. El tratamiento puede administrase a un individuo que no muestra síntomas de enfermedad y/o desorden, a un individuo que presenta síntomas iniciales de la enfermedad y/o desorden, o a un individuo que presenta síntomatología abundante en una fase avanzada de la enfermedad y/o desorden.

En el contexto de la invención, el término “diagnóstico” se refiere a métodos de diagnóstico realizados en ausencia del cuerpo humano.

El término “prevención”, tal y como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad de un compuesto de la invención de retrasar o dificultar el desarrollo de una enfermedad y/o desorden, así como su capacidad para retrasar la aparición de síntomas o mejorarlos.

En el contexto de la invención, el término “dosis terapéutica” se refiere a la cantidad necesaria de un compuesto descritos en esta invención que se tiene que administrar a un individuo para que tenga una respuesta médica o biológica positiva, siendo este individuo una célula, un animal o un humano y siendo el compuesto administrado por un investigador, un médico, un veterinario o por el mismo individuo.

En el contexto de la invención, el término “agente terapéutico” se refiere a cualquier agente o compuesto que produce un efecto farmacológico deseado en un individuo.

El término “terapia combinada” tal y como se usa en el presente documento, se refiere a aquellas situaciones en que dos o más agentes terapéuticos diferentes son administrados conjuntamente a un individuo, de forma que el individuo es expuesto a ambos agentes terapéuticos. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser administrado junto a otro agente terapéutico de forma simultánea o secuencial, en dosis unitarias separadas o en la misma dosis unitaria. El término “secuencial” significa que un agente terapéutico de la invención puede ser administrado antes, durante o después de la administración de otro agente terapéutico. Los términos “terapia combinada” y el uso de compuestos “en combinación” se utilizan de forma equivalente en la presente invención para referirse a compuestos o agentes que son administrados como parte del mismo tratamiento.

En el contexto de la invención, los términos “actividad” o “actividad farmacológica” se refieren a la respuesta biológica o médica resultado del tratamiento de un individuo con un compuesto descrito en la presente invención, siendo el individuo una célula, un animal o un humano y siendo el compuesto administrado por un investigador, un médico, un veterinario o por el mismo individuo. En una realización particular de esta invención, el término “actividad enzimática” se refiere a la respuesta biológica o médica de una enzima como resultado del tratamiento de un individuo con un compuesto descrito en esta invención. La actividad expresa la cantidad de sustrato convertido por unidad de tiempo, teniendo en cuenta el volumen de reacción.

En el contexto de la invención, el término químico “enantiómero” se refiere a uno de los dos estereoisómeros de una molécula, cada uno de los cuales es la imagen especular del otro y que por tanto no son superponibles (no son idénticos). Los dos posibles enantiómeros de una molécula con un centro quiral se definen como enantiómeros (R) o (S) y su definición puede encontrarse en las normas IUPAC [International Union of Pure and Applied Chemistry,

Basic terminology of stereochemistry, PAC (1996), 68(12), 2193-2222)]. La persona experta en la materia puede identificar inequívocamente los enantiómeros de una molécula química quiral.

En el contexto de la invención, el término químico "análogo estructural" se refiere a un compuesto que tiene una estructura similar a otro compuesto, pero que difiere respecto a éste en ciertos componentes. Los componentes en que difieren ambos análogos pueden ser átomos, grupos funcionales o subestructuras, los cuales son reemplazados por otros átomos, por otros grupos funcionales o por otras subestructuras.

En el contexto de la invención, el término químico "análogo funcional" se refiere a un análogo estructural que comparte el mismo tipo de actividad farmacológica que el compuesto con el que se le compara.

En el contexto de la invención, el término químico "estructura" se refiere al conjunto de átomos y enlaces que forman una molécula.

En el contexto de la invención, el término químico "subestructura" se refiere a una parte concreta de una estructura, estando formada dicha estructura por un grupo de subestructuras concretas y perfectamente definidas.

En el contexto de la invención, el término químico "grupo funcional" se refiere un grupo de átomos o enlaces dentro de la molécula que tienen una reactividad química característica, además de dar a la molécula unas propiedades funcionales características. El mismo grupo funcional tiene características de reactividad química similares independientemente del tamaño de la molécula que lo contiene.

El término "grupo alifático no cíclico" se utiliza en esta invención para abarcar los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, lineales o ramificados.

El término "grupo alquilo" se refiere a un grupo saturado, lineal o ramificado, que tiene entre 1 y 24, preferiblemente entre 1 y 16, más preferiblemente entre 1 y 14, aún más preferiblemente entre 1 y 12, todavía más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, laurilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.

El término "grupo alquenilo" se refiere a un grupo lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, aún más preferiblemente entre 2 y 12, todavía más preferiblemente 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono carbono, preferiblemente con 1, 2 ó 3 enlaces dobles carbono carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, los grupos vinilo ($-CH_2=CH_2$), alilo ($-CH_2-CH=CH_2$), oleilo, linoleilo y similares.

El término "grupo alquinilo" se refiere a un grupo lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, aún más preferiblemente entre 2 y 12, todavía más preferiblemente 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces triple carbono carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, tal como 1-pentinilo, y similares. Los grupos alquinilo pueden asimismo contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono, incluyendo por ejemplo y sin sentido limitativo, los grupos but-1-en-3-inilo, pent-4-en-1-inilo y similares.

El término "halógeno" se refiere a un átomo de flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término "grupo haloalcano" se refiere a un grupo saturado, lineal o ramificado que tiene entre 1 y 24, preferiblemente entre 1 y 16, más preferiblemente entre 1 y 14, aún más preferiblemente entre 1 y 12, todavía más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, derivado de un alcano por sustitución de uno o más átomos de hidrógeno por átomos de halógeno, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, trifluorometilo, triclorometilo, trifluorobutilo, tribromopropilo, dibromometilo y similares. El término "grupo perfluoroalquilo" se refiere a un grupo donde todos los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por átomos de halógeno.

El término "grupo aliciclilo" se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo y sin sentido limitativo, grupos cicloalquilo o cicloalquenilo o cicloalquinilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico saturado que tiene entre 3 y 24, preferiblemente entre 3 y 16, más preferiblemente entre 3 y 14, aún más preferiblemente entre 3 y 12, todavía más preferiblemente 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo,

incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metil ciclohexilo, dimetil ciclohexilo, octahidroindeno, decahidronaftaleno, dodecahidrofenaleno y similares.

El término “cicloalquenilo” se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 5 y 24, preferiblemente entre 5 y 16, más preferiblemente entre 5 y 14, aún más preferiblemente entre 5 y 12, todavía más preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces dobles carbono carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclopent-1-en-1-ilo y similares.

El término “cicloalquinilo” se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 8 y 24, preferiblemente entre 8 y 16, más preferiblemente entre 8 y 14, aún más preferiblemente entre 8 y 12, todavía más preferiblemente 8 ó 9 átomos de carbono, con uno o más enlaces triples carbono carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclooct-2-in-1-ilo y similares. Los grupos cicloalquinilo pueden asimismo contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono, incluyendo por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclooct-4-en-2-inilo y similares.

El término “grupo arilo” se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 30, preferiblemente entre 6 y 18, más preferiblemente entre 6 y 10, aún más preferiblemente 6 ó 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2, 3 ó 4 anillos aromáticos, unidos mediante un enlace carbono carbono o condensados, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antranilo entre otros; o a un grupo aralquilo.

El término “grupo aralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo aromático, teniendo entre 7 y 24 átomos de carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, $-(CH_2)_{1-6}$-fenilo, $-(CH_2)_{1-6}$-(1-naftilo), $-(CH_2)_{1-6}$-(2-naftilo), $-(CH_2)_{1-6}$-$CH(fenilo)_2$ y similares.

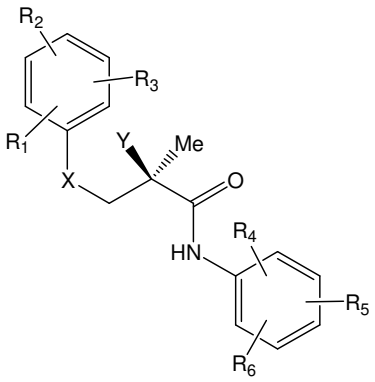
El término “grupo heterociclilo” se refiere a un anillo hidrocarbonado de 3-10 miembros, en el que uno o más de los átomos del anillo, preferiblemente 1, 2 ó 3 de los átomos del anillo, es un elemento diferente al carbono, como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede ser saturado o insaturado. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema cíclico, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre pueden estar opcionalmente oxidados en el radical heterociclilo; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Con mayor preferencia, el término heterocíclilo se refiere a un anillo de 5 ó 6 miembros. Ejemplos de grupos heterociclilo saturados son dioxano, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina y tiomorfolina, Ejemplos de grupos heterociclilo aromáticos, también conocidos como grupos heteroaromáticos son piridina, pirrol, furano, tiofeno, benzofurano, imidazolina, quinoleína, quinolina, piridazina y naftiridina.

El término “grupo heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, teniendo el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo heterociclilo aromático entre 2 y 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, $-(CH_2)_{1-6}$-imidazolilo, $-(CH_2)_{1-6}$-triazolilo, $-(CH_2)_{1-6}$-tienilo, $-(CH_2)_{1-6}$-furilo, $-(CH_2)_{1-6}$-pirrolidinilo y similares.

Como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución sobre los grupos anteriormente definidos. Así, puede haber sustitución en los grupos de la presente invención donde explícitamente así se indique. Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los grupos de la presente invención indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles por uno o más sustituyentes, preferiblemente en 1, 2 ó 3 posiciones, más preferiblemente en 1 ó 2 posiciones, todavía más preferentemente en 1 posición.

Compuestos divulgados en el presente documento o para su uso en la invención

Así pues, en un primer aspecto, la presente invención se refiere al compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (I)



(I)

sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, donde:

R_1, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, grupo aliciclilo sustituido o no sustituido, grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, grupo heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido, grupo aralquilo sustituido o no sustituido, amino, aminoalquilo, alquilamido, acilamido sustituido o no sustituido, alcoxilo, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquiltio, aminoacilo, alcanoilamino, aminodiacilo, dialcanoilamino, ariloxilo, azido, carboniloxilo, nitrilo, diacilamido sustituido o no sustituido, halógeno, isotiocianato, haloalcano no cíclico sustituido o no sustituido, haloalcano cíclico sustituido o no sustituido, perfluoroalcano, hidroxilo, isotiocianato, nitro, oxicarbonilo, tiol, tioéter sustituido o no sustituido;

R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, grupo aliciclilo sustituido o no sustituido, grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, grupo heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo arilo sustituido o no sustituido, grupo aralquilo sustituido o no sustituido, amino, aminoalquilo, alquilamido, acilamido sustituido o no sustituido, alcoxilo, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquiltio, aminoacilo, ariloxilo, azido, carboniloxilo, nitrilo, diacilamido sustituido o no sustituido, halógeno, isotiocianato, haloalcano no cíclico sustituido o no sustituido, haloalcano cíclico sustituido o no sustituido, perfluoroalcano, hidroxilo, isotiocianato, nitro, oxicarbonilo, tiol, tioéter sustituido o no sustituido;

X se selecciona del grupo que consiste en S, SO, SO_2 o O;

Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, –OH, –OR o -CONHR, donde R es un grupo alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, arilo, fenilo, halógeno, alquenilo o glicosilo o un polímero de polietilenglicol;

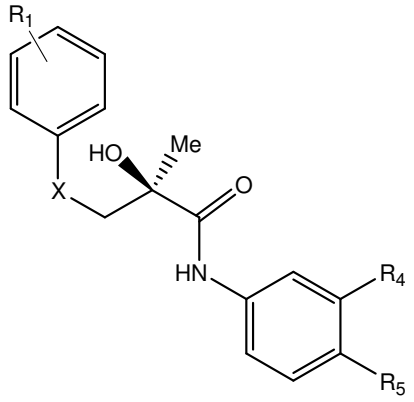
para su uso en el diagnóstico, prevención de los síntomas clínicos y/o tratamiento de enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y/o glucogenosis.

Preferentemente, R_1, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, haloalcano, amino, aminoalquilo, aminoacilo, alcanoilamino, acilamido, alquilamido, aminodiacilo, diacilamido, dialcanoilamino, azido, carboniloxilo, nitrilo, nitro e hidroxilo. Más preferentemente, R_1, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, amino, aminoacilo, alcanoilamino, diacilamido, dialcanoilamino, nitrilo, isotiocianato e hidroxilo. Aún más preferentemente, R_1, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, amino, acetamido, alquilamido, haloalquilamido, alcanoilamino, dialcanoilamino, nitrilo e isotiocianato.

Preferentemente, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, haloalcano, perfluoroalcano, nitrilo, isotiocianato, nitro, azido, aminoacilo, acilamido, carboniloxilo e hidroxilo. Más preferentemente, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, haloalcano, perfluoroalcano, nitrilo, isotiocianato, nitro e hidroxilo. Aún más preferentemente, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, trifluorometilo, nitrilo, isotiocianato y nitro.

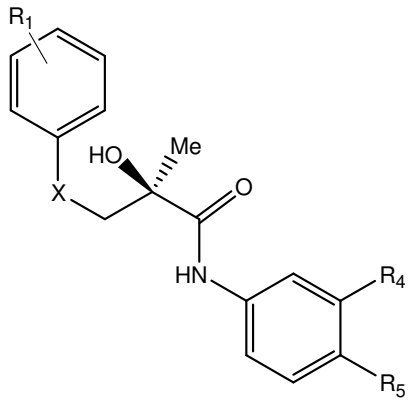
Preferentemente, Y se selecciona del grupo que consiste en –OH, –OR o -CONHR, donde R es un grupo alquilo, haloalquilo, glicosilo o un polímero de polietilenglicol.

De acuerdo a la presente invención R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno (H), halógeno (F, Cl, Br o I), un grupo amino ($-NH_2$), acetamido ($-NHCOCH_3$), propionamido (-NHCOEt), N,N-diacetamido ($-NAc_2$), N,N-dipropionamido ($-N(COEt)_2$), 2-cloroacetamido ($-NHCOCH_2Cl$), nitrilo (-CN) o isotiocianato (-NCS); R_2 y R_3 son hidrógeno (H); R_4 es un grupo trifluorometilo ($-CF_3$) o hidrógeno (H); R_5 es un grupo nitrilo (-CN) o nitro ($-NO_2$); R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S), sulfóxido (SO), sulfona (SO_2) u oxígeno (O), e Y es un grupo hidroxilo (OH). R_4 está en posición meta y R_5 está en posición para y los compuestos vienen definidos por la fórmula (II):



(II)

Así pues, la presente invención se refiere al compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (II)



(II)

sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, donde:

R_1 es hidrógeno (H), halógeno (F, Cl, Br o I), un grupo amino ($-NH_2$), acetamido ($-NHCOCH_3$), propionamido (-NHCOEt), N,N-diacetamido ($-NAc_2$), N,N-dipropionamido ($-N(COEt)_2$), 2-cloroacetamido ($-NHCOCH_2Cl$), nitrilo (-CN) o isotiocianato (-NCS);

R_4 es un grupo trifluorometilo ($-CF_3$) o hidrógeno (H);

R_5 es un grupo nitrilo (-CN) o nitro ($-NO_2$);

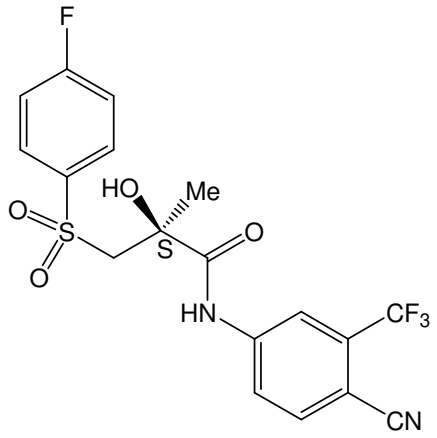
X es tioéter (S), sulfóxido (SO), sulfona (SO_2) u oxígeno (O);

para su uso en el diagnóstico, prevención de los síntomas clínicos y/o tratamiento de enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y/o glucogenosis.

En una realización más preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es flúor (F) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S), sulfóxido (SO) o sulfona (SO_2) e Y es un grupo hidroxilo (OH). De forma

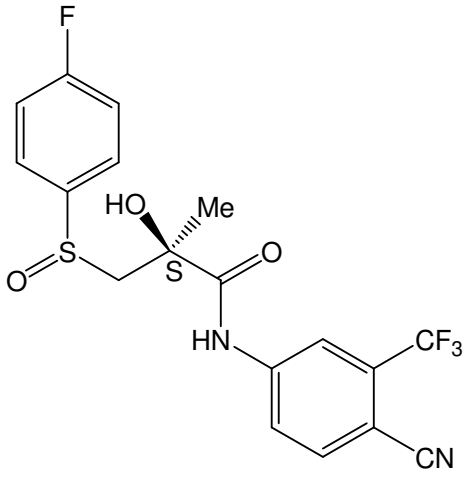
equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es flúor (F) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3), R_5 es un grupo nitrilo (CN) y X es tioéter (S), sulfóxido (SO) o sulfona (SO_2).

De acuerdo con una realización aún más preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es flúor (F) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es sulfona (SO_2) e Y es un grupo hidroxilo (OH), correspondiente a la estructura de (S)-bicalutamida [(2S)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida] (1). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es flúor (F) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3), R_5 es un grupo nitrilo (CN) y X es sulfona (SO_2), correspondiente a (S)-bicalutamida (**1**). Así pues, en una realización preferida, la presente invención se refiere a (S)-bicalutamida para su uso en el diagnóstico, prevención de los síntomas clínicos, y/o tratamiento de enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y/o glucogenosis.



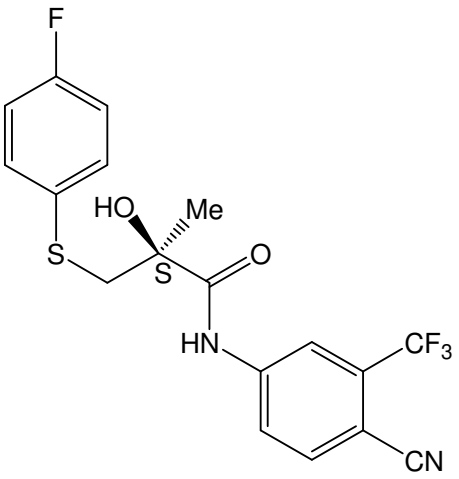
(**1**)

De acuerdo con una realización aún más preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es flúor (F) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es sulfóxido (SO) e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**3**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es flúor (F) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, y X es sulfóxido (SO) (**3**).



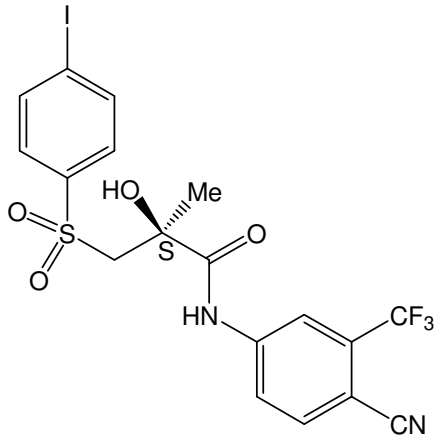
(**3**)

De acuerdo con una realización aún más preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es flúor (F) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S) e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**4**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es flúor (F) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, y X es un tioéter (S) (**4**).



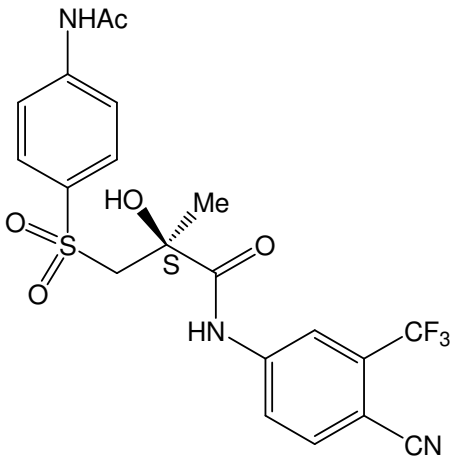
(**4**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es yodo (I) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es sulfona (SO_2), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**5**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es yodo (I) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, y X es sulfona (SO_2) (**5**).



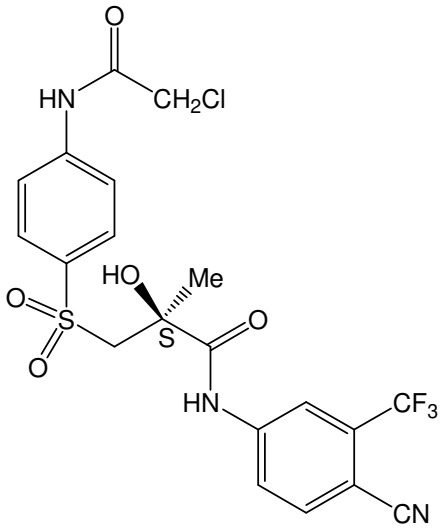
(**5**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo acetamido (NHAc) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es sulfona (SO_2), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**6**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo acetamido (NHAc) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para y X es sulfona (SO_2) (**6**).



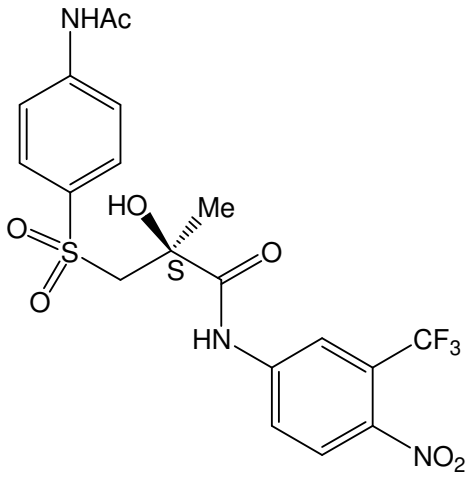
(**6**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo 2-cloroacetamido en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es sulfona (SO_2), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**7**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo 2-cloroacetamido en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para y X es sulfona (SO_2) (**7**).



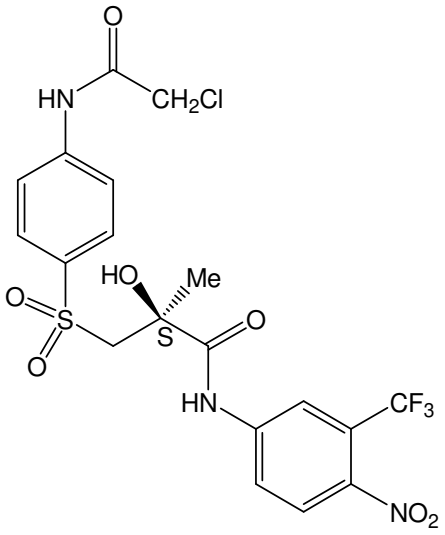
(**7**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo acetamido (NHAc) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es sulfona (SO_2), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**8**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo acetamido (NHAc) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, y X es sulfona (SO_2) (**8**).



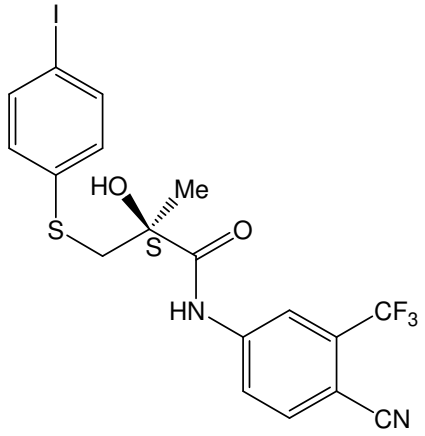
(**8**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo 2-cloroacetamido en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es sulfona (SO_2), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**9**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo 2-cloroacetamido en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, y X es sulfona (SO_2) (**9**).



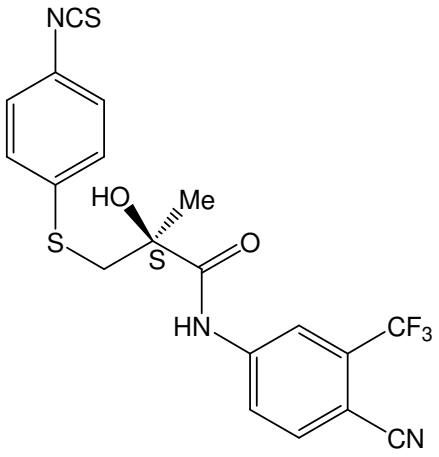
(**9**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es yodo (I) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S) e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**10**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es yodo (I) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para y X es tioéter (S) (**10**).



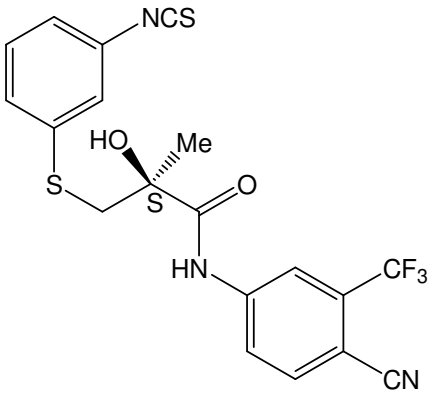
(**10**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo isotiocianato (-NCS) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**11**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo isotiocianato (-NCS) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, y X es tioéter (S) (**11**).



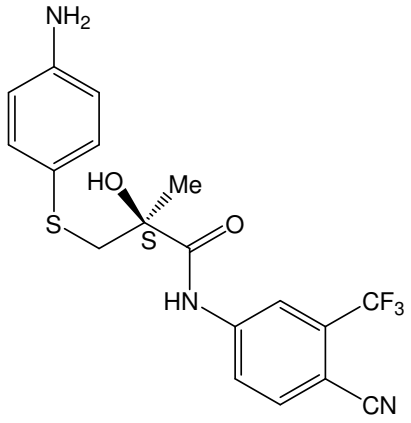
(**11**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo isotiocianato (-NCS-) en posición meta, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**12**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo isotiocianato (-NCS) en posición meta, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, y X es tioéter (S) (**12**).



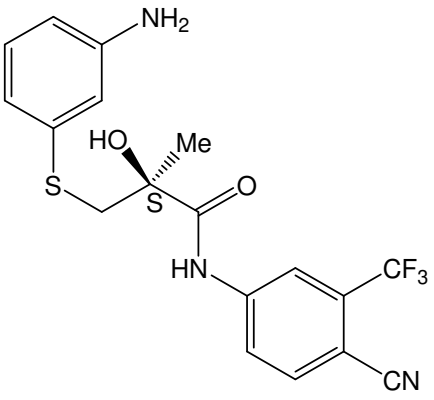
(**12**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo amino (NH_2) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**13**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo amino (NH_2) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, y X es tioéter (S) (**13**).



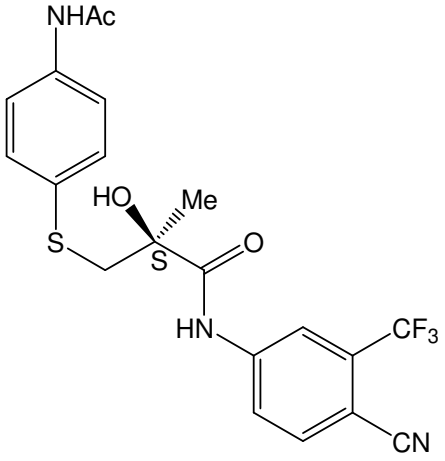
(**13**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo amino (NH_2) en posición meta, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**14**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo amino (NH_2) en posición meta, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, y X es tioéter (S) (**14**).



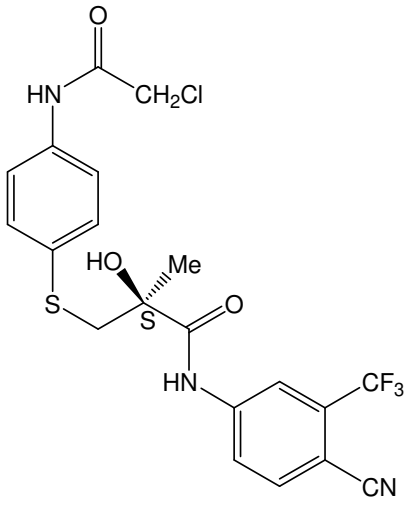
(**14**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo acetamido (NHAc) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S) e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**15**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo acetamido (NHAc) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, y X es tioéter (S) (**15**).



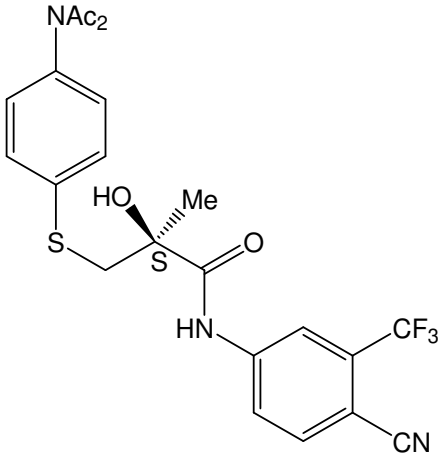
(**15**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo 2-cloroacetamido en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**16**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo 2-cloroacetamido en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, y X es tioéter (S) (**16**).



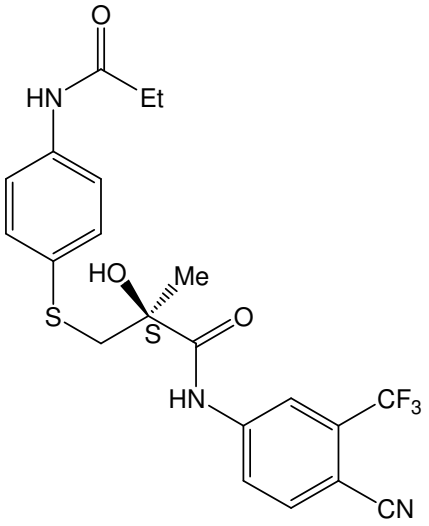
(**16**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo N,N-diacetamido (NAc_2) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**17**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo N,N-diacetamido (NAc_2) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para y X es tioéter (S) (**17**).



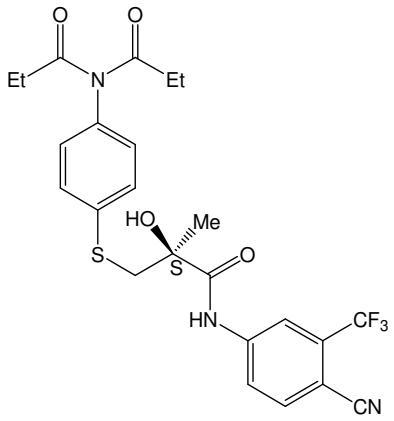
(**17**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo propionamido en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**18**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo propionamido en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para y X es tioéter (S) (**18**).



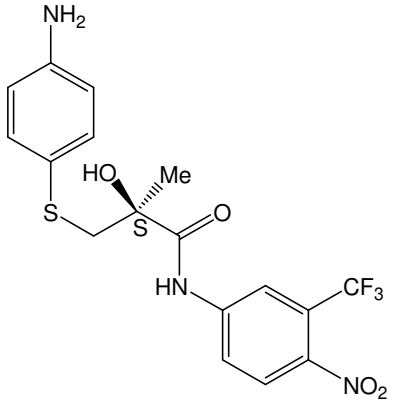
(**18**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo N,N-dipropionamido en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**19**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo N,N-dipropionamido en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para y X es tioéter (S) (**19**).



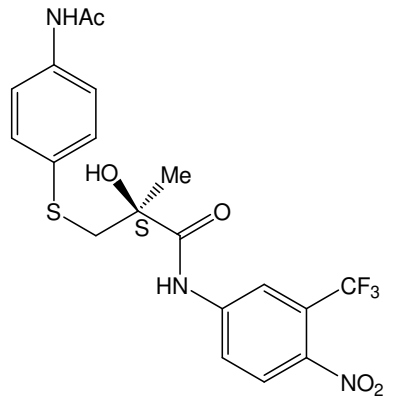
(**19**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo amino (NH_2) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**20**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo amino (NH_2) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, y X es tioéter (S) (**20**).



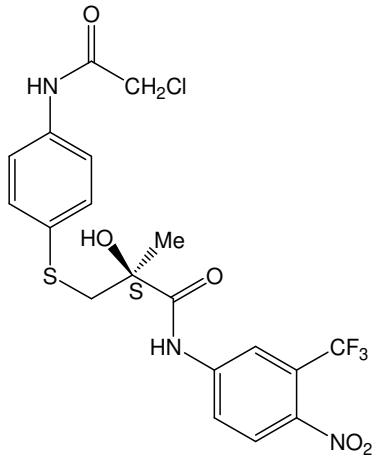
(**20**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo acetamido (NHAc) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**21**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo acetamido (NHAc) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, y X es tioéter (S) (**21**).



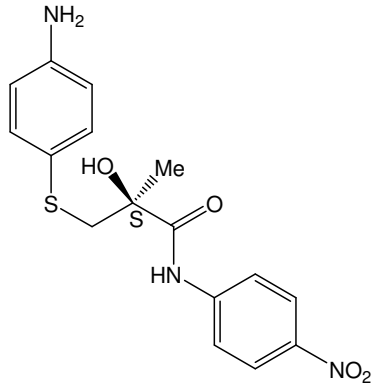
(**21**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo 2-cloroacetamido en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**22**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo 2-cloroacetamido en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, y X es tioéter (S) (**22**).



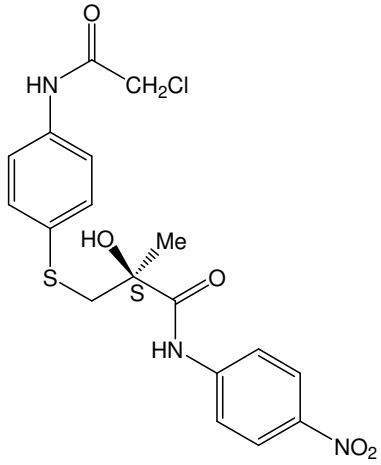
(**22**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo amino (NH_2) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, R_5 y R_6 son hidrógeno (H), X es tioéter (S), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**23**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo amino (NH_2) en posición para, R_4 es es hidrógeno (H), R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, y X es tioéter (S) (**23**).



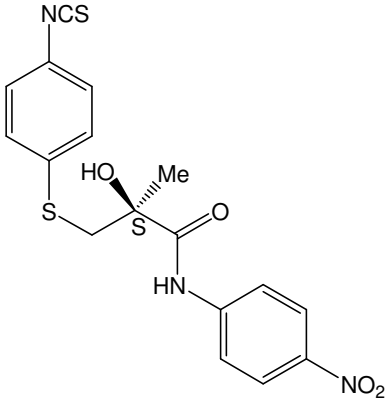
(**23**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo 2-cloroacetamido en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, R_5 y R_6 son hidrógeno (H), X es tioéter (S), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**24**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo 2-cloroacetamido en posición para, R_4 es hidrógeno (H), R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, y X es tioéter (S) (**24**).



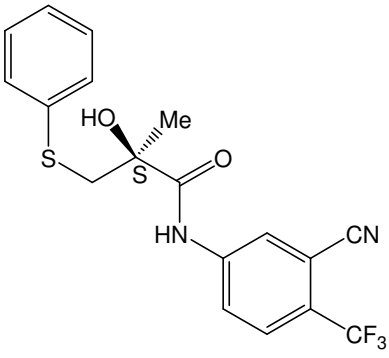
(**24**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo isotiocianato (SCN-) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, R_5 y R_6 son hidrógeno (H), X es tioéter (S), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**25**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo isotiocianato (SCN-) en posición para, R_4 es hidrógeno (H), R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, y X es tioéter (S) (**25**).



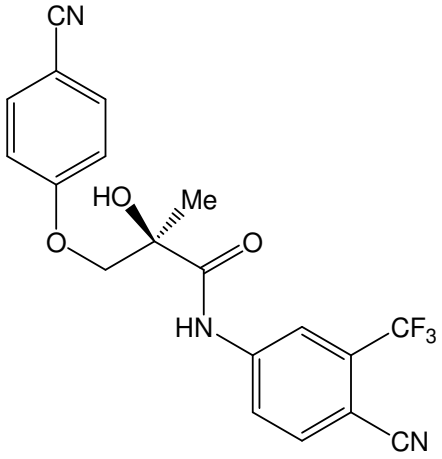
(**25**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo nitrilo (CN) en posición meta, R_5 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es tioéter (S), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**26**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es hidrógeno (H) en posición para, R_4 es un grupo nitrilo (CN) en posición meta, R_5 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición para, y X es tioéter (S) (**26**).



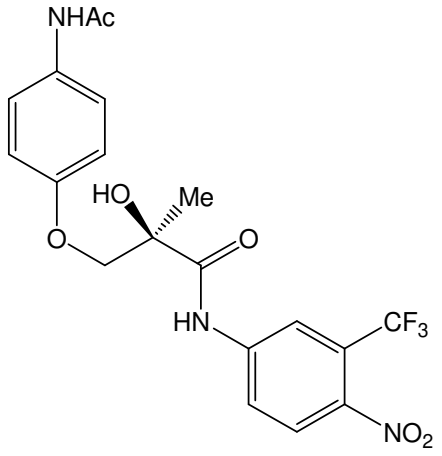
(**26**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es oxígeno (O), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**27**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, y X es oxígeno (O) (**27**).



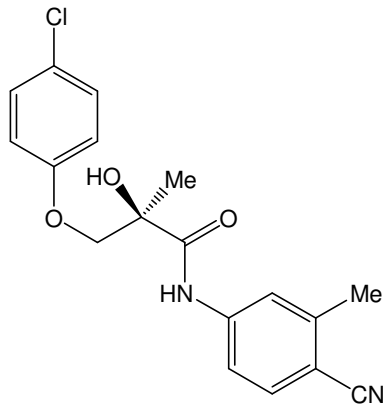
(**27**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es un grupo acetamido (NHAc) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es oxígeno (O), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**28**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es un grupo acetamido (NHAc) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, y X es oxígeno (O) (**28**)



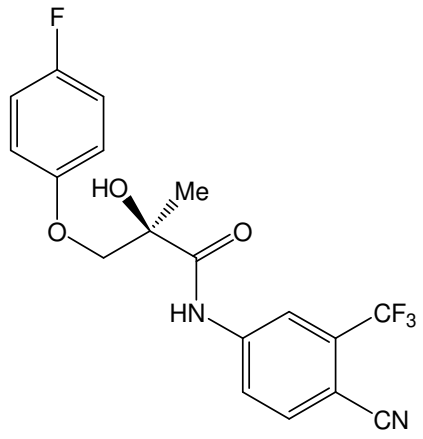
(**28**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es cloro (Cl) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo metilo (CH_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es oxígeno (O), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**29**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es cloro (Cl) en posición para, R_4 es un grupo metilo (CH_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para y X es oxígeno (O) (**29**).



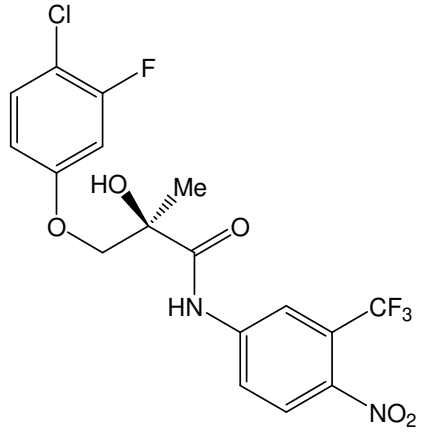
(**29**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es fluor (F) en posición para, R_2 y R_3 son hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es oxígeno (O), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**30**). De forma equivalente, en el compuesto de fórmula general (II), R_1 es fluor (F) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitrilo (CN) en posición para, y X es oxígeno (O) (**30**).



(**30**)

De acuerdo con otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), R_1 es fluor (F) en posición meta, R_2 es cloro (Cl) en posición para, R_3 es hidrógeno (H), R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3) en posición meta, R_5 es un grupo nitro (NO_2) en posición para, R_6 es hidrógeno (H), X es oxígeno (O), e Y es un grupo hidroxilo (OH) (**31**).



(**31**)

Los compuestos de la invención pueden contener en su estructura un elemento detectable o un elemento radioterapéutico. Por elemento detectable se entiende cualquier elemento radioactivo o fluorescente, o de contraste positivo por imagen por resonancia magnética, preferiblemente un ion metálico, que muestra una propiedad detectable en una técnica de diagnóstico *in vivo*. Por elemento radioterapéutico se entiende cualquier elemento que emita radiación α, radiación β, o radiación γ.

La presente divulgación se refiere a un método de tratamiento, prevención de los síntomas clínicos y/o diagnóstico, de enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y/o glucogenosis que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (I) o por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos.

La presente divulgación se refiere al uso del compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (I) o por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, en la preparación de una composición farmacéutica para el diagnóstico, prevención de los síntomas clínicos y/o tratamiento de enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y/o glucogenosis.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere al compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos para su uso en el diagnóstico, prevención de los síntomas clínicos y/o tratamiento de enfermedades y/o desórdenes que requieran la estimulación de la exocitosis, y más preferiblemente la estimulación de la exocitosis lisosomal.

La presente divulgación se refiere también a un método de tratamiento, prevención de los síntomas clínicos y/o diagnóstico de enfermedades y/o desórdenes que requieran la estimulación de la exocitosis, y más preferiblemente la estimulación de la exocitosis lisosomal, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos.

La presente invención se refiere al uso del compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, en la preparación de una composición farmacéutica para la prevención de los síntomas clínicos y/o tratamiento de enfermedades y/o desórdenes que requieran la estimulación de la exocitosis, y más preferiblemente la estimulación de la exocitosis lisosomal.

Los compuestos útiles para los usos de la presente invención pueden administrarse en forma enantioméricamente pura o como mezcla enantiomérica, ya sea en forma racémica o en mezclas que contienen excesos enantioméricos de cualquiera de los dos enantiómeros. Preferentemente, los compuestos útiles para los usos de la presente invención se encuentran en forma enantioméricamente pura o en mezclas con un exceso enantiomérico superior al 99%, superior al 98%, superior al 97%, superior al 96%, superior al 95%, superior al 94%, superior al 93%, superior al 92%, superior al 91%, superior al 90%, superior al 85%, superior al 80%, superior al 75%, superior al 70%, superior al 65%, superior al 60%, superior al 55% o superior al 50%.

Dentro del ámbito de la presente invención se encuentran también las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos útiles para los usos de la invención. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a una sal reconocida para su uso en animales y más particularmente en seres humanos, e incluye las sales utilizadas para formar sales de adición de bases, bien sean inorgánicas, como por ejemplo y sin sentido limitativo, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, zinc o aluminio entre otras, bien sean orgánicas como por ejemplo y sin sentido limitativo etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina entre otras, o sales de adición de ácidos, bien sean orgánicos, como por ejemplo y sin sentido limitativo acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, diaspartato, triaspartato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato entre otros, o inorgánicos, como por ejemplo y sin sentido limitativo cloruro, sulfato, borato o carbonato entre otros. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención pueden obtenerse por los métodos convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica [Berge S.M. et al., Pharmaceutical salts. J. Pharm. Sci. (1977), 66, 1-19].

En el contexto de la invención, los términos “enfermedad de acúmulo lisosomal” y “desorden de acúmulo lisosomal” se refieren a enfermedades y/o desórdenes causados por o asociados al acúmulo excesivo patológico de un compuesto en los lisosomas. Los términos “desórdenes de acúmulo de glucógeno” o “glucogenosis” se refieren a un grupo de enfermedades causadas por acúmulo de glucógeno debido a un defecto en la síntesis o degradación del glucógeno, por lo que el glucógeno se acumula en cantidades tóxicas en las células. Todas las células del cuerpo se

pueden ver afectadas por las enfermedades de acúmulo lisosomal o las glucogenosis. La persona experta en la materia puede saber que una disminución del acúmulo tóxico de sustratos en la célula puede llevar al tratamiento, prevención y/o alivio de los síntomas clínicos de muchas enfermedades de acúmulo lisosomal y/o glucogenosis. Las enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal incluyen, sin sentido limitativo, la α-Manosidosis, Aspartilglucosaminuria, β-Manosidosis, Cistinosis, deficiencia de α-N-Acetilgalactosaminidasa (enfermedad de Schindler), deficiencia de la Aspartoacilasa o Aminoacilasa (enfermedad de Canavan), deficiencia Múltiple de Sulfatasas (MSD), deficiencia de Sulfatasa Esteroidea, enfermedad por Acúmulo de Ésteres de Colesterol, enfermedad de Wolman, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, enfermedad de Gaucher (tipos I, II y III), enfermedad de Krabbe (incluyendo las variantes infantil y de inicio tardío y de deficit del activador), enfermedad de Niemann-Pick (tipos A/B y C), Fucosidosis, Galactosialidosis, Gangliosidosis GM1 (por ejemplo, infantil, infantil tardía/juvenil y adulta/crónica), Gangliosidosis GM2 (incluyendo la deficiencia de activador, la enfermedad de Sandhoff y la enfermedad de Tay-Sachs), Glucogenosis (por ejemplo, Glucogenosis tipo I o enfermedad de Von Gierke, Glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe, Glucogenosis tipo IIb o enfermedad de Danon, Glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle y Glucogenosis tipo VII o enfermedad de Tarui), Leucodistrofia Metacromática (incluyendo todas sus formas y debida al déficit del activador), Lipofuscinosis Ceroidea Neuronal (incluyendo todas sus variantes desde NCL1 a la NCL10), Mucolipidosis tipo I (Sialidosis, incluyendo todas sus variantes como la infantil o enfermedad de Salla y la juvenil), Mucolipidosis tipo II (enfermedad de I-cell), Mucolipidosis tipo IIIA o α/β (polidistrofia Pseudo-Hurler), Mucolipidosis tipo IIIC o γ, Mucolipidosis tipo IV, Mucopolisacaridosis tipo I (síndromes de Hurler, Scheie y Hurler-Scheie), Mucopolisacaridosis tipo II (síndrome de Hunter), Mucopolisacaridosis tipo III (síndrome de Sanfilippo tipo A/MPS III A, síndrome de Sanfilippo tipo B/MPS III B, síndrome de Sanfilippo tipo C/MPS III C y síndrome de Sanfilippo tipo D/MPS III D), Mucopolisacaridosis tipo IV (Morquio tipo A/MPS IVA y Morquio tipo B/MPS IVB), Mucopolisacaridosis tipo VI (enfermedad de Maroteaux-Lamy), Mucopolisacaridosis tipo VII (síndrome de Sly), Mucopolisacaridosis tipo IX (deficiencia de hialuronidasa) y Picnodisostosis.

Preferiblemente, las enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal se seleccionan, sin sentido limitativo, de síndrome de Sanfilippo tipo A, síndrome de Sanfilippo tipo B, síndrome de Hurler, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry y enfermedad de Niemann-Pick tipo A/B.

En el contexto de la invención, los términos “exocitosis” o “exocitosis celular” se refieren al proceso celular en el que la célula, por un mecanismo dependiente de energía, dirige las vesículas secretorias fuera de la membrana celular y libera su contenido en el medio extracelular. Más concretamente, el término “exocitosis lisosomal” se refiere a esos procesos de exocitosis en que las vesículas exocíticas son lisosomas.

En el contexto de la invención, el término “incremento de la exocitosis lisosomal” se refiere un incremento de la exocitosis lisosomal comparada con una referencia, normalmente comparada con el valor de exocitosis de una célula no tratada. En algunas realizaciones, el tratamiento con el compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, lleva a un incremento de la exocitosis lisosomal de al menos un 10%, al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90%, o al menos un 95% o es al menos aproximadamente el doble, el triple o incluso más comparado con el valor de un control no tratado con dicho compuesto.

El incremento en la exocitosis lisosomal puede ser cuantificado por una persona experta en la materia, por ejemplo *in vitro,* mediante la medida de la actividad enzimática de la enzima lisosomal □-hexosaminidasa en el medio de cultivo [Xu M, et al, δ-Tocopherol reduces lipid accumulation in Niemann-Pick type C1 and Wolman cholesterol storage disorders. J. Biol. Chem. (2012) 287(47), 39349-39360]. En otras realizaciones, el incremento de la exocitosis lisosomal puede ser cuantificado por análisis de la disminución de los glicosaminoglicanos mediante el ensayo del azul de 1,9-dimetilmetileno (DMB) adaptado de Barbosa y col. [Barbosa et al., Improved and simple micro assay for sulfated glycosaminoglycans quantification in biological extracts and its use in skin and muscle tissue studies. Glycobiology. (2003), 13(9), 647-653]. En otras realizaciones, la exocitosis lisosomal también puede ser observada por microscopia confocal monitorizando el movimiento lisosomal mediante un marcaje selectivo con anti-LAMP1 hecho en conejo y posterior incubación con un anticuerpo secundario anti-conejo unido a FITC [Medina D.L. et al., Transcriptional activation of lysosomal exocytosis promotes celular clearance. Dev. Cell. (2011) 21(3), 421-430].

En el contexto de la invención, el término “reducción de los glicosaminoglicanos (GAGs)” se refiere a la reducción en los niveles de glicosaminoglicanos comparados con una referencia, siendo la referencia normalmente el valor de glicosaminoglicanos de un sujeto no tratado con el compuesto. En algunas realizaciones, el tratamiento de un individuo con el compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (I) o por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, lleva a una reducción de al menos un 10%, al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90%, al menos un 95% de los niveles de glicosaminoglicanos comparados con el valor de un individuo control no tratado con dicho compuesto.

La “cantidad farmacéuticamente eficaz” de (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, que debería administrarse, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, incluyendo la edad, estado del paciente, la naturaleza o gravedad del desorden o enfermedad a tratar o prevenir, la ruta y frecuencia de administración, así como, de la naturaleza específica de los compuestos a utilizar.

Por “cantidad farmacéuticamente eficaz” se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente de un compuesto de la invención para proporcionar el efecto deseado. Los compuestos de la invención se utilizan a unas concentraciones farmacéuticamente eficaces para conseguir el efecto deseado. En cada dosis, la cantidad total que debería administrarse de (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en en conjunto por la fórmula general (I) o por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, es efectiva para incrementar la exocitosis lisosomal. Normalmente, la dosis terapéutica de estos compuestos está en el rango de 0,1 a 125 mg por Kg de peso corporal y por día, siendo la cantidad administrada entre 1 y 2000 mg al día. Preferentemente, la dosis terapéutica está en el rango de 0,5 a 100 mg/Kg, entre 1 y 50 mg/Kg, entre 5 y 25 mg/Kg, entre 10 y 20 mg/Kg. Preferentemente, la cantidad administrada por día está entre 0,1 y 2000 mg, entre 0,5 y 1500 mg, entre 1 y 1000 mg, entre 5 y 750 mg, entre 10 y 600 mg, entre 20 y 400 mg, entre 30 y 300 mg, y más preferentemente es 50,100 o 150 mg.

Composiciones farmacéuticas y terapia combinada

Así, en otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, para el diagnóstico, prevención de los síntomas clínicos y/o tratamiento de enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y/o glucogenosis.

Las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención pueden comprender al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El número y la naturaleza de los excipientes farmacéuticamente aceptables dependen de la forma de administración deseada. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son conocidos por el experto en la materia [Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn, M.E. (2009) “Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition”, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association]. Dichas composiciones pueden ser preparadas mediante los métodos convencionales conocidos en el estado de la técnica

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación o de la presente invención que contienen el compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (I) o por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, pueden administrarse por cualquier tipo de vía apropiada, por ejemplo por vía tópica, enteral o parenteral, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación para la vía de administración deseada. Tal como se utiliza en el presente documento, el término vía “tópica” incluye la vía dérmica y oftálmica, el término vía “enteral” incluye la administración en el aparato digestivo tal como, las vías oral, bucal, sublingual y rectal, y el término “parenteral” se refiere a las vías nasal, auricular, oftálmica, vaginal, inyecciones subcutáneas, intradérmica, intravascular como por ejemplo intravenosa, intramuscular, intraocular, intraespinal, intracraneal, intraarticular, intratecal e intraperitoneal, así como cualquier otra inyección similar o técnica de infusión. También se contempla el tratamiento *in vitro*, por ejemplo, por cultivo de las células dañadas y/o células madre y el tratamiento *ex vivo*. En un aspecto más preferido, el tratamiento se realiza *in vivo,* siendo la vía de administración preferente la enteral.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (I) o por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, pueden usarse en distintos tipos de formulaciones para su administración enteral, como por ejemplo y sin sentido limitativo en cápsulas, incluyendo las cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, incluyendo los comprimidos recubiertos de azúcar, píldoras, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, films de polisacáridos, jaleas o gelatinas, así como en cualquier otra forma de dosificación conocida en el estado de la técnica. Los compuestos de la invención pueden formularse con los excipientes y adyuvantes usuales para las composiciones orales, como por ejemplo y sin sentido limitativo, componentes grasos, componentes acuosos, humectantes, conservantes, agentes texturizantes, sabores, aromas, antioxidantes y colorantes.

El compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (I) o por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, también se puede incorporar previamente en sistemas de vehiculización y/o en sistemas de liberación sostenida como liposomas, milipartículas, micropartículas y nanopartículas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, así como microemulsiones y nanoemulsiones, que se pueden añadir para conseguir una mayor biodisponibilidad del principio activo y/o mejorar sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las formulaciones de liberación sostenida pueden prepararse mediante métodos conocidos en el estado de la técnica, y pueden administrarse, por ejemplo, por

administración tópica incluyendo los parches adhesivos, o por administración oral, bucal, sublingual, gastica, rectal, intravenosa, intramuscular o subcutánea, o por implantación directa en una parte del cuerpo concreta, y preferentemente deben liberar una cantidad relativamente constante de los compuestos de la invención. La cantidad de compuesto contenida en la formulación de liberación sostenida dependerá, por ejemplo, del sitio de administración, la cinética y duración de la liberación del compuesto, así como la naturaleza de la condición a ser tratada o prevenida.

La coadministración del compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (I) o por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos en combinación con otros agentes terapéuticos activos y adyuvantes farmacéuticos puede realizarse en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones farmacéuticas. La combinación puede realizarse en una misma o en diferentes formas farmacéuticas.

El compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (I) o por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, puede administrarse en combinación con al menos un adyuvante, como por ejemplo y sin sentido limitativo, otros compuestos que activan la exocitosis lisosomal como el δ-tocoferol o las ciclodextrinas tales como la 2-hidroxipropilo-β-ciclodextrina, chaperonas farmacológicas que favorecen la estabilización proteica, compuestos usados en terapias de reducción de sustrato (SRT) tales como N-butil-desoxinojirimicina o miglustat (Zavesca®), migalastat hidrocloruro o divoglustat hidrocloruro, enzimas usadas en terapias de sustitución enzimática (ERT), compuestos antioxidantes, compuestos usados en terapia génica de enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y/o glucogenosis, y/o mezclas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (I) o por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, pueden comprender al menos un adyuvante, como por ejemplo y sin sentido limitativo, otros compuestos que activan la exocitosis lisosomal como el δ-tocoferol o las ciclodextrinas tales como la 2-hidroxipropilo-β-ciclodextrina, chaperonas farmacológicas que favorecen la estabilización proteica, compuestos usados en terapias de reducción de sustrato (SRT) tales como N-butil-desoxinojirimicina o miglustat (Zavesca®), migalastat hidrocloruro o divoglustat hidrocloruro, enzimas usadas en terapias de sustitución enzimática (ERT), compuestos antioxidantes, compuestos usados en terapia génica de enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y/o glucogenosis, y/o mezclas de los mismos.

Ejemplos de chaperonas farmácologicas incluyen, por ejemplo y sin sentido limitativo, 1-desoxinojirimicina, ácido nojirimicin-1-sulfónico, N-(7-oxadecil)-1-desoxinojirimicina, 2-acetamidodesoxinojirimicina, 2-acetamido-1,2-didesoxinojirimicina, 1-desoxigalactonojirimicina, N-butil-desoxigalactonojirimicina, castanospermina, N-acetilglucosamino tiazolina, galactosa, nitroindanona, pirimetamina, miglustat, migalastat hidrocloruro, divoglustat hidrocloruro, 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-altritol, isofagomina, ambroxol, diltiazem, glucosamina, sus análogos estructurales, sus sales y/o mezclas de los mismos.

Ejemplos de enzimas usadas en terapias de sustitución enzimática (ERT) incluyen, por ejemplo y sin sentido limitativo, las enzimas naturales y/o sus formas sintéticas recombinantes y/o sus mutantes sintéticos recombinantes de N-aspartil-β-glucosaminidasa, acetil-CoA α-glucosaminida N-acetiltransferasa, N-acetilglucosamina-6-sulfatasa, N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa, α-N-acetilglucosaminidasa, α-N-acetilneuraminidasa, sialidasa, ceramidasa ácida, α-glucosidasa ácida, maltasa ácida, aspartoacilasa, lipasa ácida lisosomal, esfingomielinasa ácida, arilsulfatasa A, arilsulfatasa B, α-L-fucosidasa, galactocerebrosidasa, galactosamina-6-sulfatasa, α-galactosidasa A, α-galactosidasa B, β-galactosidasa, galactosilceramidasa, β-glucoronidasa, β-glucosidasa, β-glucocerebrosidasa, heparan N-sulfatasa, β-hexosaminidasa A, β-hexosaminidasa A/B, hialuronidasa-1, α-L-iduronidasa, iduronato-2-sulfatasa, α-D-manosidasa, β-manosidasa y α-neuraminidasa, y/o mezclas de las mismas. Algunas de estas enzimas están disponibles comercialmente, como por ejemplo Fabrazyme®, Replagal®, VPRIV®, Cerezyme®, Ceredase®, ELELYSO™, UPLYSO™, Aldurazyme®, Elaprase®, Naglazyme®, Lumizyme®,o Myozyme®.

Ejemplos de compuestos antioxidantes incluyen, por ejemplo y sin sentido limitativo, algunas vitaminas y sus derivados como la Vitamina A o retinol, tales como el palmitato de retinilo y el acetato de retinilo, la Vitamina C o ácido ascórbico, tales como el palmitato de ascorbilo y el acetato de ascorbilo, o la Vitamina E, incluyendo el tocotrienol y los tocoferoles, tales como el acetato de tocoferol; los cofactores de vitaminas y minerales tales como la coenzima Q10, el manganeso o el yoduro; idebenona; algunas hormonas como la melatonina, los carotenoides terpenoides tales como el α-caroteno, la astaxantina, el β-caroteno, la cantaxantina, la luteína, el licopeno o la zeaxantina; flavonas tales como la apigenina, la luteolina o la tangeritina; los flavonoles tales como la isoramnetina, el kaempferol, la miricetina, las proantocianidinas, la quercetina o la rutina; las flavanonas tales como el eriodictiol, la hesperetina o la naringenina; los flavanoles y sus polímeros como la catequina, la galocatequina, la epicatequina, la epigalocatequina, la teaflavina o la tearubigina; las isoflavonas fitoestrógenas tales como la daidzeína, la genisteína o la gliciteína; los estilbenoides tales como el resveratrol o el pterostilbeno; las antocianinas tales como la cianidina, la delfinidina, la malvidina, la pelargonidina, la peonidina o la petunidina; los ácidos fenólicos y sus ésteres, tales

como el ácido cicórico, el ácido clorogénico, el ácido cinámico, el ácido ferúlico, el ácido elágico, las elagitaninas, el ácido gálico, la galotaninas, el ácido rosmarínico o ácido salicílico; flavonolignanos como la silimarina; las xantonas o el eugenol; otros antioxidantes orgánicos tales como la capsaicina, la bilirubina, el ácido cítrico, el ácido oxálico, el ácido fítico, la N-acetilcísteina, el ácido R-α-lipoico, el ácido úrico, la carnosina y sus derivados; carnitina y sus derivados, Lipochroman-6 (Dimetilmetoxi Cromanol), Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico), terbutilhidroquinona (TBHQ) y/o mezclas de los mismos.

En otra realización particular, el compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, puede coadministrarse junto a otros activos y/o adyuvantes farmacéuticos. En particular, los activos y/o adyuvantes farmacéuticos se seleccionan, sin sentido limitativo, del grupo que comprende antiácidos, agentes contra la úlcera péptica y la enfermedad del reflujo gastroesofágico, antiespasmódicos, analgésicos, fármacos anticolinérgicos, fármacos propulsivos, antieméticos, fármacos antinauseosos, agentes para terapia biliar, agentes para terapia hepática, lipotrópicos, laxantes, antidiarreicos, adsorbentes intestinales, antipropulsivos, agentes antiinflamatorios, activos contra la obesidad, enzimas, fármacos hipoglucemiantes, insulinas y análogos, vitaminas, proteínas, minerales, esteroides anabólicos, agentes antitrombóticos, antifibronolíticos, agentes hemostáticos, agentes antiarrítmicos, estimulantes cardíacos, glucósidos cardíacos, vasodilatadores, agentes antiadrenérgicos, fármacos antihipertensivos, diuréticos, agentes ahorradores de potasio, antihemorroidales, agentes para terapia antivaricosa, agentes estabilizadores de capilares, agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, beta-bloqueantes, bloqueantes selectivos de canales de calcio, bloqueantes no selectivos de canales de calcio, inhibidores de la ECA, inhibidores de angiotensina II, agentes modificadores de los lípidos, antifúngicos, cicatrizantes, antipruriginosos, antihistamínicos, anéstesicos, antipsoriásicos, quimioterápicos, corticosteroides, antisépticos, desinfectantes, agentes anti-acné, productos de uso ginecológico, oxitócicos, anticonceptivos, andrógenos, estrógenos, progestágenos, estimulantes de la ovulación, gonadotropinas, antiandrógenos, productos de uso urológico, fármacos antiespasmódicos, fármacos usados en la hipertrofia prostática benigna, hormonas, antagonistas de hormonas, antibióticos, tetraciclinas, anfenicoles, antibacterianos betalactámicos, penicilinas, sulfonamidas, trimetoprima, macrólidos, lincosamidas, estreptograminas, aminoglucósidos antibacterianos, quinolonas antibacterianas, antivirales, sueros inmunes, inmunoglobulinas, agentes antineoplásicos, agentes inmunomoduladores, agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas y otros productos naturales, antibióticos citotóxicos, agentes inmunosupresores, fármacos para desórdenes del sistema musculoesquelético, antirreumáticos, agentes relajantes musculares, agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización, fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, anestésicos generales, anestésicos locales, opioides, agentes antimigrañosos, anticonvulsivos, agentes anticolinérgicos, agentes dopaminérgicos, antipsicóticos, ansiolíticos, hipnóticos, sedantes, antidepresivos, psicoestimulantes, fármacos anti-demencia, parasimpaticomiméticos, fármacos usados en desórdenes adictivos, agentes contra el vértigo, agentes antiparasitarios, insecticidas, repelentes de insectos, descongestivos nasales, agentes mucolíticos, supresores de la tos, ingredientes activos oftalmológicos, ingredientes activos otológicos, fármacos contra el glaucoma, mióticos, midriáticos, ciclopléjicos y/o mezclas de los mismos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Imágenes del microscopio confocal de fibroblastos derivados de la piel de un paciente afectado por la enfermedad de Sanfilippo B y fibroblastos control de un paciente sano tratados con un anticuerpo lisosomal anti-LAMP1.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan aquí ilustran la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica.

Procedimientos experimentales

Cultivo de fibroblastos. Fibroblastos de trece pacientes afectados por siete enfermedades de acúmulo lisosomal diferentes (Fabry, Gaucher, Hurler, Niemann-Pick tipo A/B, Sanfilippo A, Sanfilippo B y Tay-Sachs) fueron cultivados en medio de cultivo DMEM (Dulbecco's modified Eagles medium) con un 10% de suero fetal bovino y en presencia de antiobióticos (penicilina y estreptomicina) a 37ºC con un 5% de CO_2. Todos los reactivos fueron comprados a los laboratorios PAA (Velizy-Villacoublay, Francia). Los fibroblastos de los pacientes fueron seleccionados en función de la disponibilidad de fibroblastos y de la actividad residual medible. El uso de muestras humanas fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínic, Barcelona.

Tratamiento y determinación de la viabilidad celular. Fibroblastos de pase temprano (entre 5 y 9 pases) fueron sembrados en placas de 6 o 24 pocillos en función del ensayo y se trataron durante 72 horas con concentraciones crecientes (10 nmol/L, 100 nmol/L, 1 µmol/L, 10 µmol/L, 50 µmol/L y 100 µmol/L) de bicalutamida (Sigma-Aldrich, St. Louis, EEUU) y de (R)- y (S)-bicalutamida (Toronto Research Chemicals Inc., Toronto (Ontario), Canadá). La

viabilidad celular se evaluó en cada línea celular para cada una de las concentraciones mediante el ensayo del bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-ilo]-2,5-difeniltetrazol (MTT) (Sigma-Aldrich, St. Louis, EEUU) descrito por Sumantran V.N. Cellular chemosensitivity assays: an overview. Methods Mol. Biol. (2011), 731, 219-236.

Actividades enzimáticas. Los fibroblastos cultivados durante 72h en placas de 24 pocillos en presencia o ausencia de bicalutamida, (S)-bicalutamida, análogos de (S)-bicalutamida o (R)-bicalutamida a diferentes concentraciones por triplicado (10 nmol/L, 100 nmol/L, 1 µmol/L, 10 µmol/L, 50 µmol/L and 100 µmol/L), se lavaron con suero fisiológico. Las células se lisaron mediante 3 ciclos de congelación-descongelación. Posteriormente se determinó la concentración de proteína mediante el método Lowry. Se sembraron los lisados de proteína (10 µg) en placas de 96 pocillos y se determinó la actividad enzimática de la enzima involucrada en cada una de las enfermedades por triplicado mediante sustratos fluorimétricos artificiales: 4-Methylumbelliferyl-α-N-sulphoglucosaminide para Sanfilippo A, 4-Methylumbelliferyl-2-acetamido-2 deoxy-α-D-glucopyranoside para Sanfilippo B, 4-Methylumbelliferyl-α-L-iduronide para Hurler, 4-Methylumbelliferyl N-acetyl-β-D-glucosaminide para Tay-Sachs, 4-methylumbelliferyl-β-D-glucopyranoside para Gaucher, 4-Methylumbelliferyl-α-Galactopiranósido para la enfermedad de Fabry, y 6-hexadecanoylamino-4-metylumbeliferyl-P-colina para Niemann-Pick tipo AB. La actividad de la enzima β-hexosaminidasa se ensayó mediante el uso de 4-Methylumbelliferyl-2 acetamido-2 deoxy-β-D-glucopyranoside como sustrato artificial [Annunziata et al., Study of influence of sex and age on human serum lysosomal enzymes by using 4-methylumbelliferyl substrates. Clin. Chim. Acta. (1978), 90(2), 101-106].

Determinación de la exocitosis lisosomal. La exocitosis lisosomal se monitorizó mediante la medida de la actividad enzimática de la enzima lisosomal β-hexosaminidasa en el medio de cultivo [Xu M, et al, δ-Tocopherol reduces lipid accumulation in Niemann-Pick type C1 and Wolman cholesterol storage disorders. J. Biol. Chem. (2012) 287(47), 39349-39360]. Los fibroblastos fueron previamente tratados con diferentes concentraciones de bicalutamida, (S)-bicalutamida o (R)-bicalutamida (10 nmol/L, 100 nmol/L, 1 µmol/L, 10 µmol/L, 50 µmol/L and 100 µmol/L) por triplicado en placas de 24 pocillos. Se recogieron alícuotas de 30 µL de medio de cultivo a las 0, 24, 48 y 72 horas para el posterior ensayo de la actividad β-hexosaminidasa.

Análisis de LAMP1 en superficie como marcador de exocitosis. Las muestras de fibroblastos fueron sembradas en cubreobjetos y tratadas con una solución 50 µM de bicalutamida, (S)-bicalutamida, análogos de (S)-bicalutamida o (R)-bicalutamida durante 24 y 48 horas. A continuación, las células se incubaron con anti-LAMP1 hecho en conejo durante 30 minutos a 4ºC. Posteriormente se lavaron con PBS y fijaron con paraformaldehído al 2%. Las células tratadas con anti-LAMP1 se incubaron con un anticuerpo secundario anti-conejo unido a fluoresceína (FITC) durante 30 minutos a temperatura ambiente [Medina D.L. et al., Transcriptional activation of lysosomal exocytosis promotes celular clearance. Dev. Cell. (2011) 21(3), 421-430]. Finalmente, se observaron las células en un microscopio confocal (Leica TCS-NT).

Determinación de Glicosaminoglicanos (GAGs). La cuantificación de GAGs se realizó utilizando el ensayo del azul de 1,9-dimetillmetileno (DMB) adaptado de Barbosa y col. [Barbosa et al., Improved and simple micro assay for sulfated glycosaminoglycans quantification in biological extracts and its use in skin and muscle tissue studies. Glycobiology. (2003), 13(9), 647-653]. Los fibroblastos se cultivaron por triplicado en placas de 6 pocillos y se recogieron a las 72 horas de tratamiento. La absorbancia del DMB se midió por duplicado a 656nm con un lector de microplacas (POLARstar Omega, BMG LABTECH, Offenburg, Alemania).

Abreviaturas

Las abreviaturas empleadas en la presente descripción tienen los siguientes significados:

Ac, acetilo; Br, bromo; Cl, cloro; CF_3; trifluorometilo; CN, nitrilo; CO_2, dióxido de carbono; DMEM, Dulbecco's modified Eagles medium; DMB, azul de 1,9-dimetilmetileno; F, flúor; FITC, fluoresceína isotiocianato; GAGs, glicosaminoglicanos; I, yodo; Kg, quilogramo; L, litro; LAMP1, proteína axociada a la membrana lisosomal 1; mg, miligramo; MTT, bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-ilo]-2,5-difeniltetrazol; nmol, nanomol; NO_2, nitro; -NHAc, acetamido; -NAc_2, N,N-diacetamido; PBS, tampón fosfato salino; SCN-, isotiocianato; µg, microgramo; µL, microlitro; µM, micromolar; µmol, micromol;

EJEMPLO 1. Incremento de la exocitosis lisosomal en fibroblastos de pacientes afectados por distintas enfermedades de acúmulo lisosomal tratados con bicalutamida (mezcla racémica).

Fibroblastos de dos pacientes afectados por las enfermedades de Sanfilippo B y Hurler se trataron con distintas concentraciones de bicalutamida (mezcla racémica a concentraciones crecientes de 0,01, 0,1, 1, 10 y 100 µM). Y se determinó el incremento de la exocitosis lisosomal mediante el análisis de la actividad enzimática de la enzima lisosomal β-hexosaminidasa en el medio de cultivo. Los resultados expresados en tanto por ciento de incremento respecto al valor de actividad obtenido para fibroblastos no tratados, mostraron un incremento de la actividad enzimática en el medio de cultivo de entre el 23 y el 100% en fibroblastos de un paciente afectado por la enfermedad

de Sanfilippo B y de entre el 3 y el 14% en fibroblastos de un paciente afectado por la enfermedad de Hurler. El tratamiento con bicalutamida de los distintos fibroblastos aumenta de la actividad de la enzima lisosomal β-hexosaminidasa en el medio de cultivo, indicando un incremento de la exocitosis lisosomal.

TABLA 1. Porcentage de incremento de la exocitosis lisosomal en fibroblastos de dos pacientes afectados por las enfermedades de Sanfilippo B y Hurler tratados con diferentes concentraciones de bicalutamida racémica. *p<0,05.

		Incremento de exocitosis lisosomal (%)					
		Concentración de bicalutamida racémica					
Paciente	**Enfermedad**	**Sin Tratar**	**10 nM**	**100 nM**	**1 μM**	**10 μM**	**100 μM**
1	Sanfilippo B	0	31*	23*	49	45	100*
2	Hurler	0	14	13	9	3	8
3	Control	0	0	27	13	12*	13*

EJEMPLO 2. Disminución de glicosaminoglicanos (GAGs) en fibroblastos de diferentes pacientes afectados por diversas enfermedades de acúmulo lisosomal tratados con bicalutamida (mezcla racémica).

Fibroblastos de tres pacientes afectados por la enfermedad de Sanfilippo B y un paciente afectado por la enfermedad de Hurler fueron tratados con concentraciones crecientes de bicalutamida (mezcla racémica a concentraciones crecientes de 0,01, 0,1, 1, 10 y 100 μM). Los niveles de glucosaminoglucanos (GAGs) se cuantificaron mediante el ensayo del azul de 1,9-dimetilmetileno (DMB). Los resultados, expresados en tanto por ciento de disminución respecto al valor de actividad obtenido para fibroblastos no tratados, mostraron una disminución de la acumulación de GAGs en los fibroblastos de los tres pacientes afectados por la enfermedad de Sanfilippo B tratados con bicalutamida de entre el 17 y el 54% en el primer paciente, de entre el 16 y el 20% en el segundo paciente y de entre el 13 y el 53% en el tercer paciente. En fibroblastos de un paciente afectado por la enfermedad de Hurler no se detectaron GAGs. Así, el tratamiento con bicalutamida de fibroblastos de distintos pacientes afectados por diversas enfermedades de acúmulo lisosomal reduce los niveles de GAGs acumulados, indicando un aumento de la exocitosis.

TABLA 2. Porcentaje de disminución de GAGs en fibroblastos de dos pacientes afectados por las enfermedades de Sanfilippo B (3 pacientes distintos) y Hurler (1 paciente) tratados con distintas concentraciones de bicalutamida racémica. *p<0,05

		Disminución de GAGs (%)					
		Concentración de bicalutamida racémica					
Paciente	**Enfermedad**	**Sin Tratar**	**10 nM**	**100 nM**	**1 μM**	**10 μM**	**100 μM**
1	Sanfilippo B	0	17	25	17	22*	54*
2	Sanfilippo B	0	0	16	0	0	20
3	Sanfilippo B	0	53	13	33	33	0
4	Hurler	0	0	0	0	0	0
5	Control	0	0	0	0	0	0

EJEMPLO 3. Viabilidad celular de fibroblastos de nueve pacientes afectados por distintas enfermedades de acúmulo lisosomal tratados con bicalutamida enantioméricamente pura. Comparación de la eficacia de los dos enantiómeros.

Fibroblastos de trece pacientes afectados por distintas enfermedades de acúmulo lisosomal (cuatro pacientes afectados por la enfermedad de Sanfilippo B con distintos genotipos, tres pacientes con la enfermedad de Sanfilippo A con distintos genotipos, dos pacientes con la enfermedad de Tay-Sachs con el mismo genotipo, un paciente con la enfermedad de Gaucher, un paciente con la enfermedad de Niemann-Pick A/B, un paciente con la enfermedad de Hurler y un paciente con la enfermedad de Fabry) fueron tratados independientemente con distintas concentraciones de (R)- y (S)-bicalutamida (50 y 100 μM). La viabilidad celular se evaluó para cada tratamiento en cada línea celular mediante el ensayo MTT. Cinco de los cultivos de fibroblastos de los pacientes tratados con (R)-bicalutamida

mostraron una disminución significativa de la viabilidad celular (de entre el 10 y el 52%). En cambio, el tratamiento con (S)-bicalutamida de los trece cultivos de fibroblastos no mostraron ninguna disminución significativa de la viabilidad celular, indicando la mayor toxicidad del enantiómero (R) y un efecto no tóxico del enantiómero (S).

TABLA 3. Porcentaje de disminución de la viabilidad celular en fibroblastos de nueve pacientes afectados por distintas enfermedades de acúmulo lisosomal tratados independientemente con distintas concentraciones de (R)- y (S)-bicalutamida durante 72h. *p<0,05. N.S.: disminución no significativa.

		Disminución de la viabilidad celular (%)			
		(R)-BICALUTAMIDA (2)		**(S)-BICALUTAMIDA (1)**	
Paciente	**Enfermedad**	**50 μM**	**100 μM**	**50 μM**	**100 μM**
1	Sanfilippo B	20*	37*	0	0
2	Sanfilippo B	10*	26*	0	0
3	Sanfilippo B	40*	52*	0	0
4	Sanfilippo B	0	25*	0	N.S.
5	Sanfilippo A	N.S.	N.S.	0	0
6	Sanfilippo A	0	0	0	0
7	Sanfilippo A	0	0	0	0
8	Tay-Sachs	0	0	0	0
9	Tay-Sachs	0	N.S.	0	N.S.
10	Gaucher	0	24*	N.S.	N.S.
11	Niemann-Pick AB	0	0	N.S.	N.S.
12	Hurler	0	0	0	0
13	Fabry	0	0	0	0

EJEMPLO 4. Incremento de la exocitosis en fibroblastos de pacientes afectados por distintas enfermedades de acúmulo lisosomal tratados con bicalutamida enantioméricamente pura. Comparación de la actividad de ambos enantiómeros.

Fibroblastos de trece pacientes afectados por distintas enfermedades de acúmulo lisosomal (cuatro pacientes con la enfermedad de Sanfilippo B con distintos genotipos, tres pacientes con la enfermedad de Sanfilippo A con distintos genotipos, dos pacientes con la enfermedad de Tay-Sachs con el mismo genotipo, un paciente con la enfermedad de Gaucher, un paciente con la enfermedad de Niemann-Pick tipo A/B, un paciente con la enfermedad de Hurler y un paciente con la enfermedad de Fabry) fueron tratados independientemente con distintas concentraciones de (R)- y (S)-bicalutamida (50 y 100 μM) durante 72 h de incubación. Los resultados muestran que (S)-bicalutamida tiene la capacidad de aumentar significativamente la exocitosis lisosomal en diez de los trece cultivos celulares tratados, mientras que (R)-bicalutamida únicamente fue capaz de aumentar la exocitosis lisosomal de una forma significativa en uno de los cultivos celulares probados. El tratamiento con (S)-bicalutamida es más eficaz y universal que el tratamiento con (R)-bicalutamida. Los fibroblastos tratados con (S)-bicalutamida presentaron un incremento en la exocitosis a las 72h de forma dosis dependiente y significativa. El tratamiento con (R)-bicalutamida dio lugar a cierto incremento de la exocitosis pero ni dosis dependiente ni estadísticamente significativo (tabla 4).

		Incremento de exocitosis (%)			
		(R)-BICALUTAMIDA (2)		(S)-BICALUTAMIDA (1)	
Paciente	**Enfermedad**	**50 μM**	**100 μM**	**50 μM**	**100 μM**
1	Sanfilippo B	0	257*	N.S.	N.S.
2	Sanfilippo B	N.S.	N.S.	N.S.	166*
3	Sanfilippo B	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
4	Sanfilippo B	N.S.	0	33*	28*
5	Sanfilippo A	0	0	72*	39*
6	Sanfilippo A	N.S.	N.S.	70*	64*
7	Sanfilippo A	N.S.	0	121*	109*
8	Tay-Sachs	N.S.	0	N.S.	127*
9	Tay-Sachs	N.S.	0	N.S.	124*
10	Gaucher	N.S.	0	N.S.	N.S.
11	Niemann-Pick AB	N.S.	0	114*	60*
12	Hurler	N.S.	N.S.	13629*	5949*
13	Fabry	N.S.	0	5402*	3432*
	Mediana	**0**	**0**	**114***	**124***

TABLA 4. Porcentaje de incremento de la exocitosis lisosomal en fibroblastos de nueve pacientes afectados por distintas enfermedades de acúmulo lisosomal y tratados independientemente con distintas concentraciones de (R)- y (S)-bicalutamida durante 72 h. *p<0,05. N.S.: incremento no significativo.

EJEMPLO 5. Disminución de glicosaminoglicanos (GAGs) en fibroblastos de nueve pacientes distintos afectados por distintas enfermedades de acúmulo lisosomal tratados con bicalutamida enantioméricamente pura. Comparación de la actividad de ambos enantiómeros.

Fibroblastos de siete pacientes afectados por distintas enfermedades derivadas de acúmulo lisosomal (tres pacientes con la enfermedad de Sanfilippo B con distintos genotipos, un paciente con la enfermedad de Sanfilippo A, un paciente con la enfermedad de Tay-Sachs, un paciente con la enfermedad de Niemann-Pick tipo A/B y un paciente con la enfermedad de Hurler) fueron tratados independientemente con distintas concentraciones de (R)- y (S)-bicalutamida (50 y) 100 μM. Los fibroblastos tratados con el enantiómero (S) presentaron una disminución significativa y dosis dependiente de los glicosaminoglicanos, llegando esta reducción en los niveles de GAGs hasta los niveles control. Los resultados con el enantiómero (R), mostraron una disminución de GAGs en algunos casos, pero con menos intensidad y de forma no universal, al contrario que con el tratamiento con el enantiómero (S) (tabla 5).

		Disminución de GAGs (%)			
		(R)-BICALUTAMIDA (2)		(S)-BICALUTAMIDA (1)	
Paciente	**Enfermedad**	**50 μM**	**100 μM**	**50 μM**	**100 μM**
1	Sanfilippo B	N.S.	25*	N.S.	22*
2	Sanfilippo B	N.S.	N.S.	18*	39*
3	Sanfilippo B	0	33*	15*	20*
4	Sanfilippo A	0	0	27,4*	56*
5	Tay-Sachs	N.S.	45*	31*	60*
6	Niemann-Pick AB	N.S.	41*	24*	38*
7	Hurler	0	16*	0	0
	Mediana	**0**	**25***	**18***	**38***

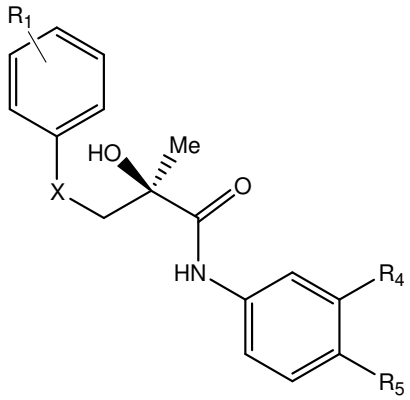
TABLA 5. Porcentaje de disminución de GAGs en fibroblastos de nueve pacientes afectados por distintas enfermedades de acúmulo lisosomal tratados independientemente con distintas concentraciones de (R)- y (S)-bicalutamida durante 72 h. *p<0,05. N.S.: incremento no significativo.

EJEMPLO 6. Análisis de LAMP1 en la superficie como marcador de exocitosis en fibroblastos tratados con bicalutamida.

Fibroblastos de un paciente afectado por la enfermedad de Sanfilippo B (p.[Y658F]+[Y658F]) y fibroblastos control de un paciente sano fueron sembrados en cubreobjetos y tratados con una solución 50 μM de bicalutamida. Los fibroblastos se incubaron con anti-LAMP1 de conejo durante 30 minutos a 4ºC. Posteriormente se lavaron con PBS y fijaron con paraformaldehído al 2%. Los fibroblastos tratados con anti-LAMP1 se incubaron con un anticuerpo secundario anti-LAMP1 unido a FITC durante 30 minutos a temperatura ambiente y se observaron en un microscopio confocal. Tal y como se observa en la figura 1 el tratamiento con bicalutamida racémica incrementa la fusión del lisosoma con la membrana plasmática indicando un aumento en la exocitosis.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (II)



(II)

sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos, donde:

R_1 es hidrógeno (H), halógeno (F, Cl, Br o I), un grupo amino ($-NH_2$), acetamido ($-NHCOCH_3$), propionamido (-NHCOEt), N,N-diacetamido ($-NAc_2$), N,N-dipropionamido ($-N(COEt)_2$), 2-cloroacetamido ($-NHCOCH_2Cl$), nitrilo (-CN) o isotiocianato (-NCS);

R_4 es un grupo trifluorometilo ($-CF_3$) o hidrógeno (H);

R_5 es un grupo nitrilo (-CN) o nitro ($-NO_2$);

X es tioéter (S), sulfóxido (SO), sulfona (SO_2) u oxígeno (O);

para su uso en la prevención de los síntomas clínicos y/o en el tratamiento de enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y/o glucogenosis.

2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde R_1 es flúor (F) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3), R_5 es un grupo nitrilo (CN) y X es sulfona (SO_2), que corresponde a (S)-bicalutamida.

3. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde R_1 es flúor (F) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3), R_5 es un grupo nitrilo (CN) y X es sulfóxido (SO).

4. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde R_1 es flúor (F) en posición para, R_4 es un grupo trifluorometilo (CF_3), R_5 es un grupo nitrilo (CN) y X es tioéter (S).

5. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde las enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y/o glucogenosis se seleccionan del grupo que consiste en α-Manosidosis, Aspartilglucosaminuria, β-Manosidosis, Cistinosis, deficiencia de α-N-Acetilgalactosaminidasa, enfermedad de Schindler, deficiencia de la Aspartoacilasa o Aminoacilasa, enfermedad de Canavan, deficiencia de Múltiples Sulfatasas o MSD, deficiencia de Sulfatasa Esteroidea, enfermedad de Acúmulo por Ésteres de Colesterol, enfermedad de Wolman, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, enfermedad de Gaucher tipos I, II y III, enfermedad de Krabbe y sus variantes infantil y de inicio tardío, enfermedad de Niemann-Pick tipos A/B y C, Fucosidosis, Galactosialidosis, Gangliosidosis GM1 infantil, infantil tardía/juvenil y adulta/crónica, Gangliosidosis GM2 incluyendo la deficiencia de activador, la enfermedad de Sandhoff y sus variantes, la enfermedad de Tay-Sachs, Glucogenosis, Glucogenosis tipo I o enfermedad de Von Gierke, Glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe, Glucogenosis tipo IIb o enfermedad de Danon, Glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle y Glucogenosis tipo VII o enfermedad de Tarui, Leucodistrofia Metacromática en todas sus variantes y debida la deficiencia del activador, Lipofuscinosis Ceroidea Neuronal incluyendo todas sus variantes de NCL1 a NCL10, Mucolipidosis tipo I, Sialidosis y todas variantes incluyendo la infantil o la enfermedad de Salla y la juvenil, Mucolipidosis tipo II, enfermedad de I-cell, Mucolipidosis tipo IIIA o α/β, polidistrofia Pseudo-Hurler, Mucolipidosis tipo IIIC o γ, Mucolipidosis tipo IV, Mucopolisacaridosis tipo I, síndromes de Hurler, Scheie y Hurler-Scheie, Mucopolisacaridosis tipo II, síndrome de Hunter, Mucopolisacaridosis tipo III, síndrome de

Sanfilippo tipo A/MPS III A, síndrome de Sanfilippo tipo B/MPS III B, síndrome de Sanfilippo tipo C/MPS III C y síndrome de Sanfilippo tipo D/MPS III D, Mucopolisacaridosis tipo IV, Morquio tipo A/MPS IVA y Morquio tipo B/MPS IVB, Mucopolisacaridosis tipo VI, enfermedad de Maroteaux-Lamy, Mucopolisacaridosis tipo VII, síndrome de Sly, Mucopolisacaridosis tipo IX por deficiencia de hialuronidasa y Picnodisostosis.

6. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicho compuesto se administra en una cantidad que oscila entre 0,1 y 2000 mg por día.

7. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el compuesto se administra en combinación con al menos un adyuvante.

8. Compuesto para su uso según la reivindicación 7, donde el adyuvante es un compuesto que activa la exocitosis lisosomal seleccionado del grupo que consiste en δ-tocoferol, 2-hidroxipropilo-β-ciclodextrina y/o mezclas de los mismos.

9. Compuesto para su uso según la reivindicación 7, donde el adyuvante es un compuesto usado en terapia de reducción de sustrato seleccionado del grupo que consiste en N-butil-desoxinojirimicina o miglustat, migalastat hidrocloruro, divoglustat hidrocloruro y/o mezclas de los mismos.

10. Compuesto para su uso según la reivindicación 7, donde el adyuvante es una enzima usada en terapias de sustitución enzimática seleccionada del grupo que consiste en enzimas naturales y/o sus formas sintéticas recombinantes y/o sus mutantes sintéticos recombinantes de N-aspartil-β-glucosaminidasa, acetil-CoA α-glucosaminida N-acetiltransferasa, N-acetilglucosamina-6-sulfatasa, N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa, α-N-acetilglucosaminidasa, α-N-acetilneuraminidasa, sialidasa, ceramidasa ácida, α-glucosidasa ácida, maltasa ácida, aspartoacilasa, lipasa ácida lisosomal, esfingomielinasa ácida, arilsulfatasa A, arilsulfatasa B, α-L-fucosidasa, galactocerebrosidasa, galactosamina-6-sulfatasa, α-galactosidasa A, α-galactosidasa B, β-galactosidasa, galactosilceramidasa, β-glucoronidasa, β-glucosidasa, β-glucocerebrosidasa, heparan N-sulfatasa, β-hexosaminidasa A, β-hexosaminidasa A/B, hialuronidasa-1, α-L-iduronidasa, iduronato-2-sulfatasa, α-D-manosidasa, β-manosidasa y α-neuraminidasa, y/o mezclas de las mismas.

11. Compuesto para su uso según la reivindicación 7 donde el adyuvante es una chaperona farmacológica seleccionada del grupo que consiste en 1-desoxinojirimicina, ácido nojirimicin-1-sulfónico, N-(7-oxadecil)-1-desoxinojirimicina, 2-acetamido-desoxinojirimicina, 2-acetamido-1,2-didesoxinojirimicina, 1-desoxigalactonojirimicina, N-butil-desoxigalactonojirimicina, castanospermina, N-acetilglucosamino tiazolina, galactosa, nitroindanona, pirimetamina, miglustat, migalastat hidrocloruro, divoglustat hidroclururo, 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-altritol, isofagomina, ambroxol, diltiazem, glucosamina, sus análogos estructurales, sus sales y/o mezclas de los mismos.

12. Compuesto para su uso según la reivindicación 7, donde el adyuvante es un compuesto antioxidante que se selecciona del grupo que consiste en la Vitamina A o retinol, la Vitamina C o ácido ascórbico, la Vitamina E, tocotrienol y tocoferoles, coenzima Q10, el manganeso o el yoduro, idebenona, melatonina, α-caroteno, astaxantina, β-caroteno, cantaxantina, luteína, licopeno, zeaxantina, flavonas, apigenina, luteolina, tangeritina, flavonoles, isoramnetina, kaempferol, miricetina, proantocianidinas, quercetina, rutina, flavanonas, eriodictiol, hesperetina, naringenina, flavanoles y sus polímeros, catequina, galocatequina, epicatequina, epigalocatequina, teaflavina, tearubigina, isoflavonas fitoestrógenas, daidzeína, genisteína, gliciteína, estilbenoides, resveratrol, pterostilbeno, antocianinas, cianidina, delfinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina, petunidina, ácidos fenólicos y sus ésteres, ácido cicórico, ácido clorogénico, ácido cinámico, ácido ferúlico, ácido elágico, elagitanina, ácido gálico, galotaninas, ácido rosmarínico, ácido salicílico, flavonolignanos, silimarina, xantonas, eugenol, capsaicina, bilirubina, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fítico, N-acetilcísteina, ácido R-α-lipoico, ácido úrico, carnosina y sus derivados, carnitina y sus derivados, Lipochroman-6 (Dimetilmetoxi Cromanol), Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico), terbutilhidroquinona (TBHQ) y/o mezclas de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos según la reivindicación 1, para su uso en la prevención de los síntomas clínicos y/o en el tratamiento de enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal y/o glucogenosis.

14. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 13, donde la composición es administrada por vía tópica, enteral o parenteral.

15. Uso del compuesto (S)-bicalutamida y/o un análogo estructural definidos en conjunto por la fórmula general (II), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos según la reivindicación 1, en el diagnóstico de enfermedades y/o desórdenes de acúmulo lisosomal, y/o glucogenosis, donde dicho diagnóstico se realiza en ausencia del cuerpo humano.

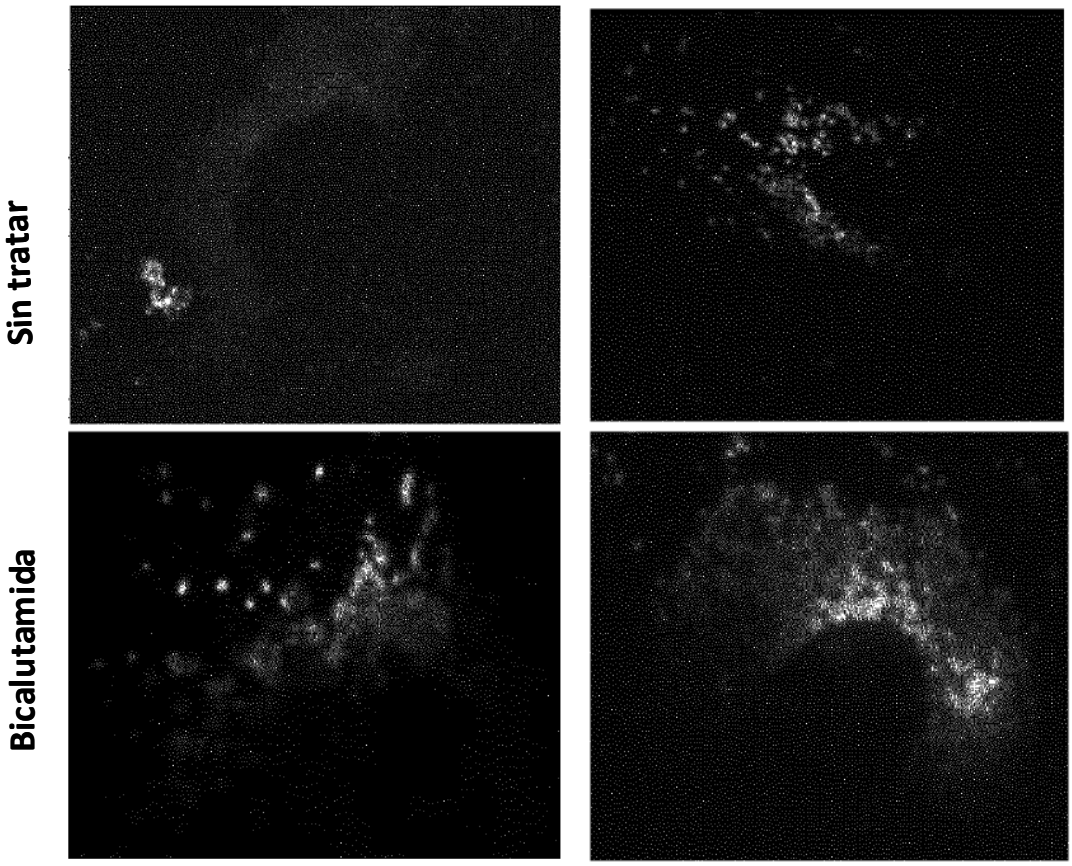

Sin tratar
Bicalutamida
p.[Y658F]+[Y658F]
Sanfilippo B
Fibroblastos control

Figura 1