

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 741 012**

51) Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/15 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 21/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2016 PCT/FR2016/050864**
 87) Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2016 WO16166480**
 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2016 E 16729310 (9)**
 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3283064**

54) Título: **Derivados utilizados en el tratamiento de atrofia muscular**

30) Prioridad:

16.04.2015 FR 1553410

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

07.02.2020

73) Titular/es:

**METABRAIN RESEARCH (100.0%)
4 avenue du Président François Mitterrand
91380 Chilly Mazarin, FR**

72) Inventor/es:

**RAYNAL, SOPHIE N.;
KERGOAT, MICHELINE R.;
AUTIER, VALÉRIE;
CHARON, CHRISTINE G.;
DURAND, JEAN-DENIS;
LEPIFRE, FRANCK F. y
AUDET, ANNICK M.**

74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 741 012 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados utilizados en el tratamiento de atrofia muscular

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a derivados útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la atrofia muscular.

Campo de la invención

- 10 **[0002]** Hoy en día existe una clara falta de nuevos tratamientos para retrasar la aparición y progresión de trastornos y enfermedades relacionadas con la edad que se acompañan de una disminución de la fuerza o potencia muscular como la sarcopenia, mientras que los problemas de movilidad relacionados con la edad son problemas muy serios con consecuencias de salud de gran alcance.

- 15 **[0003]** Las personas mayores con ciertos trastornos o enfermedades metabólicas se enfrentan con mayor frecuencia a una pérdida de masa corporal magra debida, al menos en parte, a una reducción en la síntesis de proteínas musculares (como sarcopenia), una disminución en la ingesta nutricional, o la presencia de inflamación. Se sabe que una disminución en la masa corporal magra se asocia con fatiga, disminución de la capacidad para realizar las tareas requeridas para la vida diaria, mayor riesgo de fracturas óseas, aumento de caídas y hospitalizaciones, mayor metabolismo deficiente (tolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina) y capacidad cognitiva, así como disminución de la calidad de vida (Frontera WR y otros, 1991, Baumgartner y otros, 1998, Lloyd BD y otros, 2009). A diferencia de la caquexia, los pacientes con sarcopenia pueden tener un peso estable, pero muestran una clara pérdida de masa muscular, mientras que al mismo tiempo aumenta la masa grasa.

- 25 **[0004]** Hay muchos factores que influyen en la disminución de la masa muscular. Esencialmente, se observa resistencia anabólica del músculo esquelético a la síntesis de proteínas, como se puede observar en la inmovilización, que puede mejorarse, al menos en parte, mediante ejercicios de resistencia y suplementos dietéticos (Farnfield MM et al. 2012). También se ha demostrado que la pérdida de inervación y el daño oxidativo pueden jugar un papel importante (Chai RJ et al., 2011, O'Neill ED et al., 2010) y conducir a atrofia muscular que involucra diferentes vías. La señalización celular lleva a una muerte celular programada (apoptosis), a una mayor degradación de las proteínas o incluso a una disminución de la activación de las células responsables de la regeneración muscular. La sarcopenia es, por lo tanto, el resultado de un desequilibrio entre la degradación de las proteínas y su síntesis, donde la contribución exacta de cada uno de los factores mencionados anteriormente varía según el modelo o el caso estudiado. Se ha descrito que algunos sistemas proteolíticos participan en la degradación muscular, como las proteasas activadas por calcio, como la calpaína y la caspasa; el sistema ubiquitina-proteasoma (Hasselgren PO et al., 2002, Purintrapiban J et al., 2003). Entre los diferentes objetivos identificados durante el desarrollo de la sarcopenia, se encontró que aumentaron atrogin-1 (también conocido como MAFbx) y disminuyeron MURF-1 y Akt/mTOR/S6K.

- 40 **[0005]** La miostatina, producida de forma autocrina por los músculos en sí, también es un factor particularmente importante, ya que esta proteína actúa estimulando la proteólisis e inhibiendo la proteosíntesis. Si bien el envejecimiento se acompaña de cambios hormonales significativos, hay un aumento en la secreción de miostatina (Léger et al., 2008) cuya expresión en los músculos adultos aumenta con el grado de atrofia. La miostatina, también conocida como factor de crecimiento y diferenciación 8 (GDF-8) tiene todas las características estructurales comunes a las proteínas de la familia TGF- β : un amino terminal hidrófobo que actúa como una señal de secreción, nuevos residuos de cisteína invariantes, y un sitio de procesamiento proteolítico similar a furina "RXXR". La escisión proteolítica de la proteína da como resultado un dominio C-terminal que forma un homodímero que es la forma biológicamente activa de la miostatina (Thies et al., 2001). Las alineaciones de secuencias de aminoácidos de la miostatina de múltiples especies de vertebrados muestran que la proteína está altamente conservada (100% de identidad) entre humanos, monos, vacas, perros, ratones, ratas, pavos y gallinas (McPherron et al., 1997). Su expresión se limita principalmente al músculo esquelético y al tejido adiposo, donde desempeña el papel de regulador negativo del desarrollo del músculo esquelético (Lee LS, 2010, 10: 183-194).

- 55 **[0006]** Se ha demostrado que los ratones y ganado genéticamente deficientes en miostatina exhiben un aumento espectacular de la masa del músculo esquelético, que apoya el papel de la miostatina en la supresión del crecimiento del músculo (Wolfman et al., 2003). En algunas razas bovinas, la hipertrofia muscular se debe a una mutación sin sentido en el tercer exón del gen de la miostatina bovina (Bass et al., 1999) que se acompaña de un aumento en el número de células o crecimiento hiperplásico, y tamaño celular, o crecimiento hipertrófico, dando como resultado miofibras más grandes y pesadas.

- 60 **[0007]** El aumento de la masa muscular esquelética y la fuerza también está asociado con adaptaciones metabólicas que influyen positivamente en la composición corporal, el gasto de energía, homeostasis de la glucosa y los requerimientos de insulina. Los datos farmacológicos y genéticos indican que la miostatina regula el metabolismo energético y que su inhibición puede atenuar significativamente la progresión de enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes. Por ejemplo, los ratones genéticamente deficientes en miostatina tienen una baja acumulación de grasa corporal (McPherron et al., 2002) en comparación con los ratones de tipo natural de la misma edad, relacionados con una reducción en el recuento y tamaño de adipocitos, lo que demuestra así, el importante papel de

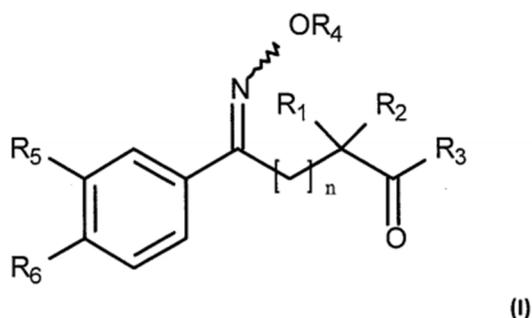
la miostatina en la adipogénesis y la miogénesis.

[0008] Los tratamientos experimentales actuales para tratar la sarcopenia se basan en enfoques nutricionales, la práctica de ejercicio físico, el uso de estimulantes del apetito o compuestos anabólicos como testosterona, pero los efectos de estos tratamientos no son satisfactorios (Morley et al., 2007) y pueden causar efectos secundarios.

[0009] La presente invención se refiere a derivados y composiciones farmacéuticas que los comprenden para su uso para el tratamiento y/o prevención de la atrofia muscular en el mamífero.

Descripción detallada de la invención

[0010] La presente invención se refiere por tanto a los siguientes compuestos de fórmula general I:



en la que

- R^1 y R^2 representan independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , ventajosamente metilo;

- n es un número entero entre 1 y 2, preferiblemente $n = 1$;

- R^3 representa

- un grupo OH;

- un grupo-O (alquilo en C_1-C_6), preferentemente-OEt o -OiPr;

- un grupo-O-cicloalquilo en C_3-C_6 , preferentemente-O-ciclopentilo;

- un grupo-O (heterocíclico C_3-C_7), preferentemente-O-tetrahidropiran-4-ilo;

- un grupo -O-heteroarilo, preferiblemente -O-piridilo;

- un grupo -O-arilo, preferiblemente -O-fenilo;

- un grupo -O(C_1-C_6)arilo, preferiblemente -O-bencilo;

- un grupo -NR⁷R⁸, en el que

R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 y R^8 representa

- un átomo de hidrógeno;

- un grupo heteroarilo, que contiene preferiblemente uno o más átomos de nitrógeno, en particular un

grupo piridinilo o un grupo piridilo;

- un grupo alquilo en C_1-C_6 , ventajosamente un grupo etilo opcionalmente sustituido por un grupo -NR⁹R¹⁰ en el que R^9 y R^{10} independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 , preferiblemente metilo;

- alquilo, C_1-C_6 , ventajosamente un grupo etilo opcionalmente sustituido por un grupo -OR¹¹ en el que R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , preferiblemente metilo;

o R^7 y R^8 se forman con el átomo de nitrógeno que los porta un heterociclo, en particular una pirrolidina, una piperidina, una morfolina, una piperazina, el heterociclo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 , ventajosamente un grupo metilo, en particular R^7 y R^8 forman un metilpiperazinilo;

- R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C_1-C_6 , particularmente -Me o -Et, más particularmente -Et;

- R^5 y R^6 representan, independientemente uno de otro, un hidrógeno, un átomo de halógeno, ventajosamente Cl, o un grupo elegido entre:

un grupo -CN;

un grupo -OH;

un grupo -O(alquilo en C_1-C_6), preferiblemente -OMe, el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno

o más átomos de halógeno, preferiblemente F, tales como por ejemplo $-\text{OCF}_3$ o OCHF_2 ; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, preferiblemente metilo, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente F, tales como, por ejemplo $-\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{cicloalquilo en } \text{C}_3\text{-C}_6)$, preferiblemente O-ciclopropilo;

5 o un enantiómero, diastereoisómero, hidrato, solvato, tautómero, mezcla racémica o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso como medicamento para el tratamiento y/o prevención de atrofia muscular de mamíferos y/o para limitar atrofia muscular en mamíferos y/o para promover el crecimiento muscular en mamíferos, hacer ejercicio y apuntar a aumentar la masa muscular y la calidad, previniendo los síntomas sarcopénicos relacionados con la edad o en
10 rehabilitación después de una pérdida muscular, la atrofia muscular está relacionada con la edad y/o las consecuencias de la farmacoterapia y/o la inmovilización y/o la caquexia.

15 **[0011]** En particular, la atrofia muscular está relacionada con la edad, tales como pre-sarcopenia, sarcopenia o sarcopenia severa. La atrofia muscular también puede estar relacionada con las consecuencias de la terapia con medicamentos, como el tratamiento del cáncer. La atrofia muscular también puede estar relacionada con la inmovilización, en particular cualquiera que sea la causa, por ejemplo, debido a la debilidad relacionada con la edad, un accidente o una operación quirúrgica, como una prótesis de la rodilla o la cadera. La atrofia muscular puede estar relacionada con la caquexia, en particular por cualquier causa, por ejemplo, por anorexia nerviosa, cáncer, insuficiencia
20 cardíaca, insuficiencia hepática, etc., tuberculosis o SIDA.

[0012] En particular, el mamífero puede ser un animal o humano, ventajosamente se trata del hombre.

25 **[0013]** Según la presente invención, los derivados de fórmula (I) exhiben actividad para el tratamiento y/o prevención de la atrofia muscular, en particular atrofia muscular relacionada con la edad, como pre-sarcopenia, sarcopenia, sarcopenia grave y/o las consecuencias de un tratamiento farmacológico como cáncer, y/o relacionado con la inmovilización, en particular, cualquiera que sea la causa, como debilidad relacionada con la edad, un accidente, una operación quirúrgica como una prótesis de rodilla o cadera, caquexia, y en general las patologías relacionadas con la atrofia muscular en el mamífero.
30

[0014] Los derivados de fórmula (I) también son útiles para promover el crecimiento muscular en mamíferos, preferiblemente seres humanos, haciendo ejercicio para aumentar la masa muscular y la calidad, la prevención de la aparición de síntomas sarcopénicos relacionados con la edad.

35 **[0015]** Los inventores han descubierto que los compuestos de la presente invención hicieron posible inhibir la expresión del gen de la miostatina, para aumentar la síntesis de proteínas en las células musculares y/o aumentar el diámetro de miotubos C2C12.

40 **[0016]** La presente invención se refiere además al uso de un derivado de fórmula (I) de acuerdo con la invención como se define anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de atrofia muscular en mamíferos y/o para limitar la atrofia muscular en mamíferos y/o para promover el crecimiento muscular en mamíferos en ejercicio para aumentar la masa y la calidad musculares, a fin de prevenir la aparición de síntomas sarcopénicos relacionados con la edad o reeducación después de la pérdida muscular.

45 **[0017]** La cantidad eficaz se ajustará dependiendo de la naturaleza y gravedad de la afección a tratar, la vía de administración y también el peso y la edad del sujeto. En general, la unidad de dosificación variará entre 0,5 mg y 2000 mg por día, en una o más dosis, preferiblemente entre 1 y 1000 mg cuando el sujeto es un ser humano.

50 **[0018]** En una realización ventajosa, los derivados de fórmula (I) útiles en el contexto de la presente invención son tales que R^4 es un grupo $-(\text{alquilo en } \text{C}_1\text{-C}_6)$, ventajosamente $-\text{Et}$.

[0019] En otra forma de realización ventajosa, los derivados de fórmula (I) útiles en el contexto de la presente invención son tales que $n = 1$;

55 **[0020]** En otra forma de realización ventajosa, los derivados de fórmula (I) útiles en el contexto de la presente invención son tales que los grupos R^5 y/o R^6 representan un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro.

60 **[0021]** En otra forma de realización ventajosa, los derivados de fórmula (I) útiles en el contexto de la presente invención son tales que R^5 y R^6 independientemente entre sí, un átomo de halógeno, preferiblemente Cl; particularmente, R^5 y R^6 son cloros, y R^4 representa un grupo alquilo en $\text{C}_1\text{-C}_6$, en particular Et.

[0022] En otra forma de realización ventajosa, los derivados de fórmula (I) útiles en el contexto de la presente invención son tales que R^1 y R^2 representan ambos un átomo de hidrógeno.

65 **[0023]** En otra forma de realización ventajosa, los derivados de fórmula (I) útiles en el contexto de la presente invención son tales que R^3 es $-\text{OH}$ o un grupo $-\text{O}(\text{alquilo en } \text{C}_1\text{-C}_6)$, ventajosamente $-\text{OEt}$ u $-\text{OiPr}$.

[0024] En particular, los derivados de fórmula (I) útiles en el contexto de la presente invención se seleccionan de los siguientes compuestos.

- 5 (1) ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-butanoico;
 (2) ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-metoxiimino-butanoico;
 (3) 4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-butanoato de isopropilo;
 (4) ácido 5-(3,4-diclorofenil)-5-etoxiimino-pentanoico;
 10 (5) 4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-*N*-(2-piridil)butanamida;
 (6) 4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-*N*-(3-piridil)butanamida;
 (7) 4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-*N*-piridazin-3-il-butanamida;
 (8) 4-(3,4-diclorofenil)-*N*-(2-dimetilaminoetil)-4-etoxiimino-butanamida;
 (9) (4*E*)-4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-*N*-(3-hidroxiopropil)butanamida;
 15 (10) 4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona;

[0025] En particular, los siguientes compuestos **1** a **10** que están cubiertos por la fórmula general (I) se describen en la técnica anterior para otras aplicaciones:

20

25

30

35

40

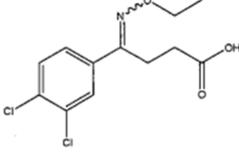
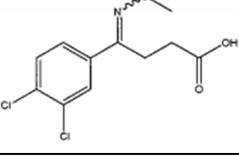
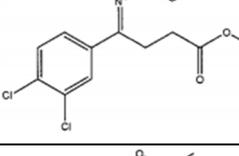
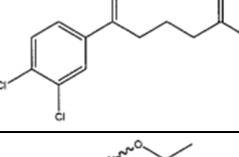
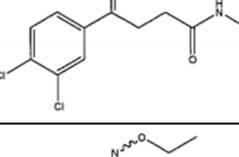
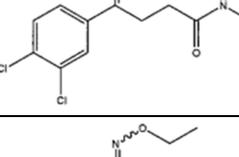
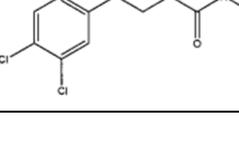
45

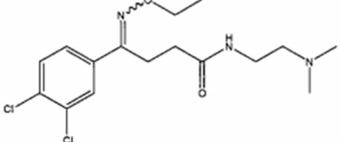
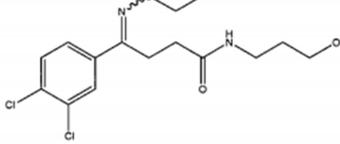
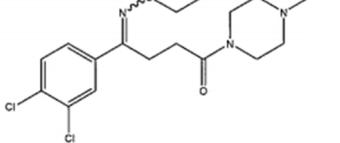
50

55

60

65

Nº	Estructura química	Nombre químico
1		ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-butanoico
2		ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-metoxiimino-butanoico
3		4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-butanoato de isopropilo
4		ácido 5-(3,4-diclorofenil)-5-etoxiimino-pentanoico
5		4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino- <i>N</i> -(2-piridil)butanamida
6		4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino- <i>N</i> -(3-piridil)butanamida
7		4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino- <i>N</i> -piridazin-3-il-butanamida

Nº	Estructura química	Nombre químico
8		4-(3,4-diclorofenil)-N-(2-dimetilaminoetil)-4-etoxiimino-butanamida
9		4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-N-(3-hidroxipropil)butanamida
10		4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-1-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona

[0026] De hecho, la solicitud de patente WO 2010011302 describe la síntesis de compuestos **1** a **10** cubiertos por la fórmula general (I) y sus aplicaciones en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas sin describir la actividad en la atrofia muscular. Por lo tanto, los inventores han descubierto sorprendentemente que estos compuestos conocidos tienen una actividad en el tratamiento y/o prevención de patologías relacionadas con la atrofia muscular en el mamífero.

[0027] En el contexto de la presente invención, el término "grupo arilo", un anillo aromático que tiene 5 a 8 átomos de carbono o más anillos aromáticos fusionados que tienen 5 a 14 átomos de carbono. En particular, los grupos arilo pueden ser grupos monocíclicos o bicíclicos, preferiblemente fenilo o naftilo. Ventajosamente es un grupo fenilo (Ph).

[0028] En el contexto de la presente invención, el término "grupo heteroarilo", cualquier grupo hidrocarburo aromático de 3 a 9 átomos que contienen uno o más heteroátomos, en particular uno o dos, tal como, por ejemplo átomos de azufre, nitrógeno u oxígeno, en particular uno o más átomos de nitrógeno. El heteroarilo de acuerdo con la presente invención puede consistir en uno o más anillos fusionados. Ejemplos de grupos heteroarilo son furilo, isoxazilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, piridazinilo, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, pirazol. Ventajosamente, el grupo heteroarilo se elige entre los grupos piridazinilo, pirazol y piridilo.

[0029] En el contexto de la presente invención, el término "halógeno" significa cualquier halógeno, elegido ventajosamente entre Cl, Br, I o F, en particular seleccionado entre F, Cl o Br, en particular F o Cl, en particular Cl.

[0030] en el contexto de la presente invención, el término "grupo alquilo en C₁-C₆" significa cualquier grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, en particular, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo. Ventajosamente, es un grupo metilo (Me), etilo (Et), isopropilo (iPr) o t-butilo (tBu), en particular un grupo metilo, etilo o isopropilo, más particularmente un grupo metilo o etilo.

[0031] En el contexto de la presente invención el término "cicloalquilo C₃-C₆" significa cualquier anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, en particular, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Ventajosamente, es un grupo ciclopentilo o ciclohexilo.

[0032] En el contexto de la presente invención, el término "grupo heterocíclico" significa cualquier grupo hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 9 átomos que contienen uno o más heteroátomos tales como por ejemplo azufre, nitrógeno u oxígeno, en particular átomos de nitrógeno y oxígeno, más particularmente uno o más átomos de nitrógeno. El grupo heterocíclico de acuerdo con la presente invención puede consistir en uno o más anillos fusionados. Ejemplos de grupos heterocíclicos son tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidina, piperazina, piperidina, tiolano, oxirano, oxano, tina, tiazolidina, morfolina. Ventajosamente, el grupo heterocíclico se elige entre los grupos tetrahidropirano, piperidina, pirrolidina, piperazina y morfolina.

[0033] En el contexto de esta invención "farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, y que es aceptable para uso farmacéutico veterinario y humano.

[0034] En el contexto de la presente invención, el término "sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto" se refiere a sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define aquí, y que poseen la actividad farmacológica

del compuesto original deseado. Tales sales incluyen:

(1) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formados con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido magnético, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico, ácido trimetilacético, ácido trifluoroacético y similares; o

(2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo o un ión de aluminio; ya sea coordinándose con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

[0035] En el contexto de la presente invención, el término "solvato de un compuesto" significa cualquier compuesto que se obtiene mediante la adición de una molécula de disolvente inerte sobre el compuesto de acuerdo con la invención, el solvato de formación debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, alcoholatos del compuesto. Un hidrato es un solvato en el que el disolvente inerte utilizado es agua. Puede ser mono, di o trihidrato.

[0036] En el contexto de la presente invención, el término "tautómero" cualquier isómero de la incorporación de los compuestos de acuerdo con la presente invención que son interconvertibles mediante una reacción química reversible llamada tautomerización. En la mayoría de los casos, la reacción se produce por la migración de un átomo de hidrógeno acompañado por un cambio de localización de un doble enlace. En una solución de un compuesto capaz de tautomerización, se crea un equilibrio entre los dos tautómeros. La relación de tautómeros es, entonces, una función del disolvente, la temperatura y el pH. El tautomerismo es, por lo tanto, la transformación de un grupo funcional en otro, más a menudo por el desplazamiento concomitante de un átomo de hidrógeno y un enlace π (doble o triple enlace). Los tautómeros comunes son, por ejemplo, pares de aldehído/cetona-alcohol o más precisamente pares de enol; amidas - ácidos imídicos; lactamas - lactimas; iminas - enaminas; enaminas - enaminas. En particular, puede incluir un tautomerismo de cadena de ciclo que ocurre cuando el movimiento de protones está acompañado por la transformación de una estructura abierta en un ciclo.

[0037] Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0038] Estas composiciones se pueden formular para la administración a mamíferos, incluido el hombre. La politología varía según el tratamiento y el afecto involucrado. Estas composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo oral y sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica), vaginal, intraocular o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular o intravenosa). Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas están adaptadas para administración oral. Estas formulaciones pueden prepararse usando cualquiera de los métodos conocidos por los expertos en la técnica mediante la combinación de los ingredientes activos con los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados.

[0039] Las formas unitarias adecuadas de administraciones orales incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales en líquidos acuosos o espumas no acuosas, comestibles o alimentos, o emulsiones de agua líquida -en aceite o aceite en agua. Al preparar una composición sólida en forma de tableta, el ingrediente activo principal, ventajosamente en forma de polvo, se mezcla con un excipiente farmacéutico adecuado tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábica o similares. Los comprimidos pueden recubrirse con sacarosa u otros materiales adecuados o pueden tratarse de tal manera que tengan una actividad prolongada o retardada y liberen continuamente una cantidad predeterminada de ingrediente activo.

[0040] Una preparación en cápsulas se obtiene mezclando el ingrediente activo, preferiblemente en forma de polvo, con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en cápsulas de gelatina blandas o duras, en particular cápsulas de gelatina. Lubricantes tales como, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida se pueden agregar a la composición antes de que se cargue en cápsulas. También se puede agregar un desintegrante o un solubilizante como, por ejemplo, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento después de tomar la cápsula.

[0041] Además se puede añadir si es necesario en la mezcla, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados como colorantes. Los aglutinantes adecuados pueden ser, por ejemplo, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, agentes edulcorantes hechos de maíz, caucho sintético o natural, como acacia, por ejemplo. o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes útiles en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar,

- bentonita, goma xantana y similares. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o presionando en seco la mezcla, agregando un lubricante y un desintegrante y presionando la mezcla para obtener las tabletas. Se prepara una mezcla en polvo mezclando adecuadamente el ingrediente activo agregado con un diluyente o una base y, opcionalmente, con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución como por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente, tal como por ejemplo bentonita, caolín o fosfato dicálcico. Las mezclas en polvo pueden granularse humedeciéndolas con un aglutinante como, por ejemplo, un jarabe, una pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y apretando a través de un tamiz. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se adhieran a los moldes para hacer las tabletas. La mezcla lubricada se presiona luego para dar las tabletas. Opcionalmente está presente una capa protectora opaca o transparente que consiste en una capa de laca, una capa de azúcar o materiales poliméricos. Se pueden agregar tintes a estos recubrimientos para diferenciarlos de otras tabletas.
- 5
- 10
- 15 **[0042]** Una preparación en forma de jarabe o elixir puede contener el ingrediente activo conjuntamente con un edulcorante, un antiséptico, un potenciador del sabor y un colorante adecuado. En general, las preparaciones de jarabe se obtienen disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un agente que da un sabor apropiado mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico.
- 20 **[0043]** Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo mezclado con agentes de dispersión o agentes humectantes, o agentes, tales como por ejemplo suspensión, alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres polioxietileno sorbitol, así como con correctores del sabor o edulcorantes.
- 25 **[0044]** Para la administración rectal, se hace uso de supositorios que se preparan con ligantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.
- 30 **[0045]** Para administración parenteral, administración intranasal o intraocular, suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que contienen agentes de dispersión y/o agentes humectantes farmacológicamente compatibles.
- 35 **[0046]** El principio activo también se puede formular en forma de microcápsulas, opcionalmente con uno o varios aditivos.
- 40 **[0047]** Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica se pueden formular como una crema, ungüento, suspensión, loción, polvo, solución, pasta, gel, spray, aerosol o aceites.
- 45 **[0048]** Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que el vehículo excipiente está en forma sólida incluyen polvos que tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micras, administradas por inhalación de un recipiente que contiene el polvo dispuesto cerca de la nariz.
- 50 **[0049]** Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como tampón, crema, gel, pasta, espuma o de pulverización.
- 55 **[0050]** En una realización ventajosa, la composición farmacéutica de la presente invención comprende además otro agente activo, que preferiblemente tiene un efecto complementario o sinérgico.
- 60 **[0051]** El segundo agente activo se puede administrar en la misma composición farmacéutica que el compuesto de fórmula (I) de la presente invención. También se puede administrar por separado, ya sea al mismo tiempo o progresivamente en el tiempo.
- 65 **[0052]** Los derivados de acuerdo con la invención se fabrican por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica y, en particular, los procedimientos para preparar los compuestos 1 a 10 se describen en la técnica anterior (documento WO 2010011302).
- [0053]** La invención se comprenderá mejor a la luz de la descripción de las figuras y ejemplos siguientes son indicativos.
- [0054]** La Figura 1 muestra la visualización del diámetro de la fibra muscular (en μm) en presencia de vehículo (control: Ctrl) del compuesto 1 a una concentración de 10 μg de dexametasona (DEX) a una concentración de 10 μg y IGF-1 a una concentración de 10 ng/ml.

CASCADA DE PROYECCIÓN

- 65 **[0055]** El desarrollo de la prueba de selección se inició a partir de las obras de la literatura y en base a las características de la patología de la sarcopenia. A nivel fisiopatológico, esta enfermedad se caracteriza por una disminución en la síntesis de proteínas y un aumento en la proteólisis. Por lo tanto, la clasificación de los compuestos

mencionados anteriormente se ha llevado a cabo en pruebas que permiten evaluar la capacidad de las moléculas químicas para inhibir la expresión génica de la miostatina y su capacidad para aumentar la síntesis de proteínas en las células musculares. Además, hemos demostrado que algunos de los productos enumerados anteriormente aumentan el diámetro de los miotubos de las células C2C12.

5

Protocolos:

Medición de la expresión de miostatina en células C2C12:

[0056] Las células mioblásticas C2C12 (ATCC CRL-1772) se siembran en placas de 24 pocillos a una densidad de 30.000 células por pozo y se cultivan en un medio DMEM (Medio de Eagle Modificado de Dulbecco) que contiene glucosa a una tasa de 4,5 g/L y suplementado con suero de ternera fetal (10%) y antibióticos (penicilina y estreptomycin). Cuarenta y ocho horas después, los mioblastos se inducen diferencialmente por privación parcial en suero (2% en lugar de 10%) durante 5 días. Luego, las células se colocan en un medio empobrecido en glucosa (DMEM que contiene 1 g/l de glucosa) y carecen de suero en presencia de las moléculas de prueba o referencias (IGF-1 a una concentración de 100 ng/ml) durante 6 horas. Al final del experimento, los ARN mensajeros (ARNm) se extraen utilizando la metodología convencional de fenol y cloroformo. Brevemente, las células se lisan en una solución de trizol (Sigma T9424) que contiene un ácido fuerte y fenol. Los ARNm se separan de las proteínas mediante la adición de cloroformo seguido de centrifugación. A continuación, se precipitan en isopropanol y luego se suspendieron a una concentración de 1 µg/µL en agua ultrapura libre de RNasa y DNasa. 1 µg de ARNm se convierte luego por transcripción inversa en ADNc por la enzima AMV en presencia de un cebador y una mezcla de nucleótidos de acuerdo con el protocolo dado por el proveedor (Applied Biosystems 4,368,814). La expresión génica se estudia mediante una reacción en cadena iniciada por una enzima polimerasa y comúnmente llamada PCR en condiciones cuantitativas, de ahí el nombre exacto de qPCR. Los qPCR se realizan en un sistema de detección de PCR en tiempo real rápido 7900HT (Applied Biosystems). Las condiciones de programación son estándar y consisten en 1 ciclo a 95°C durante 15 min, seguido de 40 ciclos a 95°C durante 15 s y 60°C durante 1 min y finaliza con un paso de curva de fusión de 60°C y 95°C. Todas las muestras analizadas contienen 100 ng de ADNc, un tampón qPCR que incluye la enzima, la mezcla de oligonucleótidos y el intercalante (sybergreen), y el par de cebadores específicos del gen estudiado, estratégicamente elegidos entre dos secuencias. Exonatos y en la concentración final de 200 nM. Las sondas fluorescentes se unen al ADN de doble cadena y emiten fluorescencia solo una vez que se unen al ADN. El programa de la máquina establece un umbral de fluorescencia. Cuando la cantidad de ADN permite que la sonda fluorescente supere este umbral, se obtiene un número de ciclo de PCR denominado "Ct" para el "Umbral de ciclo" o ciclo de umbral. Este es el valor que subyace en los cálculos para cuantificar el ADN en forma relativa. Se establece una relación R entre la cantidad de ADN inicial en una muestra y la de un control, que no se ha tratado (es decir, $R = 2^{-(\text{muestra Ct} - \text{control Ct})}$) y esta medida será en comparación con la de un gen doméstico conocido por no modularse por el tratamiento (ya sea $R = 2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$).

35

[0057] Los cebadores usados se indican en la tabla siguiente:
Cebadores usados para evaluar los cambios de expresión génica

40

Gen	Secuencia 5' → 3'	Nº de bases	Tm	Nº de acceso
Miostatina d	GAGTCTGACTTTCTAATGCAAG	21	62	ratón: NM_010834
Miostatina ind	TGTTGTAGGAGTCTTGACGG	20	60	rata: AF019624
Atrogina d	AGAGTCGGCAAGTCTGTGCT	20	62	ratón: AF441120
Atrogina ind	GTGAGGCCTTTGAAGGCAG	19	60	humano: NM_058229
beta-actina d	CTCTAGACTTCGAGCAGGAG	20	62	ratón: X03672
beta-actina ind	GGTACCACCAGACAGCACT	19	60	

50

Síntesis de proteínas

[0058] Las células se contaron y se sembraron a una densidad de 20.000 células por pocillo en placa de 24 pocillos en medio DMEM que contenía glucosa a 4,5 g/L y suplementado con suero de ternera fetal (10%) y antibióticos (penicilina y estreptomycin). Cuarenta y ocho horas después, los mioblastos se inducen diferencialmente por privación parcial en suero (2% en lugar de 10%) durante 5 días. Luego, las células se colocan en un medio sin glucosa o leucina (medio Krebs) durante 1 hora a 37°C y luego se incuban durante 2 horas 30 minutos en presencia de los productos a analizar o de referencia (IGF-1, 100 ng/ml) en medio DMEM sin suero que contiene leucina radio marcada 2,5 µCi/mL. Al final de la incubación, los sobrenadantes se eliminan y las células se lisan en una solución de NaOH 0,1 N durante 30 min. La radioactividad se mide en la fracción celular y la cantidad de proteína total se determina mediante el ensayo de Lowry. Cada condición se evalúa a un mínimo de n = 6; IGF-1, 100 ng/mL es nuestro control para estimular la síntesis de proteínas. Los resultados se expresan en cpm/µg de proteína después de 2,5 horas de incubación o en porcentaje con respecto a la condición de control.

65

Evaluación del diámetro de la fibra muscular.

[0059] Las células de mioblastos C2C12 (ATCC CRL-1772) fueron sembradas en placas de 8 pocillos tratados con glicerol, a una densidad de 10.000 células por pocillo y se cultivaron en medio DMEM que contenía glucosa a 4,5 g/L y suplementado con suero de ternera fetal (10%) y antibióticos (penicilina y estreptomocina).

[0060] Cuarenta y ocho horas más tarde, los mioblastos se inducen en la diferenciación por la privación de suero parcial (2% en lugar del 10%) durante 3 días. Luego, las células se colocan en medio agotado de glucosa (DMEM que contiene 1 g/L de glucosa) y desprovisto de suero en presencia de las moléculas de prueba o referencias (IGF-1 a una concentración de 10 ng/ml o 10 μ M de dexametasona) durante 3 días. Al final del cultivo, las células se enjuagan y se fijan con solución de glutaraldehído al 2,5%/Triton al 0,1% durante 1 hora a temperatura ambiente. La capa celular está cubierta con DAPI (marcaje fluorescente del núcleo celular). Después del almacenamiento en la oscuridad durante 16 h en el frío, los porteobjetos se observan bajo un microscopio de fluorescencia (Carl Zeiss, AxioVert 200) y las imágenes se analizan con el software Axiovision 4.1 para medir el diámetro de las fibras.

Resultados:

• Efectos sobre la expresión de la miostatina (Tabla 1)

[0061] Para los efectos sobre la expresión de miostatina, los resultados se expresan como porcentaje de la expresión de genes de la miostatina en las células en contacto con las moléculas reportados para la expresión en las células de control. Se supone que el producto está activo si esta relación es menor o cercana al 70%, el valor promedio de IGF-1 encontrado a la concentración de 100 ng/ml en esta prueba, considerado como referencia.

Tabla 1

Número del compuesto	Concentración del compuesto
	0,5 μ m
1	71%
3	41%

[0062] Los compuestos 1 y 3 inhiben significativamente la expresión de miostatina.

• Efectos sobre la síntesis de proteínas a través de la fosforilación de S6K1 (Tabla 2)

[0063] Para el efecto sobre la síntesis de proteínas, los resultados se expresan como porcentaje de aumento de la fosforilación de S6K en las células musculares. Este porcentaje se considera significativo cuando es mayor que 120%, el valor promedio de IGF-1 encontrado a la concentración de 100 ng/mL en esta prueba, considerado como una referencia.

Tabla 2

Número del compuesto	síntesis de proteínas		
	0,5 μ m	5 μ m	50 μ m
1	134%	142%	151%

[0064] El compuesto 1 aumenta significativamente la síntesis de proteínas en las células musculares de la concentración de 0,5 μ m.

• Efecto del compuesto 1 sobre el diámetro de la fibra muscular (Figura 1)

[0065] Se diferenciaron células C2C12 y se trataron con el compuesto 1 los tres últimos días de diferenciación. Los resultados se muestran en la Figura 1.

[0066] Como se esperaba, el tratamiento de IGF-1 aumenta de manera significativa el diámetro de miotubos y por contraste la dexametasona disminuye significativamente este parámetro. El diámetro de los miotubos aumenta significativamente después del tratamiento con el compuesto 1 (Figura 1).

BIBLIOGRAFÍA

[0067]

5 Bass J et al., *Domest Anim Endocrinol*, 1999, 17(2-3) : 1991-197
 Baumgartner R N et al., *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 1998, 53(4): M264-74
 Chai RJ et al., *PLoS One* 2011, 6: e28090
 Farnfield MM et al., *Appl Physiol Nutr Metab* 2012, 37: 21-30
 Frontera W R et al., *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 1991, 71(2): 644-50
 10 Hasselgren PO et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002, 290(1): 1-10
 Lee SJ. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem.* 2010, 10: 183-194
 Léger B et al., *Rejuvenation Res* 2008, 11(1): 163-175
 Li ZB et al., *J. Biol. Chem.* 2008, 283(28): 19371-19378
 Lloyd BD et al., *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 May, 64(5): 599-609
 McPherron AC et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. ee.uu.* 1997, 94: 12457-12461
 15 McPherron AC et al., *J Clin Invest.* 2002, 109: 595-601
 Morley J E et al., *Current Pharmaceutical Design* 2007, 13(35): 3637-3647
 O'Neill ED et al., *Age (Dordr)* 2010, 32: 209-22
 Purintrapiban J et al., *Comparative Biochemistry and Physiology B-Biochemistry & Molecular Biology* 2003, 136(3): 393-401
 20 Thies RS et al., *Growth Fact.* 2001, 18: 251-259
 Wolfman NM et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 2003, 100: 15842-15846
 WO 2010011302

LISTADO DE SECUENCIAS

25

[0068]

<110> METABRAIN RESEARCH
 30 <120> Derivados útiles en el tratamiento de la atrofia muscular
 <130> 1H308550 0004 WO
 <160> 6
 35 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 <211> 22
 40 <212> ADN
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador
 45 <400> 1
 gagtctgact ttctaagca ag 22
 <210> 2
 50 <211> 20
 <212> ADN
 <213> secuencia artificial
 <220>
 55 <223> cebador
 <400> 2
 tggtagga gtctgacgg 20
 60 <210> 3
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> secuencia artificial
 65 <220>
 <223> cebador

ES 2 741 012 T3

<400> 3
agagtcggca agtctgtgct 20

5 <210> 4
<211> 19
<212> ADN
<213> secuencia artificial

10 <220>
<223> cebador

<400> 4
gtgaggcctt tgaaggcag 19

15 <210> 5
<211> 20
<212> ADN
<213> secuencia artificial

20 <220>
<223> cebador

<400> 5
ctctagactt cgagcaggag 20

25 <210> 6
<211> 19
<212> ADN
<213> secuencia artificial

30 <220>
<223> cebador

<400> 6
ggtaccacca gacagcact 19

35

40

45

50

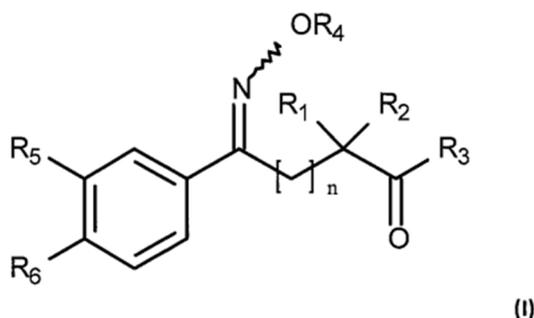
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Derivado de la fórmula general I a continuación:



en la que

- 20
- R^1 y R^2 , independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo;
 - n es un número entero entre 1 y 2, preferiblemente $n = 1$;
 - R^3 representa

- 25
- un grupo -OH;
 - un grupo -O(alquilo en C_1-C_6), ventajosamente -OEt u -OiPr;
 - un grupo -O(cicloalquilo en C_3-C_6), ventajosamente un -O-ciclopentilo;
 - un grupo -O(heterocíclico en C_3-C_7), ventajosamente un -O-tetrahidropiran-4-ilo;
 - un grupo -O-heteroarilo, ventajosamente un -O-piridilo;
 - un grupo -O-arilo, ventajosamente un -O-fenilo;
 - un grupo -O(alquilo en C_1-C_6)arilo, ventajosamente -O-bencilo;
 - un grupo - NR^7R^8 , en el que

R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 y R^8 representa

- 35
- un átomo de hidrógeno;
 - un grupo heteroarilo, que contiene ventajosamente uno o más átomos de nitrógeno;
 - un grupo alquilo en C_1-C_6 , ventajosamente un grupo etilo, opcionalmente sustituido con un grupo - NR^9R^{10} en el que R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , ventajosamente un grupo metilo;
 - un grupo alquilo en C_1-C_6 , ventajosamente un grupo etilo, opcionalmente sustituido con un grupo - OR^{11} en el que R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , ventajosamente un grupo metilo;

o R^7 y R^8 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo, en particular una piperidina, una piperidina, una morfolina, una piperazina, el heterociclo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 , ventajosamente un grupo metilo;

- 45
- R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , en particular -Me o -Et;
 - R^5 y R^6 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ventajosamente Cl, o un grupo elegido entre:

- 50
- un grupo -CN;
 - un grupo -OH;
 - un grupo -O(alquilo en C_1-C_6), ventajosamente -OMe, estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, ventajosamente F;
 - 55 un grupo alquilo C_1-C_6 , ventajosamente metilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, ventajosamente F;
 - y un grupo -O(cicloalquilo en C_3-C_6), ventajosamente un -O-ciclopropilo;

o un enantiómero, diastereoisómero, hidrato, solvato, tautómero, mezcla racémica o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

60 para uso como medicamento para el tratamiento y/o prevención de atrofia muscular en mamíferos y/o para limitar atrofia muscular en mamíferos y/o para promover el crecimiento muscular en mamíferos en ejercicio destinados a aumentar la masa muscular y la calidad, evitando la aparición de síntomas de Sarcopenia relacionada con la edad o rehabilitación después de una pérdida muscular, atrofia muscular relacionada con la edad y/o las consecuencias de la

65 terapia con medicamentos y/o la inmovilización y/o caquexia.

2. Derivado para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R⁵ y R⁶ representan independientemente entre sí un átomo de halógeno, preferiblemente R⁵ y R⁶ son átomos de cloro.
- 5 3. Derivado para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente -etilo.
4. Derivado para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** n = 1;
- 10 5. Derivados para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque R³ representa un grupo -OH o un -O(alquilo en C₁-C₆), ventajosamente -O Et o -OiPr.
6. Derivado para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** R¹ y R² representan ambos un átomo de hidrógeno.
- 15 7. Derivado para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** se selecciona de los siguientes compuestos.
- 20 (1) ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-butanoico;
 (2) ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-metoxiimino-butanoico;
 (3) 4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-butanoato de isopropilo;
 (4) ácido 5-(3,4-diclorofenil)-5-etoxiimino-pentanoico;
 (5) 4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-N-(2-piridil) butanamida;
 (6) 4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-N-(3-piridil) butanamida;
 (7) 4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-N-piridazin-3-il-butanamida;
 25 (8) 4-(3,4-diclorofenil)-N-(2-dimetilaminoetil)-4-etoxiimino-butanamida;
 (9) (4E)-4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-N-(3-hidroxipropil) butanamida;
 (10) 4-(3,4-diclorofenil)-4-etoxiimino-1-(4-metilpiperazin-1-il) butan-1-ona;
- 30 8. Derivado para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** la atrofia muscular relacionada con la edad es pre-sarcopenia, sarcopenia o sarcopenia grave.
- 35 9. Derivado para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** el mamífero es un hombre.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

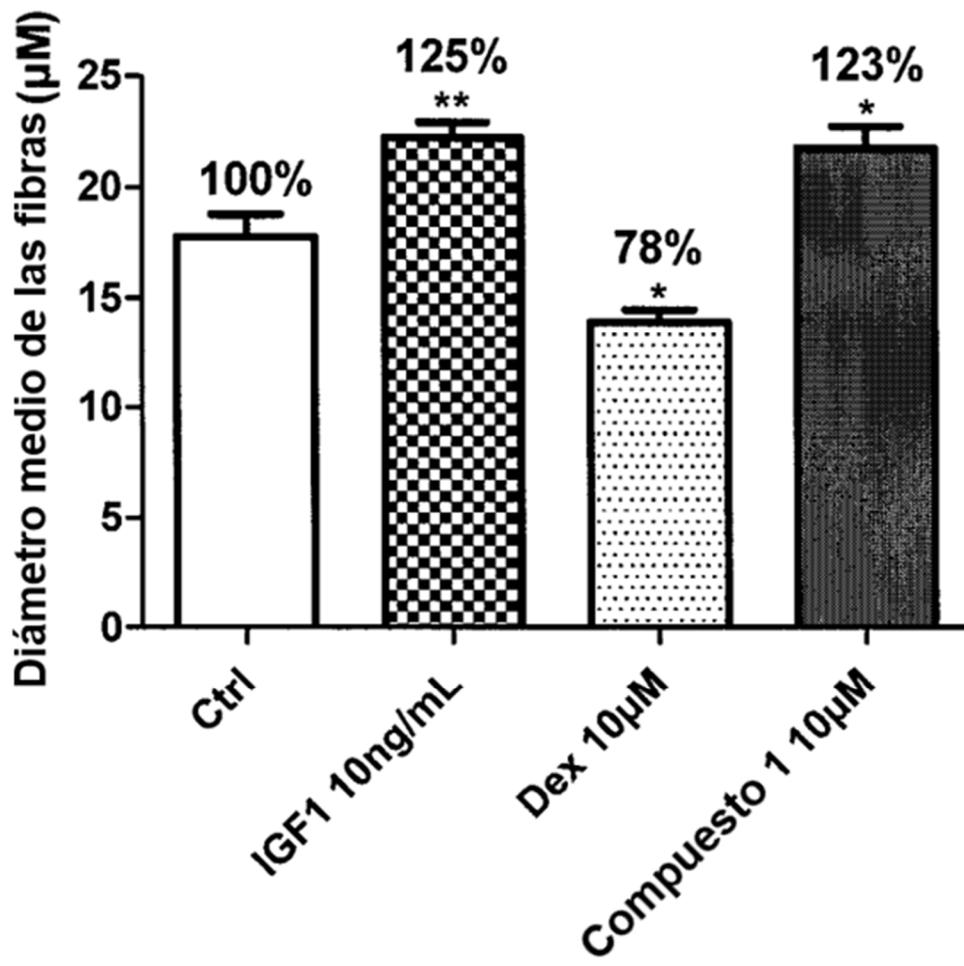


FIG 1