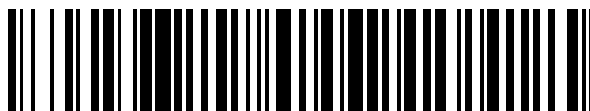


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 780 193**

51 Int. Cl.:

C07C 255/51 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 15/16 (2006.01)

C07C 255/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2007 E 16194602 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3147278**

54 Título: **Compuesto para tratar el cáncer de mama y afecciones dependientes de la progestina**

30 Prioridad:

12.07.2006 US 830158 P

24.08.2006 US 839665 P

16.04.2007 US 907748 P

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

24.08.2020

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH
FOUNDATION (100.0%)**

**211 Conference Center Building,
600 Henley Street
Knoxville, TN 37996, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 780 193 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

Compuesto para tratar el cáncer de mama y afecciones dependientes de la progesterina

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona un compuesto de acilánilida sustituida para usar en el tratamiento de una diversidad de enfermedades o afecciones en un sujeto.

Antecedentes de la invención

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

25 El receptor de andrógenos ("AR") es una proteína reguladora transcripcional activada por ligandos que media en la inducción del desarrollo y función sexual masculinos mediante su actividad con los andrógenos endógenos. Los andrógenos se conocen generalmente como hormonas sexuales masculinas. Las hormonas androgénicas son esteroideos que son producidos en el cuerpo por los testículos y la corteza de la glándula adrenal, o pueden ser sintetizados en el laboratorio. Los esteroideos androgénicos juegan un papel importante en muchos procesos fisiológicos, que incluyen el desarrollo y mantenimiento de características sexuales masculinas tales como masa muscular y ósea, crecimiento de la próstata, espermatogénesis, y el patrón del vello masculino (Matsumoto, Endocrinol. Met. Clin. N. Am. 23:857-75 (1994)). Los andrógenos esteroideos endógenos incluyen testosterona y dihidrotestosterona ("DHT"). La testosterona es el esteroide principal secretado por los testículos, y es el andrógeno circulante principal encontrado en el plasma de los hombres. La testosterona es convertida en DHT por la enzima 5 alfa-reductasa en muchos tejidos periféricos. Se cree por tanto que la DHT sirve como mediador intracelular para la mayoría de las acciones androgénicas (Zhou, et al., Molec. Endocrinol. 9:208-18 (1995)). Otros andrógenos esteroideos incluyen ésteres de testosterona, tales como los ésteres de cipionato, propionato, fenilpropionato, ciclopentilpropionato, isocarporato, enantato y decanoato, y otros andrógenos sintéticos tales como 7-Metil-Nortestosterona ("MENT") y su éster acetato (Sundaram et al., "7 Alpha-Methyl-Nortestosterone (MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception," Ann. Med., 25:199-205 (1993). Debido a que el AR está implicado en el desarrollo y función sexuales en los hombres, el AR es una posible diana para efectuar la contracepción masculina u otras formas de terapia de sustitución de hormonas.

45 El documento WO 2004/064747 A2 describe un método para tratar, prevenir, suprimir, inhibir o reducir la incidencia de una afección asociada con la Deficiencia Androgénica en Mujeres (ADIF) en un sujeto femenino, administrando al sujeto un compuesto modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM).

El documento WO 2005/037201 A2 describe un método para tratar, prevenir, suprimir, inhibir o reducir el riesgo de desarrollar un trastorno óseo, por ejemplo osteoporosis, osteopenia, resorción ósea aumentada, fractura ósea, fragilidad ósea y/o pérdida de densidad mineral del hueso (BMD), administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM).

50 El documento US 2006/111441 A1 describe la prevención y tratamiento de trastornos debilitantes con un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM).

Kim et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 315(1), 2005, 230-239 describen estudios sobre el sustituyente *para* de S-3-(fenoxi)-2-hidroxi-2-metil-N-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-propionamidas como determinante estructural principal de la disposición y actividad *in vivo* de los moduladores selectivos del receptor de andrógenos.

55

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

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

10 El crecimiento de la población mundial y la conciencia social de la planificación familiar han estimulado una gran cantidad de investigación en la contracepción. La contracepción es un asunto difícil bajo cualquier circunstancia. Está llena de estigmas culturales y sociales, implicaciones religiosas, y, por supuesto, problemas de salud significativos. Esta situación es exacerbada solo cuando el tema se centra en la contracepción masculina. A pesar de la disponibilidad de dispositivos contraceptivos adecuados, históricamente la sociedad ha considerado que las mujeres son las responsables de las decisiones contraceptivas y sus consecuencias. Aunque la preocupación sobre las enfermedades de transmisión sexual ha hecho que los hombres sean más conscientes de la necesidad de desarrollar hábitos sexuales seguros y responsables, las mujeres todavía se llevan a menudo la peor parte de la elección contraceptiva. Las mujeres tienen varias opciones, desde dispositivos mecánicos temporales tales como esponjas y diafragmas hasta dispositivos químicos temporales tales como espermicidas. Las mujeres tienen también a su disposición opciones más permanentes, tales como dispositivos físicos que incluyen DIU y capuchones cervicales, así como tratamientos químicos más permanentes tales como píldoras para el control de la natalidad e implantes subcutáneos. Sin embargo, hasta la fecha, las únicas opciones disponibles para los hombres incluyen el uso de preservativos y la vasectomía. El uso del preservativo, sin embargo, no está bien considerado por muchos hombres debido a su reducida sensibilidad sexual, la interrupción en la espontaneidad sexual y la significativa posibilidad de embarazo causada por rotura o mal uso. Las vasectomías tampoco están bien consideradas. Si estuvieran disponibles métodos de control de natalidad más convenientes para el hombre, particularmente métodos a largo plazo que no requieran actividad preparativa inmediatamente antes de un acto sexual, tales métodos podrían aumentar significativamente la probabilidad de que los hombres asumieran más responsabilidad para la contracepción.

15 La administración de los esteroides sexuales masculinos (p.ej., testosterona y sus derivados) ha mostrado ser una promesa particular a este respecto, debido a las propiedades combinadas de supresión de gonadotropinas y sustitución de andrógenos de estos compuestos (Steinberger et al., "Effect of Chronic Administration of Testosterone Enanthate on Sperm Production and Plasma Testosterone, Follicle Stimulating Hormone, and Luteinizing Hormone Levels: A Preliminary Evaluation of a Possible Male Contraceptive, Fertility and Sterility 28:1320- 28 (1977)). La administración crónica de altas dosis de testosterona suprime completamente la producción de esperma (azoospermia) o la reduce a un nivel muy bajo (oligospermia). El grado de supresión espermatogénica necesario para producir infertilidad no se conoce con precisión. Sin embargo, un informe reciente de la Organización Mundial de la Salud mostró que inyecciones intramusculares semanales de enantato de testosterona dan como resultado azoospermia u oligospermia severa (es decir, menos que 3 millones de espermatozoides por ml) e infertilidad en el 98% de los hombres que reciben la terapia (World Health Organization Task Force on Methods And Regulation of Male Fertility, "Contraceptive Efficacy of Testosterone-Induced Azoospermia and Oligospermia in Normal Men," Fertility and Sterility 65:821-29 (1996)).

20 Se han desarrollado diversos ésteres de testosterona que son absorbidos más lentamente después de inyección intramuscular, y por tanto dan como resultado mayor efecto androgénico. De estos ésteres el enantato de testosterona es el más ampliamente usado. Aunque el enantato de testosterona ha sido valioso en términos de establecer la viabilidad de agentes hormonales para la contracepción masculina, tiene varios inconvenientes, que incluyen la necesidad de inyecciones semanales y la presencia de niveles pico suprafsiológicos de testosterona inmediatamente después de la inyección intramuscular (Wu, "Effects of Testosterone Enanthate in Normal Men: Experience From a Multicenter Contraceptive Efficacy Study," Fertility and Sterility 65:626-36 (1996)).

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

25 La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por baja masa ósea y deterioro del tejido óseo, con un consecuente aumento en la fragilidad ósea y la susceptibilidad a la fractura. En los EE.UU., la dolencia afecta a más de 25 millones de personas, y causa más de 1,3 millones de fracturas cada año, incluyendo 500.000 fracturas de columna, 250.000 de cadera y 240.000 de muñeca anualmente. Las fracturas de cadera son la consecuencia más seria de la osteoporosis, muriendo el 5-20% de los pacientes en un año, y quedando incapacitados más del 50% de los supervivientes. Las personas mayores tienen el mayor riesgo de osteoporosis, y por lo tanto se predice que el problema aumente significativamente con el envejecimiento de la población. Se prevé

que la incidencia mundial de las fracturas se triplicará durante los próximos 60 años, y un estudio estimó que habrá 4,5 millones de fracturas de cadera en todo el mundo en 2050.

Las mujeres tienen mayor riesgo de osteoporosis que los hombres. Las mujeres experimentan una aguda aceleración de pérdida ósea durante los cinco años posteriores a la menopausia. Otros factores que aumentan el riesgo incluyen fumar, el abuso del alcohol, un modo de vida sedentario y una baja ingesta de calcio. Sin embargo, la osteoporosis también aparece con frecuencia en los hombres. Está bien establecido que la densidad mineral del hueso de los hombres disminuye con la edad. Las cantidades disminuidas de contenido mineral y densidad del hueso se correlacionan con una resistencia ósea disminuida, y predisponen a la fractura. Los mecanismos moleculares que subyacen en los efectos pleiotrópicos de las hormonas sexuales en tejidos no reproductivos están sólo empezando a entenderse, pero está claro que las concentraciones fisiológicas de andrógenos y estrógenos juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis ósea en todo el ciclo de vida. Por consiguiente, cuando se produce una carencia de andrógenos o estrógenos hay un aumento resultante en la velocidad de remodelación ósea que inclina la balanza de la resorción y formación a favor de la resorción, que contribuye a la pérdida global de masa ósea. En los hombres, la disminución natural de las hormonas sexuales en la madurez (disminución directa en andrógenos, así como niveles más bajos de estrógenos derivados de la aromatización periférica de andrógenos) está asociada con la fragilidad de los huesos. Este efecto es observado también en hombres que han sido castrados.

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

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

El debilitamiento muscular está asociado con patologías, enfermedades, dolencias o afecciones crónicas, neurológicas, genéticas o infecciosas. Estas incluyen Distrofias Musculares tales como Distrofia Muscular de Duchenne y Distrofia Miotónica; Atrofias Musculares tales como Atrofia Muscular PosPoliomielitis (PPMA); caquexias tales como caquexia cardíaca, caquexia por SIDA, y caquexia por cáncer, malnutrición, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, insuficiencia renal terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, infección por VIH, SIDA y cardiomiopatía.

Además, otras circunstancias y afecciones están relacionadas con y pueden causar debilitamiento muscular. Estas incluyen dolor lumbar crónico, edad avanzada, lesión en el sistema nervioso central (SCN), lesión de los nervios periféricos, lesión de la médula espinal, lesión química, daño en el sistema nervioso central (SCN), daño de los nervios periféricos, daño de la médula espinal, daño químico, quemaduras, desacondicionamiento por desuso, que ocurre cuando una extremidad está inmovilizada, hospitalización a largo plazo debida a enfermedad o lesión, y alcoholismo.

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

El debilitamiento muscular, si se deja sin tratar, puede tener consecuencias funestas para la salud. Por ejemplo, los cambios que se producen durante el debilitamiento muscular pueden conducir a un estado físico debilitado que es perjudicial para la salud de un individuo, dando como resultado una susceptibilidad aumentada a la fractura ósea y mala forma física. Además, el debilitamiento muscular es un potente predictor de morbilidad y mortalidad en pacientes que sufren caquexia y SIDA.

Se necesitan urgentemente nuevas estrategias innovadoras tanto a niveles de la ciencia básica como clínicos para desarrollar compuestos que sean útiles para a) contracepción masculina; b) tratamiento de diversas afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo afecciones asociadas con la Deficiencia Androgénica en el Envejecimiento Masculino (ADAM), tales como fatiga, depresión, libido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, hiperplasia benigna de próstata, alteraciones en el estado de ánimo y la cognición y cáncer de próstata; c) tratamiento de afecciones asociadas con la Deficiencia Androgénica en Mujeres (ADIF), tales como disfunción sexual, libido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de pelo, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer ovárico; d) tratamiento y/o prevención de debilitamiento muscular crónico o sarcopenia; e) disminución de la incidencia de, detención o provocación de una regresión del cáncer de próstata. f) sustitución de andrógenos oral y/u otras áreas terapéuticas clínicas y/o de diagnóstico.

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

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

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

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

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

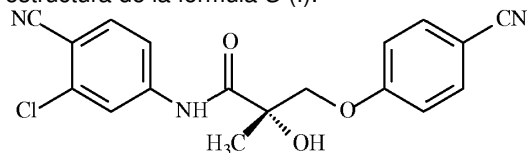
Las lesiones de la médula espinal (SCI) pueden dar por resultado la alteración de la secreción o producción del neurotransmisor central, que a su vez puede provocar una disfunción del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, llevando a disminuciones en los niveles de testosterona y otras hormonas. LME u otra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

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

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

Compendio de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la estructura de la fórmula S-(I):

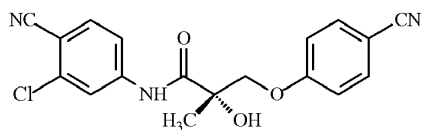


S-(I)

o su isómero óptico, para el uso en el tratamiento de un tumor sensible a progestina en un sujeto.

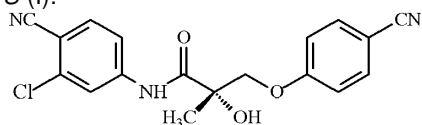
En una realización, el tumor sensible a progestina es un carcinoma de mama, un carcinoma de ovario, un carcinoma de próstata, un carcinoma de endometrio, un carcinoma de cuello de útero, un liomiosarcoma o un meningioma. En una realización, el tumor sensible a progestina es un cáncer de mama.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula S-(I):

*S*-(I)

o su isómero óptico, para uso en el tratamiento de una afección asociada a la Deficiencia Androgénica en el Envejecimiento Masculino (ADAM). En distintas realizaciones, la afección asociada con la Deficiencia Androgénica en el Envejecimiento Masculino (ADAM), es fatiga, depresión, libido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, obesidad, sarcopenia, osteopenia, hiperplasia benigna de próstata o alteraciones en el estado de ánimo y la cognición.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula *S*-(I):

*S*-(I)

o su isómero óptico, para uso en el tratamiento de una afección asociada a la deficiencia androgénica en una mujer (ADIF). En distintas realizaciones, la afección asociada a la deficiencia androgénica en una mujer (ADIF) es disfunción sexual, libido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de pelo, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer ovárico.

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

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se entenderá y apreciará de manera más completa a partir de la siguiente descripción detallada tomada conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:

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

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

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

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

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

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

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

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

Descripción detallada de la presente invención

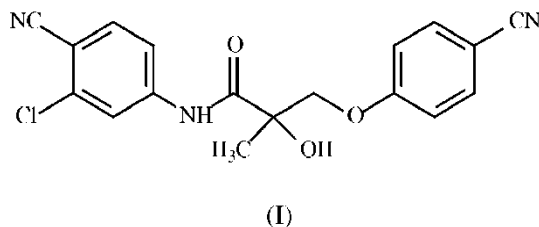
En la siguiente descripción detallada, se exponen numerosos detalles específicos con el fin de proporcionar un entendimiento completo de la invención. Sin embargo, los expertos en la técnica entenderán que la presente invención puede ser practicada sin estos detalles específicos. En otros casos, métodos,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

La presente invención proporciona usos médicos de una acilanilida sustituida caracterizada por la estructura de Fórmula S-(I). En una realización, el compuesto es un SARM. En esta memoria se describe que el compuesto es útil en el tratamiento de una diversidad de afecciones o enfermedades, incluyendo, entre otras, terapia de sustitución de testosterona oral, contracepción masculina, mantener el deseo sexual en la mujer, osteoporosis, tratar cáncer de próstata y/o visualizar el cáncer de próstata. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son ligandos no esteroideos para el AR y exhiben actividad androgénica y/o anabólica. En algunas realizaciones, los compuestos son agonistas parciales o antagonistas parciales de una forma selectiva para un tejido. En algunas realizaciones, los compuestos son agonistas totales o antagonistas totales de una forma selectiva para un tejido, que en algunas realizaciones, permite efectos androgénicos y/o anabólicos selectivos para un tejido. Estos agentes pueden ser activos solos o combinados con progestinas o estrógenos, u otros agentes, como se describe en la presente memoria. En otras realizaciones, los agentes son agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales.

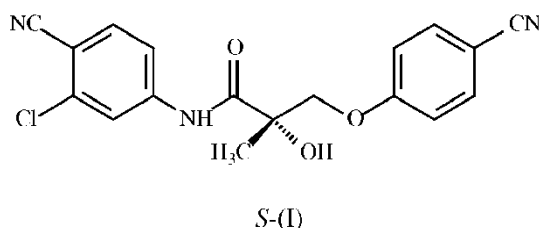
También se describe que el compuesto de Fórmula S-(I) es útil en la terapia de sustitución de andrógenos (ART), útiles en a) mejorar la composición corporal; b) aumentar la densidad mineral del hueso (BMD); c) aumentar la masa ósea; d) aumentar la resistencia ósea; e) mejorar la función ósea; f) disminuir el riesgo de fractura; g) aumentar la resistencia muscular; h) aumentar la función muscular; i) mejorar la tolerancia al ejercicio; j) potenciar la libido; k) mejorar el rendimiento sexual; l) mejorar el estado de ánimo y/o m) mejorar la cognición.

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

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

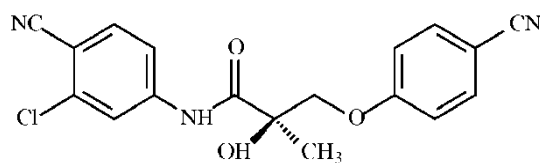


La presente invención se refiere a los usos médicos de un compuesto representado por la estructura de fórmula S-(I):



o su isómero óptico.

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



R-(I)

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la estructura de la fórmula S-(I) o su isómero óptico, para el uso en el tratamiento de un tumor sensible a progestina en un sujeto. En una realización, el tumor sensible a progestina es un carcinoma de mama, un carcinoma de ovario, un carcinoma de próstata, un carcinoma de endometrio, un carcinoma de cuello de útero, un liomiosarcoma o un meningioma. En una realización, el tumor sensible a progestina es un cáncer de mama.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula S-(I) o su isómero óptico, para uso en el tratamiento de una afección asociada a la Deficiencia Androgénica en el Envejecimiento Masculino (ADAM). La afección asociada con la Deficiencia Androgénica en el Envejecimiento Masculino (ADAM), puede ser fatiga, depresión, líbido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, obesidad, sarcopenia, osteopenia, hiperplasia benigna de próstata o alteraciones en el estado de ánimo y la cognición.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula S-(I) o su isómero óptico, para uso en el tratamiento de una afección asociada a la deficiencia androgénica en una mujer (ADIF). La afección asociada a la deficiencia androgénica en una mujer (ADIF) puede ser disfunción sexual, líbido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de pelo, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer ovárico.

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

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

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

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

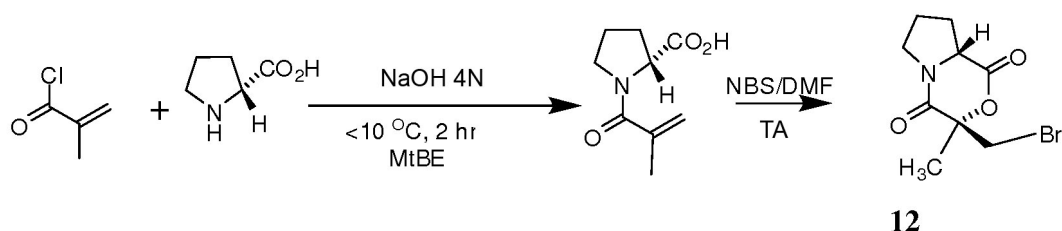
En otra realización, ejemplos de sales orgánicas de ácidos carboxílicos o fenoles comprenden arginina, aminas orgánicas que incluyen aminas orgánicas alifáticas, aminas orgánicas alicíclicas, aminas orgánicas aromáticas,

benzatina, t-butilaminas, benetaminas (N-bencilfenetilamina), dicitclohexilaminas, dimetilaminas, dietanolaminas, etanolaminas, etilenodiaminas, hidrabaminas, imidazoles, lisinas, metilaminas, meglaminas, N-metil-D-glucaminas, N,N'-dibenciletlenodiaminas, nicotinamidas, aminas orgánicas, ornitinas, piridinas, picolinas, piperazinas, procaina, tri(hidroximetil)metilaminas, trietilaminas, trietanolaminas, trimetilaminas, trometaminas o ureas.

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

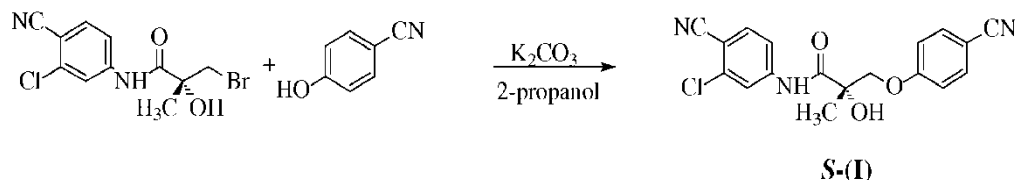
- 10 la presente invención puede utilizar, en otras realizaciones, productos farmacéuticos de los compuestos. El término "producto farmacéutico" se refiere, en otras realizaciones, a una composición adecuada para el uso farmacéutico (composición farmacéutica), por ejemplo, como se describe en la presente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

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

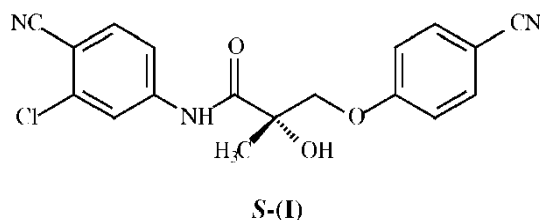


- 15 Las Figuras 1K y 1L proporcionan un proceso para la preparación de una síntesis a gran escala de compuestos de fórmulas **S-(I)**.

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

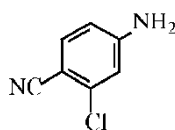


- 20 En otra realización, se describe en el presente documento un proceso para preparar un enantiómero (*S*) de un compuesto representado por la estructura de fórmula **S-(I)**:



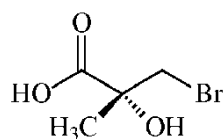
comprendiendo dicho proceso las etapas de:

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

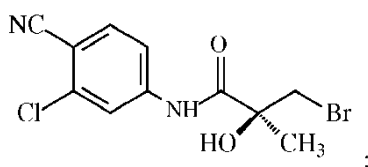


- 25

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

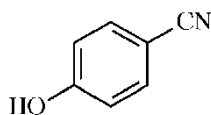
**R-18**

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

**R-19**

y

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

**20**

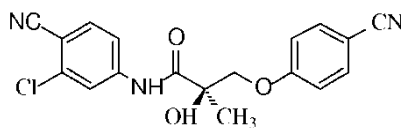
para producir un compuesto de fórmula **S-(I)**.

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

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

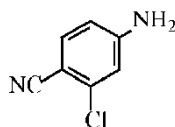
En otra realización, las condiciones de la etapa (b) del proceso representado antes en la presente memoria puede comprender carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, u otra base apropiada para esta reacción, usar 2-propanol, THF o metiletilcetona como disolvente, opcionalmente con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

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

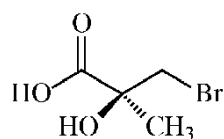
**R-(I)** ;

comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- 20 a) acoplar una amina de fórmula 17:

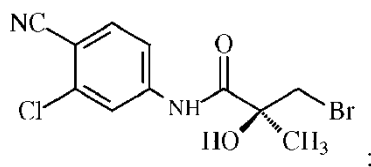
**17**

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



S-18

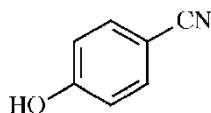
en presencia de un reaccionante de acoplamiento, para producir una amida de fórmula **S-19**



S-19

y

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



20

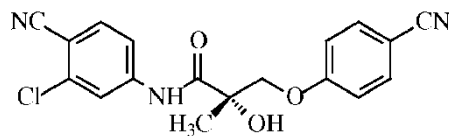
para producir un compuesto de fórmula **R-1**.

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

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

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

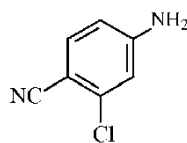
- 15 Se describe en la presente memoria un proceso para preparar un enantiómero (S) de un compuesto representado por la estructura de fórmula **S-1**



S-1

comprendiendo dicho proceso las etapas de:

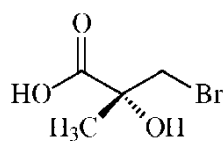
- a) acoplar una amina de fórmula **17**:



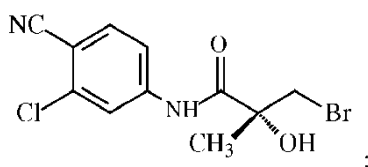
17

20

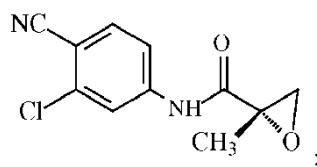
con el ácido carboxílico de fórmula **R-18**

**R-18**

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

**R-19**

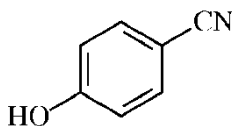
b) hacer reaccionar la amida de fórmula **R-19**, con una base para formar un oxirano **S-21**

**S-21**

5

y

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

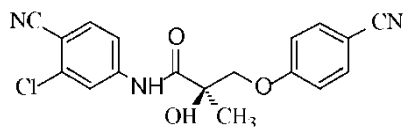
**20**

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

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

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

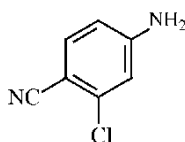
También se describe en la presente memoria un proceso para preparar un enantiómero (R) del compuesto representado por la estructura de fórmula **R-1**:

**R-1**

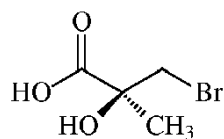
15

comprendiendo dicho proceso las etapas de:

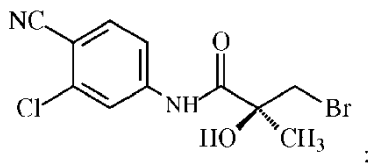
a) acoplar una amina de fórmula **17**:

**17**

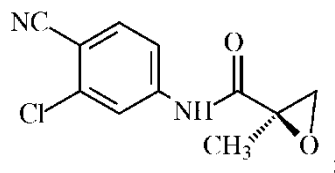
con el ácido carboxílico de fórmula **S-18**

**S-18**

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

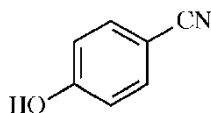
**S-19**

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

**R-21**

y

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

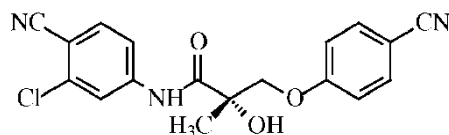
**20**

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

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

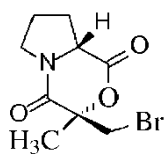
La Figura 1D representa una realización de tal proceso para la preparación del compuesto de fórmula **R-1**.

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

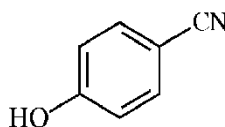
**S-1**

comprendiendo dicho proceso las etapas de:

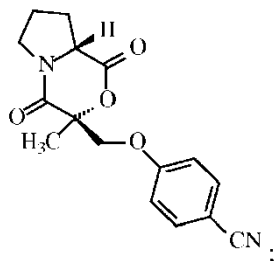
- a) hacer reaccionar un anillo de fórmula **S-22**

**S-22**

con un compuesto de fórmula **20**

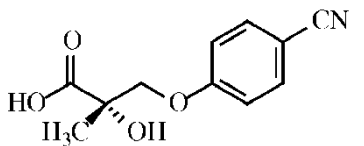
**20**

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

**R-23**

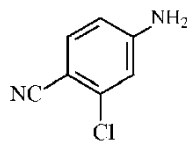
5

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

**S-24**

y

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

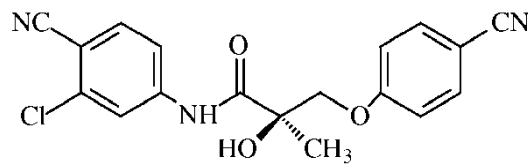
**17**

10

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

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

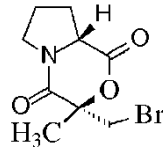
Se describe también en el presente documento un proceso para preparar un enantiómero (R) de un compuesto representado por la estructura de fórmula **R-(I)**:



R-1

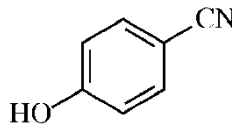
comprendiendo dicho proceso las etapas de:

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



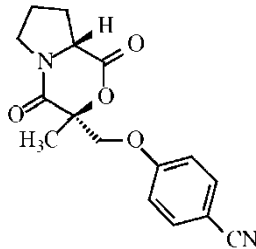
R-22

5 con un compuesto de fórmula **20**



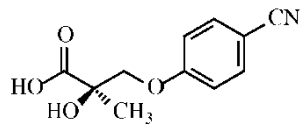
20

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



S-23

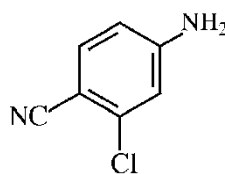
10 b) apertura del anillo del compuesto de fórmula **S-23** para producir un compuesto de fórmula **R-24**:



R-24

y

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

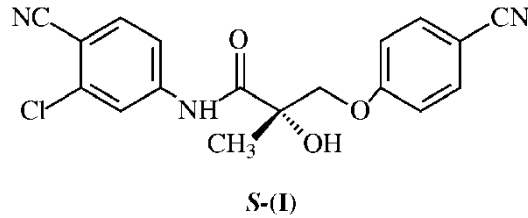


17

15 para producir el compuesto de fórmula **R-1**.

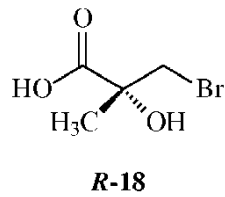
La Figura 1F representa una realización de tal proceso para la preparación del compuesto de fórmula **R-1**.

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

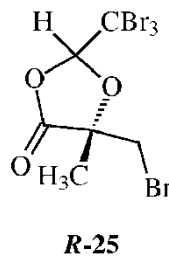


5 comprendiendo dicho proceso las etapas de:

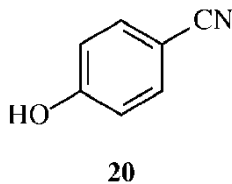
a) hacer reaccionar el ácido carboxílico de fórmula **R-18**



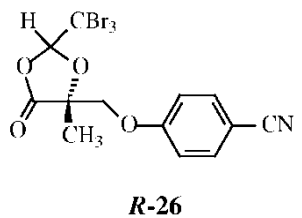
con tribromoacetaldehído para producir un compuesto de fórmula **R-25**:



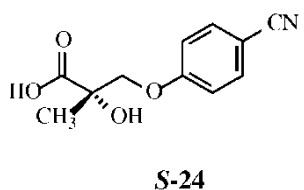
10 b) hacer reaccionar el derivado de dioxolano **R-25** con un compuesto de fórmula **20**



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



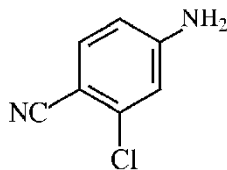
c) apertura del anillo del compuesto de fórmula **R-26** para producir un compuesto de fórmula **S-24**



15

y

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

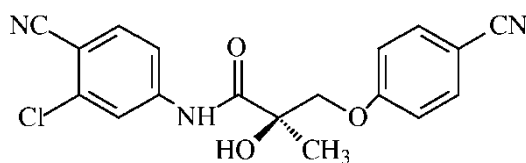


17

para producir el compuesto de fórmula **S-1**.

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

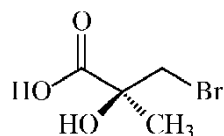
5 También se describe en la presente memoria un proceso para preparar un enantiómero (R) de un compuesto representado por la estructura de fórmula **R-1**



R-1

comprendiendo dicho proceso las etapas de:

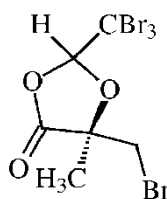
a) hacer reaccionar el ácido carboxílico de fórmula **S-18**



S-18

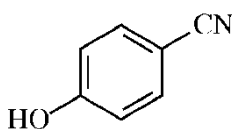
10

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



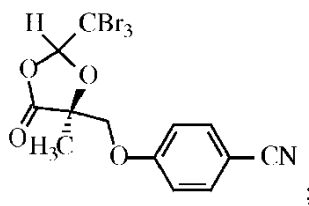
S-25

b) hacer reaccionar el derivado de dioxolano **S-25** con un compuesto de fórmula **30**:



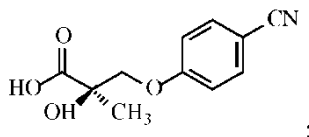
20

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



S-26

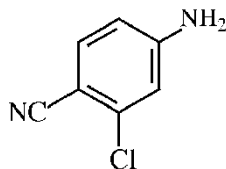
c) apertura del anillo del compuesto de fórmula **S-26** para producir un compuesto de fórmula **R-24**



R-24

y

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

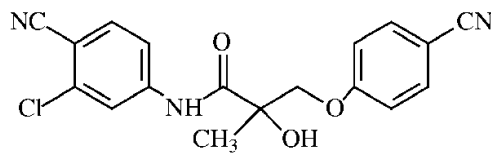


17

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

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

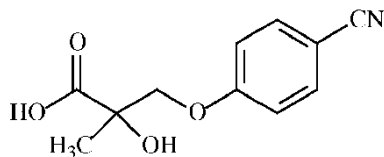
10 Se describe además adicionalmente en la presente memoria un proceso para preparar una mezcla racémica de un compuesto representado por la estructura de fórmula **(I)**



(I)

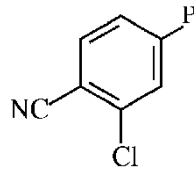
comprendiendo dicho proceso las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **24**



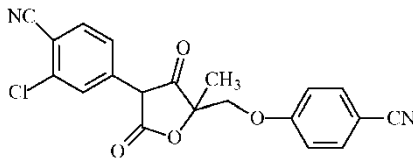
24

15 con un compuesto de fórmula **27**

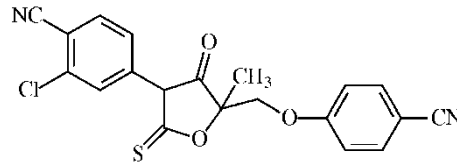


27

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



28a

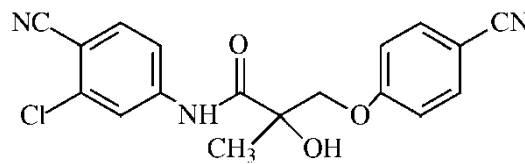


28b

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

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

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

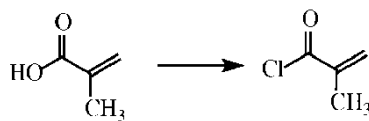


(I)

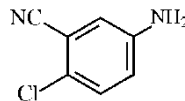
10

comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- a) clorar ácido metacrílico



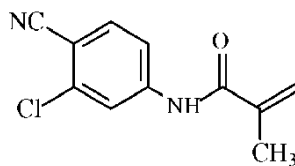
- b) acoplar una 3-ciano 4-trifluorometil anilina de fórmula **17** con cloruro de metacrililo:



17

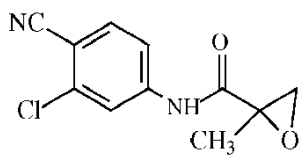
15

para producir la amida de fórmula **29**:



29

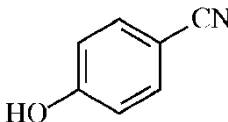
- c) oxidar una amida de fórmula **29**, para producir el oxirano de fórmula **21**



21

y

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



20

5 para producir el compuesto de fórmula (I).

En otra realización, la oxidación de una amida de fórmula **29** de la etapa (c) comprende ozono. En otra realización, el agente oxidante es un peroxiácido, por ejemplo, ácido peracético, (CH₃COOOH). En otra realización, el agente oxidante es ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA). En otra realización, el agente oxidante es Ácido Magnesio MonoPeroxifáltico (MMPP). En otra realización, el agente oxidante es peróxido de hidrógeno junto con cantidades catalíticas (1,0-0,1% mol) de sales de manganeso (2⁺).

10

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

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

15

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

20

25

30

35

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

40

En una realización, el reaccionante usado para hacer reaccionar el derivado amida, por ejemplo, el compuesto de fórmula **19** y el derivado fenol tal como por ejemplo, **20**, se lleva a cabo en presencia de una base. Puede usarse cualquier base adecuada que desprotonará el hidrógeno del resto -XH (por ejemplo, un resto fenol cuando X es O) y permite el acoplamiento. Ejemplos no limitantes de bases son carbonatos tales como carbonatos alcalinos, por ejemplo, carbonato de sodio (Na₂CO₃), carbonato de potasio (K₂CO₃) y carbonato de cesio (Cs₂CO₃); bicarbonatos tales como bicarbonatos de metales alcalinos, por ejemplo bicarbonato de sodio (NaHCO₃), bicarbonato de potasio

45

(KHCO₃), hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio (NaH), hidruro de potasio (KH) e hidruro de litio (LiH), y similares.

El grupo lábil L, de acuerdo con este aspecto, y en una realización, puede comprender cualquier grupo retirable considerado habitualmente para reacciones químicas, como será bien conocido por los expertos en la técnica.

5 Grupos lábiles adecuados son halógenos, por ejemplo F, Cl, Br y I; ésteres alquilsulfonato (-OSO₂R) donde R es un grupo alquilo, por ejemplo, metanosulfonato (mesilato), trifluorometanosulfonato, etanosulfonato, 2,2,2-trifluoroetanosulfonato, perfluoro butanosulfonato; ésteres arilsulfonato (-OSO₂Ar) donde Ar es un grupo arilo, por ejemplo, *p*-toluilsulfonato (tosilato), bencenosulfonato que puede estar no sustituido o sustituido con metilo, cloro, bromo, nitro y similares; NO₃, NO₂, o sulfato, sulfito, fosfato, fosfito, carboxilato, imino éster, N₂ o carbamato.

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

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

20 En una realización, el proceso de preparar un compuesto de la presente invención puede implicar apertura de anillo en presencia de condiciones menos ácidas, que pueden disminuir la posibilidad de obtener las mezclas de compuestos, y proporcionar mayor rendimiento y pureza de un compuesto de interés. En una realización, la apertura de anillo de un proceso como el descrito en la presente memoria, para producir un ácido carboxílico de fórmula **18**, se lleva a cabo en presencia de HBr, que, en una realización, está a una concentración de hasta un 30 %, o en otra realización, de hasta 40 %, o en otra realización, es de hasta 25 %, o en otra realización, de hasta 23 %, o en otra realización, de hasta entre 20 - 25 %. En una realización, los compuestos de la presente invención pueden producirse por síntesis a gran escala, proporcionando productos de alta pureza con altos rendimientos.

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

30 En algunas realizaciones, los compuestos que se describen en la presente memoria son útiles, bien solos o como una composición, en hombres y mujeres para el tratamiento de una diversidad de afecciones relacionadas con las hormonas, tales como hipergonadismo, sarcopenia, disfunción eréctil, falta de libido, osteoporosis y fertilidad.

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

50 **Composiciones farmacéuticas**

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

Como se usa en la presente memoria, el término "administrar" se refiere a poner a un sujeto en contacto con un compuesto de la presente invención. Como se usa en la presente memoria, la administración puede conseguirse *in*

vitro, es decir, en un tubo de ensayo, o *in vivo*, es decir, en células o tejidos de organismos vivos, por ejemplo seres humanos. En una realización, la presente invención abarca administrar los compuestos de la presente invención a un sujeto.

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

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

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

25 Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar por inyección intravenosa, intraarterial o intramuscular de un preparado líquido. Formulaciones líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y similares. En una realización, las composiciones farmacéuticas se administran de forma intravenosa, y se formulan así en una forma adecuada para la administración intravenosa. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar de forma intraarterial, y se formulan así en una forma adecuada para la administración intraarterial. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar de forma intramuscular, y se formulan así en una forma adecuada para la administración intramuscular.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En aún otra realización, la composición farmacéutica puede repartirse en un sistema de liberación controlada. Por ejemplo, el agente puede administrarse usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En una realización, puede usarse una bomba (véase Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:607 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:674 (1989)). En otra realización pueden usarse materiales poliméricos. En aún otra realización, un sistema de liberación controlada puede colocarse en la proximidad de la diana terapéutica, es decir, el cerebro, requiriéndose de este modo sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, págs. 116-138 (1984)). Otros sistemas de liberación controlada se tratan en la revisión de Langer (Science 249:1627-1633 (1990)).

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

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

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

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

25 Un componente activo puede formularse en la composición como formas salinas farmacéuticamente aceptables neutralizadas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres del polipéptido o molécula de anticuerpo), que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico y similares. También pueden derivarse sales formadas a partir de los grupos carboxilo libres a partir de bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o hierro, y bases orgánicas tales
30 como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaína y similares.

Para usar en medicina, las sales del compuesto serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos según la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto según la
35 invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

En una realización, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas un compuesto S-(I) para uso en terapia de sustitución de testosterona oral.

40 En una realización, la presente invención también proporciona una composición que comprende dos o más compuestos de la presente invención. La presente invención también se refiere a composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención solo o en combinación con una progestina o estrógeno, o en otra realización, un compuesto quimioterápico, compuesto osteogénico o miogénico, u otros agentes adecuados para las aplicaciones que se describen en la presente memoria. En una realización, las composiciones
45 de la presente invención comprenderán un vehículo, diluyente o sal adecuado.

En una realización, los usos médicos de la presente invención pueden comprender la administración de un compuesto de fórmula S-(I) de la presente invención en diversas dosis. En una realización, el compuesto de la presente invención se va a administrar a una dosificación de 0,1 - 200 mg por día. En una realización, el compuesto de la presente invención se va a administrar en una dosis de 0,1 - 10 mg, o en otra realización, 0,1 - 26 mg, o en otra
50 realización, 0,1- 60 mg, o en otra realización, 0,3 - 16 mg, o en otra realización, 0,3 - 30 mg, o en otra realización, 0,6 - 26 mg, o en otra realización, 0,6 - 60 mg, o en otra realización, 0,76 - 16 mg, o en otra realización, 0,76 - 60 mg, o en otra realización, 1 - 6 mg, o en otra realización, 1 - 20 mg, o en otra realización, 3 - 16 mg, o en otra realización, 30 - 60 mg, o en otra realización, 30 - 76 mg, o en otra realización, 100 - 2000 mg.

55 En una realización, los usos médicos de la presente invención pueden comprender la administración de un compuesto de fórmula S-(I) de la presente invención en diversas dosis. En una realización, el compuesto de la presente invención se va a administrar a una dosificación de 1 mg. En otra realización el compuesto de la presente invención se va a administrar en una dosis de 3 mg, 6 mg, 10 mg, 16 mg, 20 mg, 26 mg, 30 mg, 36 mg, 40 mg, 46 mg, 50 mg, 56 mg, 60 mg, 66 mg, 70 mg, 76 mg, 80 mg, 86 mg, 90 mg, 96 mg o 100 mg.

En una realización, la presente invención utiliza una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto como el que se describe en la presente memoria; y b) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 En algunas realizaciones, la presente invención utiliza una composición farmacéutica que comprende a) cualquiera de las realizaciones del compuesto S-(I) que se describen en la presente memoria; b) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; c) un auxiliar de flujo; y d) un lubricante.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende a) cualquiera de las realizaciones del compuesto S-(I) que se describen en la presente memoria; b) monohidrato de lactosa; c) celulosa microcristalina; d) estearato de magnesio; y e) dióxido de silicio coloidal.

10 En algunas realizaciones, composiciones que comprenden el compuesto S-(I) ofrecen la ventaja de que los compuestos son ligandos no esteroideos para el receptor de andrógenos, y exhiben actividad anabólica *in vivo*. Según este aspecto, dichos compuestos no están acompañados por serios efectos secundarios, proporcionan modos convenientes de administración y menores costes de producción y están biodisponibles oralmente, carecen de reactividad cruzada significativa con otros receptores esteroideos indeseados y pueden poseer largas semividas biológicas.

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

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

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

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

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

5 flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida, inhibidores de hidroxiesteroide deshidrogenasa, ligando de PPAR α tal como bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozilo; ligandos de PPAR γ tal como darglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, rivoglitazona, netoglitazona; ligandos de PPAR que actúan de forma dual, tal como naveglitazar, farglitazar, tesaglitazar, ragaglitazar, oxeglitazar, PN-2034, PPAR δ ; unos inhibidores de 17-cetoreductasa, inhibidores de 3 β -DH Δ 4,6-isomerasa, inhibidores de 3 β -DH Δ 4,5-isomerasa, inhibidores de 17,20 desmolasa, inhibidores de p450c17, inhibidores de p450ssc, inhibidores de 17,20-liasa o combinaciones de los mismos.

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

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

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

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

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

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

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

- En una realización, el compuesto S-(I) se va a administrar en combinación con una vacuna para el cáncer. En una realización, la vacuna del cáncer es una vacuna terapéutica, tratando así un cáncer existente. En algunas realizaciones, la vacuna del cáncer es una vacuna profiláctica, previniendo así el desarrollo del cáncer. En una realización, ambos tipos de vacunas tienen el potencial de reducir la carga de cáncer. En una realización, el tratamiento o vacunas terapéuticas se administran a pacientes de cáncer y se diseñan para fortalecer las defensas naturales del cuerpo frente a cánceres que ya se han desarrollado. En una realización, las vacunas terapéuticas pueden prevenir el crecimiento adicional de cánceres existentes, prevenir la recurrencia de cánceres tratados, o eliminar células cancerosas que no se han matado por tratamientos anteriores. En algunas realizaciones, las vacunas de prevención o profilácticas se administran a individuos sanos y se diseñan para dirigir al cáncer en individuos que presentan alto riesgo para la enfermedad. En una realización, la vacuna para el cáncer es una vacuna de antígeno/adyuvante. En una realización, la vacuna para el cáncer es una vacuna para todo el tumor celular. En una realización, la vacuna para el cáncer es una vacuna para célula dendrítica. En una realización, la vacuna para el cáncer comprende vectores virales y/o vacunas de ADN. En una realización, la vacuna para el cáncer es una vacuna de idiotipo.
- En una realización, el compuesto S-(I) se va a administrar en combinación con un agente quimioterapéutico anticanceroso. En una realización, el agente quimioterapéutico anticanceroso es un agente alquilante, tal como aunque no limitado a ciclofosfamida. En una realización, el agente quimioterapéutico anticanceroso es un antibiótico citotóxico, tal como aunque no limitado a doxorubicina. En una realización, el agente quimioterapéutico anticanceroso es un antimetabolito, tal como aunque no limitado a metotrexato. En una realización, el agente quimioterapéutico anticanceroso es un alcaloide de la vinca, tal como aunque no limitado a vindesina. En algunas realizaciones, los agentes quimioterapéuticos anticancerosos incluyen compuestos de platino tal como aunque no limitados a carboplatino, y taxanos tales como docetaxel. En una realización, el agente quimioterapéutico anticanceroso es un inhibidor de aromataasa tal como aunque no limitado a anastrozol, exemestano o letrozol.
- En una realización, el compuesto S-(I) se va a administrar en combinación con un modulador de actividad Bax tal como acetato de alisol B. En una realización, el compuesto se administra en combinación con un bloqueante de receptor de angiotensina II tal como losartano. En una realización, el compuesto se administra en combinación con selenio, cachecinas de té verde, palma enana americana, licopeno, vitamina D, soja dietética, genisteína o isoflavona.
- En una realización, el compuesto S-(I) se va a administrar en combinación con agentes antineoplásicos, tales como agentes alquilantes, antibióticos, agentes antineoplásicos hormonales y antimetabolitos. Ejemplos de agentes alquilantes útiles incluyen sulfonatos de alquilo tal como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas, tal como benzodizepa, carboquona, meturedepa y uredepa; etileniminas y metilmelaminas tales como altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilolmelamina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreuro de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, y mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, dacarbacina, mannomustina, mitobronitol, mitolactol y pipobromano. Más de dichos agentes se conocerán por aquellos que tienen capacidades en técnicas de química médica y oncología.
- En algunas realizaciones, otros agentes adecuados para la combinación con el compuesto S-(I) de la presente invención incluyen inhibidores de síntesis de proteína tales como abrina, ácido aurintricarboxílico, cloranfenicol, colicina E3, cicloheximida, toxina de difteria, edeina A, emetina, eritromicina, etionina, fluoruro, 5-fluorotriptófano, ácido fusídico, difosfonato de guanilil-metileno e imidodifosfato de guanililo, canamicina, casugamicina, quirromicina y O-metiltreonina, modicina, neomicina, norvalina, pactamicina, paromomicina, puromicina, ricina, α -sarcina, toxina de shiga, showdomicina, esparsomicina, espectinomicina, estreptomycinina, tetraciclina, tiostreptona y trimetoprima. Inhibidores de síntesis de ADN, que incluyen agentes alquilantes tales como dimetilsulfato, motomicina C, mostazas nitrogenadas y de azufre, MNNG y NMS; agentes intercalantes tales como tintes de acridina, actinomicinas, adriamicinas, antracenos, benzopireno, bromuro de etidio, interconexión de diyoduro de propidio, y agentes tales como distamicina y netropsina, pueden combinarse también con compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas. Análogos de base de ADN tales como aciclovir, adenina, β -1-D-arabinósido, ametofterina, aminopterina, 2-aminopurina, afidicolina, 8-azaguanina, azaserina, 6-azauracilo, 2'-azido-2'-desoxinucleósidos, 5-bromodesoxicidina, citosina, β -1-D-arabinósido, diazooxinorleucina, didesoxinucleósidos, 5-fluorodesoxicidina, 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo, hidroxurea y 6-mercaptopurina también pueden usarse en terapias de combinación con los compuestos de la invención. Los inhibidores de topoisomerasa, tales como coumermicina, ácido nalidixico, novobiocina y ácido oxolínico, inhibidores de división celular, que incluyen colcemida, colchicina, vinblastina y vincristina; e inhibidores de síntesis de ARN que incluyen actinomicina D, α -amanitina y otras amatoxinas fúngicas, cordicepina (3'-desoxiadenosina), diclororibofuranosilo bencimidazol, rifampicina, estreptovaricina y estreptolidigina también pueden combinarse con los compuestos de la invención para proporcionar composiciones farmacéuticas.
- En una realización, el compuesto S-(I) se va a administrar en combinación con una vacuna para el cáncer de próstata, acetato de alisol B, bloqueante de receptor de angiotensina II, u otros conocidos en la técnica. En una realización, el compuesto se administra en combinación con un agente para disminuir la hipertrofia de próstata

(benigna o maligna), tal como, por ejemplo, selenio, cachecinas de té verde, palma enana americana, licopeno, vitamina D, soja dietética, genisteina y producto alimenticio de isoflavona y otros.

5 En una realización, el compuesto S-(I) se va a administrar en combinación con un agente inmunomodulador. En una realización, el agente inmunomodulador es un agente inmunosupresor. En una realización, agentes inmunosupresores comprenden corticostereoides, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimus - FK-506, globulina anti-timocito, micofenolato mofetilo, o una combinación de los mismos. En una realización, el corticosteroide es un glucocorticoide.

10 En una realización, el agente inmunomodulador es un agente inmunoestimulante. En una realización, el agente inmunoestimulante es un inmunoestimulante específico así, proporciona especificidad antigénica durante una respuesta inmune, tal como una vacuna o cualquier antígeno. En una realización, el agente inmunoestimulante es un inmunoestimulante no específico así, que actúa independientemente de la especificidad antigénica para aumentar la respuesta inmune de otro antígeno o estimulan componentes del sistema inmune sin especificidad antigénica. En una realización, el inmunoestimulante no específico es adyuvante completo de Freund. En una realización, el inmunoestimulante no específico es adyuvante incompleto de Freund. En una realización, el inmunoestimulante no específico es un adyuvante montanide ISA. En una realización, el inmunoestimulante no específico es un adyuvante de Ribí. En una realización, el inmunoestimulante no específico es TiterMax de Hunter. En una realización, el inmunoestimulante no específico es un adyuvante de sal de aluminio. En una realización, el inmunoestimulante no específico es una proteína adsorbida en nitrocelulosa. En una realización, el inmunoestimulante no específico es un adyuvante de Gerbu.

20 En una realización, el compuesto S-(I) va a administrarse en combinación con un agente, que trata enfermedades, trastornos o procesos óseos, tales como osteoporosis, y la presente invención comprende tratar los mismos con los compuestos como se describen en la presente memoria, solos o en combinación con otros agentes.

25 En una realización, se han demostrado los marcadores de renovación ósea como una herramienta validada, efectiva, para el científico clínico para monitorizar la actividad ósea. En otra realización, niveles de hidroxiprolina urinaria, fosfatasa alcalina en suero, fosfatasa ácida resistente al tartrato, y osteocalcina, junto con la relación de calcio urinario-creatinina se usan como marcadores de renovación ósea. En otra realización se usan los niveles de osteocalcina como un marcador de formación ósea. En otra realización se usa c-telopéptido como un marcador de resorción ósea.

30 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento, prevención, supresión o inhibición de, o la reducción del riesgo de desarrollar un suceso relacionado con el esqueleto (SRE), tal como fracturas óseas, cirugía del hueso, radiación del hueso, compresión de la médula espinal, metástasis de hueso nuevo, pérdida ósea, o una combinación de los mismos en un sujeto con cáncer. La invención se refiere, entre otros al tratamiento de un SRE con el compuesto de fórmula S-(I) en un sujeto con cáncer de próstata que se somete o se ha sometido a terapia de privación de andrógeno (ADT).

35 En una realización, los sucesos relacionados con el esqueleto adecuados tratados usando las composiciones proporcionadas en la presente memoria, son fracturas, que en una realización, son fracturas patológicas, fracturas no traumáticas, fractura vertebral, fracturas no vertebrales, fracturas morfométricas o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, las fracturas pueden ser sencillas, compuestas, transversales, en tallo verde o en fragmentos. En una realización, las fracturas pueden ser de cualquier hueso del cuerpo, que en una realización, es una fractura en uno cualquiera o más de los huesos del brazo, muñeca, mano, dedo, pierna, tobillo, pie, dedo del pie, cadera, hueso del cuello o una combinación de las mismas.

40 En otra realización, las composiciones proporcionadas en la presente memoria, son efectivas en tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción del riesgo de sucesos relacionados con el esqueleto tal como fracturas patológicas, compresión de médula espinal, hipercalcemia, dolor relacionado con el hueso o su combinación.

45 En otra realización, los sucesos relacionados con el esqueleto buscados para tratarse usando las composiciones proporcionadas aquí, comprenden la necesidad de cirugía ósea y/o radicación ósea, que en algunas realizaciones, es para el tratamiento del dolor dando por resultado en una realización de daño óseo o compresión del nervio. En otra realización, los sucesos relacionados con el esqueleto buscados para tratarse usando las composiciones proporcionadas en la presente memoria, comprenden compresión de médula espinal o la necesidad de cambios en terapia antineoplásica, que incluye cambios en terapia hormonal, en un sujeto. En algunas realizaciones, los sucesos relacionados con el esqueleto buscados para tratarse usando las composiciones proporcionadas en la presente memoria, comprenden tratamiento, supresión, prevención, reducción de la incidencia de, o retraso de la progresión o gravedad de metástasis óseas, o pérdida ósea. En una realización, la pérdida ósea puede comprender osteoporosis, osteopenia o una combinación de las mismas. En una realización, los sucesos relacionados con el esqueleto pueden comprender cualquier combinación de las realizaciones enumeradas en la presente memoria.

55 En una realización, las composiciones proporcionadas en la presente memoria son efectivas en la reducción de metástasis al hueso, tal como en términos de número de focos, el tamaño de los focos o una combinación de los mismos. De acuerdo con este aspecto de la invención y en una realización, se proporciona en la presente memoria

una composición que comprende toremifeno, raloxifeno, tamoxifeno o un análogo, derivado funcional, metabolito o una combinación de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en la prevención o inhibición de metástasis del cáncer al hueso en un sujeto. En una realización, tales metabolitos pueden comprender ospemifeno, fispemifeno o su combinación. En una realización, el cáncer es cáncer de próstata.

5 Un experto en la técnica reconocería fácilmente que cambios en la terapia antineoplásica que utilizan las composiciones proporcionadas en la presente memoria pueden conducirse como una función de, o ajustarse o variarse como una función de, entre otros, la gravedad de la enfermedad subyacente, la fuente de la enfermedad subyacente, la extensión del dolor de los pacientes y fuente del dolor de los pacientes, además de la etapa de la enfermedad. Los cambios terapéuticos pueden incluir en ciertas realizaciones, cambios en la ruta de administración
10 (por ejemplo, de forma intracavidad, intraarterial, intratumoral, etc.), formas de las composiciones administradas (por ejemplo, comprimidos, elixires, suspensiones, etc.), cambios en la dosificación y similares. Cada uno de estos cambios se reconoce bien en la técnica y están abarcados por las realizaciones proporcionadas en la presente memoria.

En una realización, los sucesos relacionados con el esqueleto son un resultado de la terapia de cáncer. En una
15 realización, los sucesos relacionados con el esqueleto son un resultado de terapia de privación hormonal, mientras en otra realización, son un producto de terapia de supresión androgénica (ADT).

En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o inversión de efectos secundarios inducidos por terapia de supresión androgénica (ADT) tal como masa muscular reducida, resistencia muscular reducida, debilidad, hipogonadismo, osteoporosis, osteopenia, BMD disminuido y/o masa ósea disminuida.

20 En hombres, durante la disminución natural en hormonas sexuales en la madurez (disminución directa en andrógenos además de menores niveles de estrógenos derivados de la aromatización periférica de andrógenos) se asocia con la debilidad de huesos, este efecto es más pronunciado en hombres que se han sometido a terapia de privación de andrógenos.

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

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

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

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

- 5 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un compuesto SARM. En algunas realizaciones, SARM incluyen RU-58642, RU-56279, WS9761 A y B, RU-59063, RU-58841, bexlosterida, LG-2293, L-245976, LG-121071, LG-121091, LG-121104, LGD-2226, LGD-2941, YM-92088, YM-175735, LGD-1331, BMS-357597, BMS-391197, S-40503, BMS-482404, EM-4283, EM-4977, BMS-564929, BMS-391197, BMS-434588, BMS-487745, BMS-501949, SA-766, YM-92088, YM-580, LG-123303, LG-123129, PMCol, YM-175735, BMS-591305, BMS-591309, BMS-665139, BMS-665539, CE-590, 116BG33, 154BG31, arcarina o ACP-105.
- 10 En una realización, el agente adicional que trata el sistema endocrino es un compuesto SERM. En algunas realizaciones, SERM, incluyen tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, idoxifeno, toremifeno, ospemifeno, droloxifeno, raloxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, PPT (1,3,5-tris(4-hidroxifenil)-4-propil-1H-pirazol), DPN, lasofoxifeno, pipendoxifeno, EM-800, EM-652, nafoxidina, zindoxifeno, tesmilifeno, miproxifeno fosfato, RU 58,688, EM 139, ICI 164,384, ICI 182,780, clomifeno, MER-25, dietilstibestrol, coumestrol, genisteina, GW5638, LY353581, zuclomifeno, enclomifeno, acetato de delmadinona, DPPE, (*N,N*-dietil-2-{4-(fenilmetil)-fenoxi}etanamina), TSE-424, WAY-070, WAY-292, WAY-818, ciclocmmunol, prinaberel, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERb-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, Ban zhi
- 15 lian, CT-101, CT-102 o VG-101;
- 20 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un agonista o antagonista de la hormona de liberación de gonadotropina. En algunas realizaciones, los agonistas o antagonistas de hormona de liberación de gonadotropina incluyen leuprolida, goserelina, triptorelina, alfaprostol, histrelina, detirelix, ganirelix, antida iturelix, cetorelix, ramorelix, ganirelix, antarelix, teverelix, abarelix, ozarelix, sufugolix, prazarelix, degarelix, NBI-56418, TAK-810 o acilina.
- 25 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un agonista o antagonista de la hormona luteinizante. En algunas realizaciones, agonistas o antagonistas de la hormona luteinizante incluyen letrozol, anastrozola, atamestano, fadrozol, minamestano, exemestano, plomestano, liarozol, NKS-01, vorozol, YM-511, finrozol, 4-hidroxiandrostenediona, aminogluetimida o roglitimida. En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un agonista o antagonista de la hormona estimuladora del folículo. En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es una hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o un análogo de LHRH.
- 30 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un ligando de receptor glucocorticoide esteroideo o no esteroideo. En algunas realizaciones, ligandos de receptor de glucocorticoide esteroideos o no esteroideos incluyen ZK-216348, ZK-243149, ZK-243185, LGD-5552, mifepristona, RPR-106541, ORG-34517, GW-215864X, Sesquicilina, CP-472555, CP-394531, A-222977, AL-438, A-216054, A-276575, CP-394531, CP-409069, UGR-07;
- 35 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un ligando de receptor de progesterona esteroideo o no esteroideo. En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un antagonista del receptor de andrógeno esteroideo o no esteroideo. En algunas realizaciones, los antagonistas del receptor de andrógeno esteroideo o no esteroideo incluyen flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida o inhibidor de hidroxisteroide deshidrogenasa.
- 40 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un ligando de receptor activado del proliferador de peroxisoma. En algunas realizaciones, los ligandos del receptor activado de proliferador de peroxisoma incluyen bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, darglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, rivoglitazona, netoglitazona, naveglitazar, farglitazar, tesaglitazar, ragaglitazar, oxeglitazar o PN-2034.
- 45 En una realización, un agente que trata el sistema endocrino es una hormona de crecimiento humano. En algunas realizaciones, hormonas de crecimiento humano incluyen somatotropina o análogos.
- En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es una grelina. En algunas realizaciones, las grelinas incluyen grelina humana, CYT-009-GhrQb, L-692429, GHRP-6, SK&F-110679 o U-75799E.
- 50 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es una leptina. En algunas realizaciones, leptinas incluyen metreleptina o leptina pegilada. En una realización, un agente que trata el sistema endocrino es un agonista del receptor de leptina. En algunas realizaciones, agonistas del receptor de leptina incluyen LEP(116-130), OB3, [Δ -Leu4]-OB3, rAAV-leptina, AAV-hOB o rAAVhOB.
- 55 En una realización, el compuesto SARM se va a administrar con un inhibidor de una enzima implicada en la ruta de la biosíntesis de andrógenos. En algunas realizaciones, inhibidores de enzimas implicadas en la ruta de la biosíntesis de andrógenos incluyen inhibidor de 17-cetoreductasa, inhibidor de 3- Δ H4,6-isomerasa, inhibidor de 3- Δ H4,5-isomerasa, inhibidor de 17,20 desmolasa, inhibidor de p450c17, inhibidor de p450ssc o inhibidor de 17,20-liasa.
- En una realización, el compuesto SARM se va a administrar con un agente que trata una osteoporosis. En algunas realizaciones, la osteoporosis está inducida por el alcohol y/o el tabaco. En algunas realizaciones, los agentes que tratan la osteoporosis incluyen SERM, calcitonina, vitamina D, derivados de vitamina D, ligando de receptor de vitamina D, análogo de ligando de receptor de vitamina D, estrógeno, derivado de estrógeno, estrógeno conjugado, antiestrógeno, progestina, estrógeno sintético, progestina sintética, anticuerpo monoclonal del ligando RANK,

antagonistas del receptor de integrina, inhibidor de ATPasa vacuolar de osteoclasto, antagonista de VEGF de unión a receptores de osteoclasto, antagonista de receptor de calcio, hormona paratiroidea, análogo de hormona paratiroidea, péptido relacionado con la hormona paratiroidea, inhibidor de catepsina K, ranelato de estroncio, tibolona, HCT-1026, PSK3471, maltolato de galio, Nutropin AQ[®], prostaglandina, inhibidor de la p38 proteína cinasa, proteína morfogenética del hueso (BMP), inhibidor de antagonismo de BMP, inhibidor de HMG-CoA reductasa, vitamina K, derivado de vitamina K, ipriflavona, sales de fluoruro, suplemento de calcio dietético u osteoprotegerina.

En una realización, el agente que trata la osteoporosis es una calcitonina. En algunas realizaciones, calcitoninas incluyen de salmón, elcatonina, SUN-8577 o TJN-135.

En una realización, el agente que trata la osteoporosis es un ligando o análogo del receptor de vitamina D. En algunas realizaciones, los ligandos o análogos del receptor de vitamina D incluyen calcitriol, topitriol, ZK-150123, TEI-9647, BXL-628, Ro-26-9228, BAL-2299, Ro-65-2299 o DP-035.

En una realización, el compuesto SARM se va a administrar con un agente que trata estado hipogonadal y/u osteopénico y/o sarcopénico inducido por farmacoterapia. En algunas realizaciones, los agentes que tratan los estados hipogonadal y/u osteopénico y/o sarcopénico inducido por farmacoterapia incluyen opioides, narcóticos, opiáceos, opioides, metadona, cadian, antagonista del receptor de dopamina D2, zotepina, haloperidol, amisulprida, risperidona, agente anti-epiléptico, ácido valproico, carbamazepina, oxcarbamazepina, agente quimioterapéutico, metotrexato, ciclofosfamida, ifosfamida, adriamicina, doxorubicina, glucocorticoides, ciclosporina, L-tiroxina, SERM, fulvestrant, agente de hormona de liberación de gonadotropina, agente de privación de andrógeno, agente inductor de prolactinemia, antidepresivo serotoninérgico, inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo, inhibidor de monoamina oxidasa, antidepresivo tricíclico, agentes antihipertensores, metildopa, reserpina, clonidina, verapamilo, agente antidopaminérgico, agente anti-emético, metoclopramida, antagonista del receptor H2, cimetidina, ranitidina, estrógeno o anfetamina.

En una realización, el compuesto de la presente invención se va a administrar con un agente modulador del comportamiento. En algunas realizaciones, los agentes moduladores del comportamiento incluyen un agente ansiolítico, agente anti-psicótico, antidepresivo, beta-bloqueante, agonista beta-2, broncodilatador anticolinérgico, teofilina, aminofilina, nedocromilo sódico, cromoglicato sódico, antagonista de receptor de leucotrieno, corticosteroide, expectorante, agente mucolítico, antihistamina, pseudoefedrina, metilfenidato, anfetamina, buspirona, benzodiazepina, dextroanfetamina, antidepresivo tricíclico, inhibidor de reabsorción de serotonina, fenotiazinas, benzotropina, bupropiona, propanolol, litio, venlafaxina, haloperidol, buspirona o un inhibidor de neuraminidasa.

En una realización, el agente modulador del comportamiento es una benzodiazepina. En una realización, las benzodiazepinas comprenden alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam.

En una realización, el agente modulador del comportamiento es una fenotiazina. En una realización, las fenotiazinas comprenden flufenazina, perfenazina, tioridazina o trifluoroperazina.

En una realización, el agente modulador del comportamiento es un antidepresivo tricíclico o un inhibidor de reabsorción de serotonina. En una realización, los antidepresivos tricíclicos o inhibidores de reabsorción de serotonina comprenden fenotiazina, protriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina.

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

Actividad biológica de compuestos moduladores selectivos de andrógenos

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles, en algunas realizaciones, para terapia de sustitución de testosterona oral. En otras realizaciones, compuestos sustituidos de forma apropiada son útiles para a) contracepción masculina; b) tratamiento de diversas afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo afecciones asociadas con ADAM, tales como fatiga, depresión, líbido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil,

5 hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, anemia, obesidad, sarcopenia, osteopenia, hiperplasia benigna de próstata y alteraciones en el estado de ánimo y la cognición; c) tratamiento de afecciones asociadas con ADIF, tales como disfunción sexual, libido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de pelo, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer ovárico; d) tratamiento y/o prevención de debilitamiento muscular crónico; e) tratamiento de cáncer de próstata, imaginaria de cáncer de próstata; disminución de la incidencia de, detención o causa de una regresión del cáncer de próstata; f) tratamiento de diabetes tipo I; g) tratamiento de diabetes tipo II; h) supresión o inhibición o reducción de la incidencia de diabetes i) tratamiento de intolerancia a la glucosa; j) tratamiento de hiperinsulinemia; k) tratamiento de resistencia a la insulina l) tratamiento de nefropatía diabética; m) 10 tratamiento de neuropatía diabética; n) tratamiento de retinopatía diabética; o) tratamiento de afección de hígado graso; p) tratamiento de caquexia; q) sustitución de andrógenos oral y/u otras áreas terapéuticas y/o diagnósticas clínicas, incluyendo cualquier realización que esté incluida por el término "tratamiento" como se describe en la presente memoria.

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

20 En algunas realizaciones, el compuesto S-(I) como se describe en esta memoria y/o composiciones que comprenden el mismo son para uso en el tratamiento de enfermedades en las que se desea una mejora de la cognición, o la reducción o tratamiento de la depresión.

En una realización, las composiciones que comprenden el compuesto S-(I) de esta invención son para usar en un sujeto, que es un ser humano. En otra realización, el sujeto es un mamífero.

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

30 En algunas realizaciones, mientras las composiciones que comprenden el compuesto S-(I) que se describen en la presente memoria pueden ser útil para tratar tanto machos como hembras, los machos pueden responder más ventajosamente a la administración de ciertos compuestos, por ciertos usos, como se describe en la presente memoria.

En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden el compuesto S-(I) son para usar en el tratamiento de enfermedades y/o afecciones asociadas con problemas con la libido del sujeto, o disfunción eréctil en un sujeto. En una realización, "libido", puede referirse a deseo sexual.

35 En una realización, el término "eréctil" se refiere a la capacidad de mantenerse erecto o erguido. Un tejido eréctil es un tejido que es capaz de ser dilatado en gran medida y hecho rígido por la distensión de los numerosos vasos sanguíneos que contiene.

40 En otra realización de la presente invención, las composiciones que comprenden el compuesto S-(I) son para su uso en la terapia hormonal en un paciente (es decir, alguien que padece una afección dependiente de andrógenos) que incluye poner en contacto un receptor de andrógenos de un paciente con un compuesto y/o un agonista no esteroideo de la presente invención, en una cantidad eficaz para unir el compuesto al receptor de andrógenos y efectuar un cambio en una afección dependiente de andrógenos.

45 En una realización de la presente invención, las composiciones que comprenden el compuesto S-(I) son para su uso en la terapia de sustitución hormonal en un paciente (es decir, alguien que padece una afección dependiente de andrógenos) que incluye administrar un compuesto como se describe en la presente memoria a un sujeto, en una cantidad suficiente para efectuar un cambio en una afección dependiente de hormonas en el sujeto.

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

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

descrito en la presente memoria, solo o en combinación con otro agente terapéutico, como se apreciará por un experto en la técnica.

5 Se describen composiciones que comprenden el compuesto S-(I) para su uso en el tratamiento de un cáncer sensible a progesterona en un sujeto, o retraso de la progresión, prolongación de la remisión o retraso del inicio de cáncer sensible a progesterona en un sujeto. En algunas realizaciones, dichos cánceres son tumores dependientes de receptor de hormonas o de andrógeno (malignos o benignos) asociados con tejido reproductor en machos o hembras, tal como cáncer de la próstata, ovario, mama, útero, testículo u otros.

10 Las composiciones que comprenden el compuesto S-(I) son útiles en el tratamiento de un precursor o lesión precancerosa en un sujeto o reducción de la incidencia de precursores o lesiones precancerosas en un sujeto. Dichos precursores precáncerosos pueden ser tumores dependientes de receptor de andrógeno encontrados en tejidos sensibles a hormonas o están asociados con tejido reproductor en machos o hembras, tal como en la próstata, ovario, mama, útero, testículo u otros. En algunas realizaciones, dichos precursores precancerosos comprenden cualquier neoplasia intraepitelial local, por ejemplo, de la próstata, el cuello del útero, etc. En algunas
15 realizaciones, dichos compuestos y composiciones son útiles en tratar neoplasia o pre-neoplasia, displasia o hiperplasia en un tejido, tal como en tejido reproductor en machos o hembras.

Las composiciones que comprenden el compuesto S-(I) son para su uso en el tratamiento de hiperplasia benigna de próstata (BPH). "HBP (hiperplasia benigna de próstata)" es un agrandamiento no maligno de la glándula prostática, y es la anomalía proliferativa no maligna más común que se encuentra en cualquier órgano interno y la mayor causa de mortalidad en el hombre adulto. HBP se da en más del 75% de hombres mayores de 50 años, alcanzando el 88% de prevalencia en la década de los noventa. HBP da por resultado frecuentemente en un apretamiento gradual de la parte de la uretra que atraviesa la próstata (uretra prostática). Esto provoca que los pacientes experimenten una urgencia frecuente de orinar por el vaciado incompleto de la vejiga y urgencia de micción. La obstrucción del flujo urinario puede además llevar a la pérdida general del control sobre la micción, incluyendo dificultad para iniciar el orinado cuando se desee, además de dificultad en prevenir el flujo urinario por la incapacidad de vaciar la orina de la vejiga, un proceso conocido como incontinencia urinaria por sobreflujo, que puede llevar a la obstrucción urinaria y al fallo urinario.

30 Se describen composiciones para su uso en la reducción la gravedad, reducción de la incidencia o reducción de la patogénesis del cáncer sensible a la progesterona. En otra realización, el cáncer comprende tumores dependientes de AR de andrógeno (maligno o benigno) tal como cáncer de próstata, cáncer de mama (macho o hembra, operable o inoperable). En otra realización, los compuestos SARM son adyuvantes a ADT para el tratamiento de cáncer de próstata; cánceres de vejiga; cánceres de cerebro; tumores óseos, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer linfático, cáncer de riñón, cáncer de osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de pene, cáncer de piel, cáncer de tiroides; y/o cánceres dependientes de hormonas.

35 Las composiciones que comprenden el compuesto S-(I) son para su uso en el tratamiento de osteoporosis u osteopenia.

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

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

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

- 5 El trastorno relacionado con el hueso se trata con un compuesto como se describe en la presente memoria, o una combinación del mismo. En otra realización, pueden proporcionarse al sujeto otros compuestos estimuladores de hueso antes de, de forma concurrente con, o después de la administración de un compuesto o compuestos como los descritos en la presente memoria. En una realización, dicho compuesto estimulante del hueso puede comprender materiales naturales o sintéticos.
- 10 En una realización, el compuesto estimulante de hueso puede comprender una proteína morfogenética del hueso (BMP), un factor de crecimiento, tal como factor de crecimiento epidérmico (EGF), un factor de crecimiento de fibroblasto (FGF), un factor de crecimiento transformante (TGF), un factor de crecimiento de insulina (IGF), un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), proteínas de erizo tal como erizo sónico, indio y del desierto, una hormona tal como hormona estimulante del folículo, hormona paratiroidea, péptido relacionado con la hormona paratiroidea, activinas, inhibinas, folistatina, proteínas frizzled, frzb o frazzled, proteínas de unión a BMP tal como cordina y fetuina, una citoquina tal como IL-3, IL-7, GM-CSF, a quimiocina, tal como eotaxina, un colágeno, osteocalcina, osteonectina y otros, como se apreciará por un experto en la técnica.
- 15 En otra realización, las composiciones para usar en el tratamiento de un trastorno óseo pueden comprender un compuesto o compuestos como se describen en la presente memoria, un compuesto estimulante de hueso adicional, o compuestos, y células osteogénicas. En una realización, una célula osteogénica puede ser una célula madre o célula progenitora, que pueden inducirse a diferenciarse en un osteoblasto. En otra realización, la célula puede ser un osteoblasto. En otra realización, pueden administrarse al sujeto ácidos nucleicos que codifican compuestos estimuladores de hueso.
- 20 Las composiciones son para su uso en el tratamiento de osteoporosis. En otra realización, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden administrarse en combinación con SERM para el tratamiento de osteoporosis. En otra realización, los SERM son tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, idoxifeno, toremifeno, ospemifeno, droloxifeno, raloxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, PPT (1,3,5-tris(4-hidroxifenil)-4-propil-1H-pirazol), DPN, lasofoxifeno, pibendoxifeno, EM-800, EM-652, nafoxidina, zindoxifeno, tesmilifeno, miproxifeno fosfato, RU 58,688, EM 139, ICI 164,384, ICI 182,780, clomifeno, MER-25, dietilstibestrol, coumestrol, genisteina, GW5638, LY353581, zuclomifeno, enclomifeno, acetato de delmadinona, DPPE, (*N,N*-dietil-2-{4-(fenilmetil)-fenoxi}etanamina), TSE-424, WAY-070, WAY-292, WAY-818, ciclocommunol, prinaberel, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERb-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, Ban zhi lian, CT-101, CT-102 o VG-101;
- 25 En otra realización, las composiciones pueden administrarse en combinación con bisfosfonatos tales como alendronato, tiludroato, clodronato, pamidronato, etidronato, alendronato, zolendronato, cimadronato, neridronato, ácido minodróico, ibandronato, risedronato u homoresidronato para tratar la osteoporosis.
- 30 En otra realización, las composiciones de la presente invención pueden administrarse en combinación con calcitonina tal como de salmón, elcatonina, SUN-8577 o TJN-135 para tratar la osteoporosis.
- 35 Las composiciones para su uso en el tratamiento de osteoporosis pueden administrarse en combinación con a) vitamina D o derivado tal como ZK-156979; b) ligando de receptor de vitamina D y análogos tales como calcitriol, topitriol, ZK-150123, TEI-9647, BXL-628, Ro-26-9228, BAL-2299, Ro-65-2299 o DP-035; c) estrógeno, derivado de estrógeno o estrógenos conjugados; d) antiestrógeno, progestinas o estrógeno sintético/progestinas; e) ligando de RANK mAb tal como denosumab anteriormente AMG162 (Amgen); f) antagonistas de receptor de $\alpha\beta 3$ Integrina; g) inhibidor de ATPasa vacuolar de osteoclasto; h) antagonista de VEGF de unión a receptores de osteoclasto; i) antagonista de receptor de calcio; j) PTH (hormona paratiroide) y análogos, análogos de PTHrP (péptido relacionado con la hormona paratiroide); k) inhibidores de catepsina K (AAE581, etc.); l) ranelato de estroncio; m) tibolona; n) HCT-1026, PSK3471; o) maltolato de galio; p) nutropina AQ; q) prostaglandinas (para osteo); r) inhibidor de p38 proteína cinasa; s) proteína morfogenética ósea; t) inhibidor de antagonismo de BMP; u) inhibidor de HMG-CoA reductasa; v) vitamina K o derivado; w) ipriflavona; x) sales de fluoruro; y) suplemento de calcio dietético y z) osteoprotegerina.
- 40 Las composiciones que comprenden el compuesto S-(I) son para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos causados por, o asociados con un trastorno, alteración o desequilibrio hormonal. En una realización, el trastorno, alteración o desequilibrio hormonal comprende un exceso de una hormona. En otra realización, el trastorno, alteración o desequilibrio hormonal comprende una deficiencia de una hormona. En una realización, la hormona es una hormona esteroidea. En otra realización, la hormona es un estrógeno. En otra realización, la hormona es un andrógeno. En otra realización, la hormona es un glucocorticoide. En otra realización, la hormona es un corticosteroide. En otra realización, la hormona es hormona luteinizante (LH). En otra realización, la hormona es hormona estimuladora del folículo (FSH). En otra realización, la hormona es cualquier otra hormona conocida en la técnica. En otra realización, el trastorno, alteración o desequilibrio hormonal está asociado con menopausia. En otra realización, el trastorno, alteración o desequilibrio hormonal está asociado con andropausia, síntomas vasomotores de la andropausia, ginecomastia por andropausia, resistencia y/o función muscular reducida, resistencia y/o función del hueso reducida e ira. En otra realización, la deficiencia hormonal es un resultado de manipulación específica, como un subproducto del tratamiento de una enfermedad o trastorno en el sujeto. Por ejemplo, la deficiencia
- 45

hormonal puede ser un resultado de agotamiento androgénico en un sujeto, como una terapia para el cáncer de próstata en el sujeto.

En otra realización la invención se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento de sarcopenia o caquexia, y afecciones asociadas relacionadas con las mismas, por ejemplo, enfermedades o trastornos del hueso.

5 En otra realización, se describe una composición que comprende un compuesto S-(I) para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece sarcopenia. En otra realización, la composición se puede administrar por vía intranasal, intraarterial, o inyectando intramuscularmente a dicho sujeto dicha composición farmacéutica en forma líquida; implantando de forma subcutánea en dicho sujeto una bolita que contiene dicha composición farmacéutica; administrando por vía oral a dicho sujeto dicha composición farmacéutica en una forma líquida o sólida; o aplicando de forma tópica a la superficie de la piel de dicho sujeto dicha composición farmacéutica.

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

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

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

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

40 En una realización, "hipogonadismo" es una afección que resulta de o caracterizada por una actividad funcional de las gónadas anormalmente disminuida, con retraso del crecimiento y desarrollo sexual.

45 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con un estado osteopénico en un sujeto. En algunas realizaciones, la osteopenia es un adelgazamiento suave de la masa ósea. En algunas realizaciones, la osteopenia es un precursor de la osteoporosis. En algunas realizaciones la osteopenia se define como una densidad ósea entre una desviación estándar (DE) y 2,5 DE por debajo de la densidad ósea de un adulto joven normal.

50 En algunas realizaciones, se describe una composición para su uso en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o supresión de los síntomas asociados con un estado sarcopénico en un sujeto. En algunas realizaciones, sarcopenia es una pérdida significativa de masa muscular. En una realización, la definición de sarcopenia es tener una masa corporal magra menor de dos desviaciones típicas por debajo de la media para adultos jóvenes normales. En algunas realizaciones, la sarcopenia está causada por factores genéticos, alteración de la circulación, reducción de la proporción de la fibra capilar:fibra muscular, alteración de las neuronas

motoras, denervación, deterioro de las placas terminales motoras, reinervación selectiva de fibras de tipo I, respuestas inflamatorias que causan daño muscular, reducción del ejercicio, desnutrición, baja ingesta de proteínas en la dieta, deficiencia de vitamina D, declive relacionado con la edad de la vitamina D, estrés oxidativo, mutaciones mitocondriales musculares, cambios en los tipos específicos de fibras musculares, disminución de la proteína muscular, enfermedad incapacitante, apoplejías, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, osteoporosis, aterosclerosis, diabetes mellitus, hiperinsulinemia, insuficiencia renal o hipogonadismo.

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

En otra realización, se proporciona una composición para su uso en el tratamiento de enfermedad, trastorno o afección dependiente de hormona, comprendiendo el tratamiento administrar al sujeto un compuesto como el que se describe en la presente memoria, y opcionalmente agentes y terapias quimioterápicas (metotrexato, ciclofosfamida, ifosfamida, adriamicina, doxorubicina, glucocorticoides, ciclosporina, L-tiroxina, SERM, AI, fulvestrant, agentes GnRH, ADT, interrupción de la terapia de sustitución hormonal, irradiación craneal, irradiación periférica, etc.; agentes farmacoterapéuticos inductores de la prolactinemia (antidepresivos serotoninérgicos que actúan a través de receptores de 5HT₂, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos, antihipertensivos tales como metildopa, reserpina, clonidina y verapamilo); antieméticos antidopaminérgicos tales como metoclopramida, antagonistas del receptor H₂ tales como cimetidina y ranitidina, estrógenos, anfetaminas, antagonistas parciales del AR (quetozonazol, espironolactona, eplerenona).

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

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

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

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

En una realización, las composiciones son para su uso en el tratamiento de sujetos humanos, donde, en una realización, el sujeto es macho, o en otra realización, el sujeto es hembra.

En una realización, las composiciones para el uso de la presente invención comprenden un compuesto S-(I) como único ingrediente activo. Sin embargo, también están dentro del alcance de la presente invención los tratamientos para el tratamiento del cáncer de próstata, retraso de la progresión del cáncer de próstata, y prevención y/o tratamiento de la recurrencia del cáncer de próstata, afecciones asociadas con ADIF, que comprenden una combinación con uno o más agentes terapéuticos. Estos agentes incluyen análogos de LHRH, antiandrógenos reversibles, antiestrógenos, fármacos anti-cáncer, inhibidores de 5-alfa-reductasa, inhibidores de aromatasa, progestinas, agentes que actúan a través de otros receptores nucleares de hormonas, moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), progesterona, estrógeno, inhibidores de PDE5, apomorfina, bisfosfonato y uno o más SARM adicionales.

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

Los compuestos caracterizados por la estructura de la fórmula S-(I) exhibieron actividad agonista parcial del receptor de progesterona (PR). En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan para el tratamiento de una enfermedad o afección, que puede aliviarse o mejorarse por la administración de un agonista de PR, por administración de un compuesto representado por la estructura S-(I). En una realización el compuesto de fórmula S-(I) puede administrarse en una cantidad eficaz para tratar un tumor sensible a progestina, tal como un carcinoma de mama, un carcinoma de ovario, un carcinoma de próstata, un carcinoma de endometrio, un carcinoma de cuello de útero, un liomiosarcoma o un meningioma.

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

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan para su uso en el tratamiento o alivio de un tumor sensible a progestina. En algunas realizaciones, la expresión "tumor sensible a progestina" se refiere a un tumor que contiene receptores de progesterona y cuyo crecimiento y/o potencial metastásico es estimulado por la unión de progestina a receptores de progesterona en el tumor.

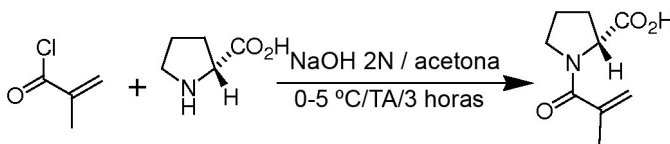
En algunas realizaciones, para aplicaciones dirigidas a su actividad agonista de PR, las composiciones que comprenden el compuesto de fórmula S-(I) pueden administrarse solas, o como cualquier realización que se ha descrito en la presente memoria. El experto apreciará fácilmente las vías de administración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

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

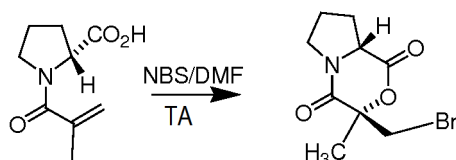
Ejemplos

50 Ejemplo 1

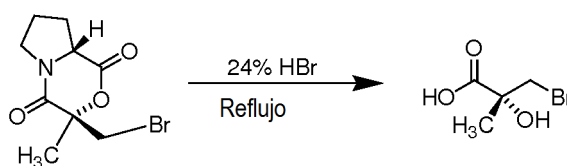
Síntesis del enantiómero (S) del Compuesto de fórmula (I) (Figuras 1A-1L)



Ácido (2R)-1-metacriloilpirrolidin-2-carboxílico. Se disolvió *D*-prolina, 14,93 g, 0,13 moles) en 71 ml de NaOH 2N y se enfrió en un baño de hielo; la disolución alcalina resultante se diluyó con acetona (71 ml). Una disolución de acetona (71 ml) de cloruro de metacriloilo (13,56 g, 0,13 moles) y disolución de NaOH 2N (71 ml) se añadieron de forma simultánea durante 40 min a la disolución acuosa de *D*-prolina en un baño de hielo. El pH de la mezcla se mantuvo a 10-11°C durante la adición del cloruro de metacriloilo. Después de agitar (3 h, temperatura ambiente), la mezcla se evaporó a vacío a una temperatura a 35-45 °C para eliminar la acetona. La disolución resultante se lavó con éter etílico y se acidificó hasta pH 2 con HCl concentrado. La mezcla ácida se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de Celite® y se evaporaron a vacío para dar el producto en bruto como un aceite incoloro. La recrystalización del aceite a partir de éter etílico y hexanos proporcionó 16,2 (68%) del compuesto deseado como cristales incoloros: pf 102-103 °C (bib. [214] pf 102,5-103,5 °C); el espectro RMN de este compuesto demostró la existencia de dos rotámeros del compuesto del título. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,28 (s) y 5,15 (s) para el primer rotámero, 5,15 (s) y 5,03 (s) para el segundo rotámero (totalmente 2H para ambos rotámeros, vinilo CH₂), 4,48-4,44 para el primer rotámero, 4,24-4,20 (m) para el segundo rotámero (totalmente 1H para ambos rotámeros, CH en el centro quiral), 3,57-3,38 (m, 2H, CH₂), 2,27-2,12 (1H, CH), 1,97-1,72 (m, 6H, CH₂, CH, Me); RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ para el rotámero principal 173,3, 169,1, 140,9, 116,4, 58,3, 48,7, 28,9, 24,7, 19,5; para el rotámero minoritario 174,0, 170,0, 141,6, 115,2, 60,3, 45,9, 31,0, 22,3, 19,7; IR (KBr) 3437 (OH), 1737 (C=O), 1647 (CO, COOH), 1584, 1508, 1459, 1369, 1348, 1178 cm⁻¹; [α]_D²⁶+80,8° (c=1, MeOH); Anál. Calc. para C₉H₁₃NO₃: C 59,00, H 7,15, N 7,65. Encontrado: C 59,13, H 7,19, N 7,61.



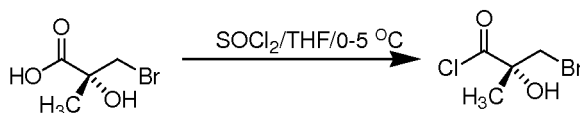
(3R,8aR)-3-Bromometil-3-metil-tetrahidro-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina-1,4-diona. Una solución de NBS (23,5 g, 0,132 moles) en 100 ml de DMF se añadió en gotas a una solución agitada de la (metilacrililoil)-pirrolidina (16,1 g, 88 mmoles) en 70 ml de DMF en argón a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó 3 días. El disolvente se eliminó a vacío, y se precipitó un sólido amarillo. El sólido se suspendió en agua, se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se filtró y se secó para dar 18,6 g (81%) (menor peso cuando se seca ~ 34%) del compuesto del título como un sólido amarillo: p.f. 152-154 °C; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,69 (dd, *J* = 9,6 Hz, *J* = 6,7 Hz, 1H, CH en el centro quiral), 4,02 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, CHH_a), 3,86 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, CHH_b), 3,53-3,24 (m, 4H, CH₂), 2,30-2,20 (m, 1H, CH), 2,04-1,72 (m, 3H, CH₂ y CH), 1,56 (s, 2H, Me); RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 167,3, 163,1, 83,9, 57,2, 45,4, 37,8, 29,0, 22,9, 21,6; IR (KBr) 3474, 1745 (C=O), 1687 (C=O), 1448, 1377, 1360, 1308, 1227, 1159, 1062 cm⁻¹; [α]_D²⁶+124,5° (c = 1,3, cloroformo); Anál. Calc. para C₉H₁₂BrNO₃: C 41,24, H 4,61, N 5,34. Encontrado: C 41,46, H 4,64, N 5,32.



ácido (*R*)-3-bromo-2-

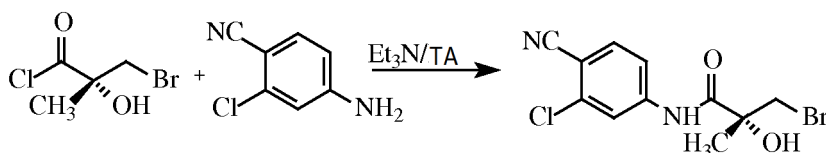
hidroxi-2-metilpropanoico

Ácido (2R)-3-bromo-2-hidroxi-2-metilpropanoico. Una mezcla de bromolactona (18,5 g, 71 mmoles) en 300 ml de HBr al 24% se calentó a reflujo durante 1 h. La disolución resultante se diluyó con salmuera (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 4). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (100 ml x 4). La disolución acuosa se acidificó con HCl concentrado a pH =1, que, a su vez, se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 4). La disolución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de Celite®, y se evaporó al vacío hasta sequedad. La recrystalización a partir de tolueno proporcionó 10,2 g (86%) del compuesto deseado como cristales incoloros: pf 107-109 °C (bib. [214] pf 109-113 °C para el isómero S); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,63 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H, CHH_a), 3,52 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H, CHH_b), 1,35 (s, 3H, Me); IR (KBr) 3434 (OH), 3300-2500 (COOH), 1730 (C=O), 1449, 1421, 1380, 1292, 1193, 1085 cm⁻¹; [α]_D²⁶+10,5° (c = 2,6, MeOH); Anál. Calc. para C₄H₇BrO₃: C 26,25, H 3,86. Encontrado: C 26,28, H 3,75.



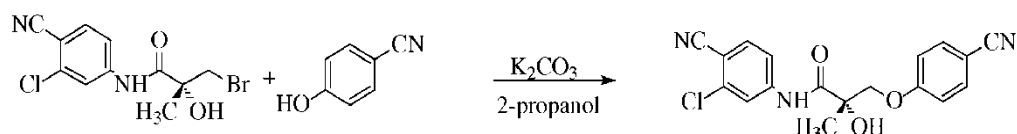
ácido (*R*)-3-bromo-2-
hidroxi-2-metilpropanoico

***R*-18**



5 **Síntesis de (*2R*)-3-bromo-*N*-(3-cloro-4-cianofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida.** Se añadió cloruro de tionilo (7,8 g, 65,5 mmol) gota a gota a una solución enfriada (menos de 4 °C) de ácido (*R*)-3-bromo-2-hidroxi-2-metilpropanoico (9,0 g, 49,2 mol) en 50 ml de THF bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 3 h bajo las mismas condiciones. A esto se añadió Et₃N (6,6 g, 65,5 moles) y se agitó durante 20 min bajo las mismas condiciones. Después de 20 min, se añadieron 4-amino-2-clorobenzonitrilo (5,0 g, 32,8 mmol) y 100 ml de THF y la mezcla se dejó agitar a continuación durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida dando un sólido que se trató con 100 ml de H₂O, se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (2 X 100 ml) y salmuera (300 ml), sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida dando un sólido que se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/hexano (50:50) dando 7,7 g (49,4%) del compuesto diana como un sólido color pardo.

RMN de ¹H (CDCl₃/TMS) δ 1,7 (s, 3H, CH₃), 3,0 (s, 1H, OH), 3,7 (d, 1H, CH), 4,0 (d, 1H, CH), 7,5 (d, 1H, ArH), 7,7 (d, 1H, ArH), 8,0 (s, 1H, ArH), 8,8 (s, 1H, NH). EM:342,1 (M+23). P.f. 129 °C.



20 **Síntesis de (*S*)-*N*-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida.** Una mezcla de bromoamida (2,0 g, 6,3 mmol), K₂CO₃ anhidro (2,6 g, 18,9 mmol) en 50 ml de acetona se calentó hasta reflujo durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida dando un sólido. El sólido resultante se trató con 4-cianofenol (1,1 g, 9,5 mmol) y K₂CO₃ anhidro (1,7 g, 12,6 mmol) en 50 ml de 2-propanol, se calentó hasta reflujo durante 3 horas y luego se concentró y luego se concentró a presión reducida dando un sólido. El residuo se trató con 100 ml de H₂O y después se extrajo con EtOAc (2 X 100 ml). Los extractos combinados de EtOAc se lavaron con NaOH al 10% (4 x 100 ml) y salmuera, sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para dar un aceite que se purificó por cromatografía de columna usando EtOAc/hexano (50:50) dando un sólido. El sólido se recrystalizó en CH₂Cl₂/hexano dando 1,4 g (61,6 %) de (*S*)-*N*-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida como un sólido incoloro.

30 RMN de ¹H (CDCl₃/TMS) δ 1,61 (s, 3H, CH₃), 3,25 (s, 1H, OH), 4,06 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H, CH), 4,50 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H, CH), 6,97 - 6,99 (m, 2H, ArH), 7,53-7,59 (m, 4H, ArH), 7,97 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H, ArH), 8,96 (s, 1H, NH). Masa calculada: 355,1, [M+Na]⁺ 378,0. P.f: 103-105 °C.

Ejemplo 2

Inhibición de Enzimas Citocromo P450

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

40 Los ensayos de rastreo de la inhibición de CYP se llevaron a cabo para *S*-(I), *S*-(II) y *S*-(III). Con el fin de valorar si *S*-(I) exhibía algún efecto inhibitorio sobre la actividad de CYP, se evaluaron *in vitro* las cinco isoenzimas principales de la familia CYP. Para determinar los valores de Cl₅₀ de *S*-(I) frente a CYP3A4, 2D6, 2C19, 2C9 y 1A2 se usaron enzimas CYP humanas recombinantes y sustratos basados en fluorescencia.

Materiales y Métodos:

Ensayo de enzima recombinante (basado en fluorescencia)

Los procedimientos de rastreo de la inhibición de CYP se llevaron a cabo esencialmente según las instrucciones del fabricante (Gentest, BD Biosciences, Waltham, MA). Brevemente, se midió la inhibición de enzima CYP usando

5 enzimas CYP3A4, 2D6, 2C19, 2C9, y 1A2 expresadas en ADNc humano. Para cada isoenzima se utilizaron análogos de la cumarina sustrato modelo. 7-Benciloxi-trifluorometilcumarina (BFC) para 3A4; 3-[2-(*N,N*-dietil-*N*-metilamino)etil]-7-metoxi-4-metilcumarina (AMMC) para 2D6; 3-ciano-7-etoxicumarina (CEC) para 2C19 y 1A2; y 7-metoxi-4-trifluoro-metilcumarina (MFC) para 2C9. Estos sustratos se utilizaron a una única concentración (bien 50 μM o 75 μM) en o cerca de la K_m aparente para cada sustrato. Los inhibidores control positivos usados para los ensayos de inhibición se muestran en la Tabla 1.

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

Tabla 1. Perfil de Inhibidores Control Positivos.

Compuesto	Inhibición de CYP, CI_{50} (μM)				
	3A4	2D6	2C19	2C9	1A2
Ketoconazol	0,006				
Quinidina		0,012			
Tranilcipromina			3,4		
Sulfafenazol				0,33	
Furafilina					2,5

Métodos analíticos

15 La intensidad de fluorescencia se midió usando un contador Modelo Wallac 1420 Victor³ Multi-label Counter (Perkin-Elmer, Wellesley, MA), con un filtro de longitud de onda de excitación de 405 nm, y un filtro de emisión de 460 nm (535 nm para los sustratos 3A4 y 2C9). En todos los ensayos se usaron placas negras de 96 pocillos de fondo óptico marca Nunc (n°. 265301) y para todas las muestras se realizó una lectura superior de 1,0 segundos por pocillo.

Análisis de datos

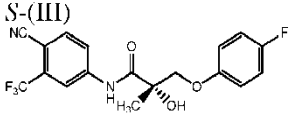
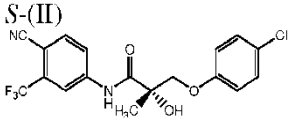
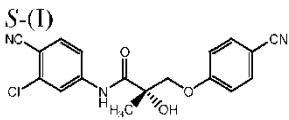
20 Se determinaron valores promedio por duplicado (menos el fondo) en *Excel*, y se calcularon los valores de CI_{50} en *GraphPad Prism*, v 4.03. Para la determinación de la CI_{50} , los datos se ajustaron usando la ecuación de regresión no lineal "dosis de respuesta sigmoideal, pendiente variable"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

Resultados:

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

30

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

Compuesto	Inhibición de CYP, CI_{50} (μ M)				
	3A4	2D6	2C19	2C9	1A2
 S-(III)	>20	>20	0,1	1,3	>20
 S-(II)	>20	>20	0,1	3,8	>20
 S-(I)	>20	>20	>20	5,1	>20
Ketoconazol	0,03				
Quinidina		0,013			
Tranilcipromina			11,2		
Sulfafenazol				0,36	
Furafilina					2,02

Conclusiones:

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

EJEMPLO 3**Afinidad de Unión al Receptor de Andrógenos de SARM:****Materiales y Métodos:**

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

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

La unión específica de [³H]MIB a cada concentración de SARM se determinó restando la unión no específica de [³H]MIB (determinada incubando con MIB no marcado 10⁻⁶ M), y se expresó como un porcentaje de la unión específica en ausencia de cada SARM. La concentración de SARM requerida para reducir la unión de [³H]MIB en un 60%, valor de IC₆₀, se determinó ajustando por ordenador los datos con SigmaPlot[®] y regresión no lineal con la curva logística de cuatro parámetros curva patrón. La constante de unión en equilibrio (*K_i*) de cada compuesto se determinó entonces con la siguiente ecuación:

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

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

10 Resultados:

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

Ejemplo 4

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

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

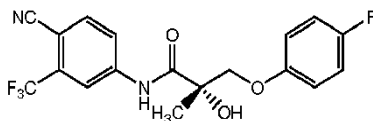
Materiales y Métodos:

Transfección Transitoria

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

Resultados:

Resultados de S-(III):



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

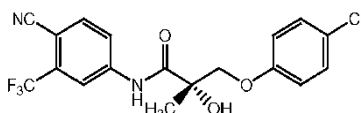
De igual forma, se probó la capacidad de S-(III) para inhibir los efectos de un agonista conocido para cada uno de los receptores antes citados.

- 45 La Figura 3 resume los efectos antagonistas de S-(III) sobre la transactivación mediada por ER- β , ER- α , GR, PR y MR. Las células HEK-293 transfectadas con el receptor indicado y la construcción indicadora correspondiente se trataron con una muestra valorada de S-(III) y luego con estradiol 1 nM para la transactivación mediada por ER- β y ER- α , aldosterona 1 nM para transactivación mediada por MR, dexametasona 1 nM para transactivación mediada por GR o progesterona 1 nM para transactivación mediada por PR. Estradiol aumentó la transactivación mediada por ER- β y ER- α en 3 y 5 veces, respectivamente. La incubación de células junto con una muestra valorada de S-(III) falló en alterar la actividad de ER- β o ER- α inducida por estradiol. De igual modo, la transactivación mediada por

inducida por dexametasona y la transactivación mediada por MR inducida por aldosterona no estuvo inhibida por S-(III) en ninguna de las concentraciones probadas.

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

Resultados de S-(II):



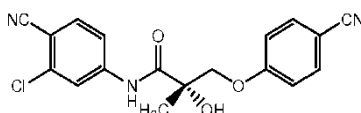
10 Los efectos agonistas de S-(II) sobre ER- β , ER- α , GR, PR y MR se probaron y compararon con las actividades de los ligandos conocidos. De forma similar a S-(III), como se muestra en la Figura 4, S-(II) falló en activar ER- β o ER- α incluso a la concentración probada más alta (1 μM) mientras que estradiol 1 nM indujo transactivación mediada por ER α y ER β en 3 y 5 veces, respectivamente. La Figura 4 también muestra la incapacidad de S-(II) para activar la transactivación mediada por PR, GR o MR. S-(II) en todas las concentraciones probadas no indujo transactivación mediada por PR, GR o MR, mientras que los ligandos conocidos (dexametasona, progesterona y aldosterona) indujeron las actividades de GR, PR o MR en 70, 23 y 60 veces, respectivamente, a una concentración de 1 nM.

Se evaluó también la capacidad de S-(II) para inhibir los efectos de un agonista conocido para cada uno de los receptores antes citados.

15 La Figura 5 resume los efectos antagonistas de S-(II) sobre la transactivación mediada por ER- β , ER- α , GR, PR y MR. Se trataron células HEK-293 transfectadas con el receptor indicado con la concentración indicada de S-(II), y el agonista conocido para el receptor apropiado, como antes. Estradiol aumentó la transactivación mediada por ER- β y ER- α en 3 y 5 veces, respectivamente. La incubación de células junto con una muestra valorada de S-(II) falló en alterar la actividad de ER- β o ER- α inducida por estradiol. De igual modo, la transactivación mediada por dexametasona y la transactivación mediada por MR inducida por aldosterona no estuvo inhibida por S-(II) en ninguna de las concentraciones probadas. Como en el caso de S-(III), S-(II) falló en antagonizar ER, GR o MR, bajo estas condiciones, a las concentraciones probadas.

25 S-(II), similar a S-(III) inhibió significativamente la actividad de PR a las concentraciones más altas (es decir, 1 y 10 μM) probadas, sin embargo, también presentó actividad antagonista aproximadamente 10.000 veces más débil en comparación con RU486. GTX-830 [debería ser GTX-832?, es decir S-(II)] comparado con RU486.

Resultados de S-(I):



30 Los efectos agonistas de S-(I) sobre ER- β , ER- α , GR, PR y MR se probaron y se compararon también con las actividades de los ligandos conocidos, (Figura 6). S-(I) falló en activar ER- β o ER- α incluso a la concentración probada más alta (1 μM) mientras que estradiol 1 nM indujo transactivación mediada por ER α y ER β en 3 y 5 veces, respectivamente. S-(I) falló en activar la transactivación mediada por PR, GR o MR. S-(I) en todas las concentraciones probadas no indujo transactivación mediada por GR o MR, mientras que los ligandos conocidos (dexametasona y aldosterona) indujeron las actividades de GR o MR en 70 y 60 veces, respectivamente, a una concentración de 1 nM. Sin embargo, S-(I) aumentó la transactivación de PR a 1 μM y 10 μM en 3 y 8 veces, respectivamente. Progesterona activó PR en 23 veces a una concentración 1 nM, indicando que S-(I) es más de 10.000 veces más débil que el agonista endógeno para PR.

40 Se probó también la capacidad de S-(I) para inhibir los efectos de un agonista conocido para cada uno de los receptores antes citados, como en S-(II) y S-(III).

La coincubación de células HEK 293 con las concentraciones indicadas de S-(I) falló en alterar la actividad de ER- β o ER- α inducida por estradiol, transactivación mediada por GR inducida por dexametasona o transactivación mediada por MR inducida por aldosterona.

45 A diferencia de S-(II) y S-(III), aunque S-(I) inhibió de forma parcial significativamente la actividad de PR en concentraciones 0,1 μM y 10 μM , este inhibió la transactivación mediada por PR totalmente a 1 μM . En comparación con RU486, S-(I) fue aproximadamente 1000 veces más débil como antagonista de PR que RU486.

Se encontró que S-(II) y S-(III) eran específicos para el AR, fallando en estimular o inhibir la transactivación mediada por receptor de ER α , ER β , GR o MR. S-(II) y S-(III), y al ser antagonistas extremadamente débiles para PR, que requieren concentraciones de aproximadamente 10.000 veces mayores que RU486 para inhibir la transactivación transcripcional mediada por PR.

- 5 S-(I) es igualmente específico para el AR y no estimula o inhibe la transactivación mediada por receptor de ER α , ER β , GR o MR. Inesperadamente, S-(I) exhibió actividad agonista parcial PR.

Ejemplo 5

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

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

Materiales y Métodos:

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

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

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

35 Resultados:

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

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

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

5 El propionato de testosterona (TP) y S-3-(4-acetilaminofenoxi)-2-hidroxi-2-metil-N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil) propionamida (S-4), estimularon de forma máxima el peso del músculo elevador del ano hasta 104% y 101%, respectivamente. Estos datos muestran que el compuesto de fórmula S-(I) exhibió una eficacia y potencia significativamente mayores que TP o S-4. En conjunto, estos datos muestran que el compuesto de fórmula S-(I) puede estimular el crecimiento muscular en presencia o ausencia de testosterona mientras que ejerce efectos antiproliferativos sobre la próstata. Estos datos muestran que el compuesto de fórmula S-(I) restaura la masa muscular perdida en pacientes con sarcopenia o caquexia. Adicionalmente, los efectos antiproliferativos del compuesto de fórmula S-(I) sobre la próstata pueden permitir a algunas poblaciones de pacientes en los que los andrógenos actualmente están contraindicados, acceder a agentes anabólicos.

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

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

Ejemplo 6

Estabilidad metabólica del Compuesto S-I:

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

Materiales y Métodos:

Estabilidad Metabólica Medida en Microsomas de Hígado Humano:

35 Los compuestos de fórmula S-(I) en este estudio se incubaron a una concentración final de 0,6 μM . Las reacciones de microsomas se realizaron bajo condiciones de Fase I o "Fase I y II", cuando se indique. Se diluyeron inicialmente soluciones madre de compuesto (ACN 10 mM) hasta una concentración de 60 μM (en ACN al 60%/H₂O) dando lugar a una "solución madre de trabajo" de 100X. Los microsomas de hígado humano se usaron a una concentración final de 0,6 mg/ml. Se usaron pocillos por duplicado para cada punto temporal (0, 6, 10, 30 y 60 minutos). Las reacciones se llevaron a cabo a 37 °C en un baño de agua agitada, y la concentración final de disolvente se mantuvo constante a 0,6%. El volumen final para cada reacción fue 600 μl , que comprendían 368 μl de tampón KPO₄ 100 mM, (pH 7,4); 12,6 μl de HLM (de una solución madre 20 mg/ml); 6 μl de compuesto farmacológico de "solución de trabajo" 100X, y 126 μl de solución de "mezcla maestra" de NRS. En cada punto temporal, se extrajeron 100 μl de reacción y se añadieron a un pocillo de muestra que contenía 100 μl de ACN al 100% enfriado en hielo (más patrones internos), para detener la reacción. La "mezcla maestra" de NRS es una solución de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, NADP⁺, MgCl₂ y glucosa 6-fosfato, preparada según las instrucciones del fabricante (BD Biosciences, Waltham, MA). Cada 6,0 ml de solución madre de la solución de "mezcla maestra" de NRS contienen 3,8 ml de H₂O, 1,0 ml de solución "A" (nº. Cat. 461220), y 0,2 ml de solución "B" (nº. Cat. 461200). Los microsomas de hígado humano (nº. de lote 0610279, Xenotech Corp.) representaron un acúmulo de 60 donantes.

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

Permeabilidad a través de las Monocapas Epiteliales Intestinales Humanas:

55 La permeabilidad se midió en las direcciones Apical (pH 6,6) a Basolateral (pH 7,4) y Basolateral (pH 7,4) a Apical (pH 6,6) a través de monocapas epiteliales Caco-2 polarizadas. Se probaron soluciones madre de compuesto

(acetonitrilo 10 mM) en el estudio a una concentración final de 10 µM. La concentración de fármaco en el pocillo receptor se midió por CL/EM/EM usando una curva patrón. Se calculó la permeabilidad aparente (Papp) para cada compuesto, y los valores (A-B) se clasificaron como: Malo (Papp: < 1), Bajo (Papp 1-2), Medio (Papp 2-10) o Alto (Papp >10).

5
$$Papp (x 10^{-6} \text{ cm/sec}) = \text{Amount transported} / (\text{Area} * \text{Initial concentration} * \text{Time})$$

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

V = volumen de la cámara receptora (ml, o cm³)

A = área del inserto de membrana (cm²)

C_i = concentración inicial de fármaco (µM)

10 C_f = concentración final de fármaco (µM)

T = tiempo del ensayo (segundos)

Métodos analíticos:

15 Todas las muestras se analizaron en un sistema MDS/Sciex API4000 Q Trap con ionización por electropulverización (IEP) en el modo SIM positivo o negativo, dependiendo de los compuestos. Las fases móviles fueron isocráticas a 30% de A (ácido fórmico al 0,1 % en agua) y 70% de B (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) con un caudal de 0,4 ml/min. Se usó una columna Fenomenex Luna fenil-Hexyl (60 x 2,0 mm DI, 6µ). El volumen de inyección fue 10 µl. El tiempo de ejecución total por muestra fue de 1,6 a 3,0 minutos. Se usaron tamoxifeno y diclofenaco como patrones internos para el modo positivo y negativo, respectivamente. Se determinó el porcentaje de compuesto farmacológico principal que queda después de cada punto temporal con respecto a la concentración inicial medida al comenzar la reacción (T₀ min).

Análisis de datos:

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

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

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

Resultados:

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

Compuesto que tiene la fórmula	Semivida (minutos)	CL _{int} (µl/min/mg)	Semivida (minutos)	CL _{int} (µl/min/mg)
	Fase I solo	Fase I solo	Fase I + II	Fase I + II
I	Estable	<1	348,9	2,0

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

Ejemplo 7

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

Con el fin de determinar la farmacocinética del isómero S del compuesto de fórmula (I), el compuesto se administró a perros Beagle peroralmente, y se determinaron los niveles en plasma circulantes, semivida de eliminación terminal

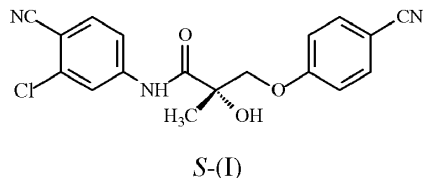
($t_{1/2}$), aclaramiento corporal total (CL), distribución de volumen terminal (V_z) y biodisponibilidad absoluta (F%) (Tabla 4). El Compuesto S-(I) se metabolizó de forma rápida y completa.

Tabla 4: **Farmacocinética en Perros**

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

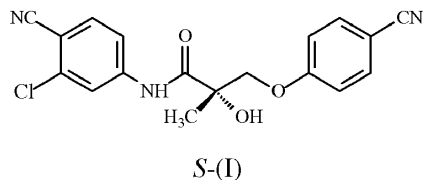
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula S-(I):



5 su isómero óptico, para el uso en el tratamiento de un tumor sensible a progestina en un sujeto.

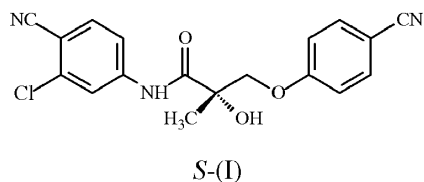
2. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 1, en la que dicho tumor sensible a progestina es un carcinoma de mama, un carcinoma de ovario, un carcinoma de próstata, un carcinoma de endometrio, un carcinoma de cuello de útero, un liomiosarcoma o un meningioma
3. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 2, en la que dicho tumor sensible a progestina es un cáncer de mama
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula S-(I):



su isómero óptico, para uso en el tratamiento de una afección asociada a la deficiencia androgénica en el envejecimiento masculino (ADAM).

5. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 4, en la que dicha afección asociada con la deficiencia androgénica en el envejecimiento masculino (ADAM), es fatiga, depresión, libido disminuida, disfunción sexual, disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, obesidad, sarcopenia, osteopenia, hiperplasia benigna de próstata o alteraciones en el estado de ánimo y la cognición.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula S-(I):



su isómero óptico, para uso en el tratamiento de una afección asociada a la deficiencia androgénica en una mujer (ADIF).

7. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 6, en la que dicha afección asociada a la deficiencia androgénica en una mujer (ADIF) es disfunción sexual, libido sexual disminuida, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones en la cognición y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de pelo, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer uterino y cáncer ovárico

Figura 1A

I. Proceso de síntesis para (S)-I:

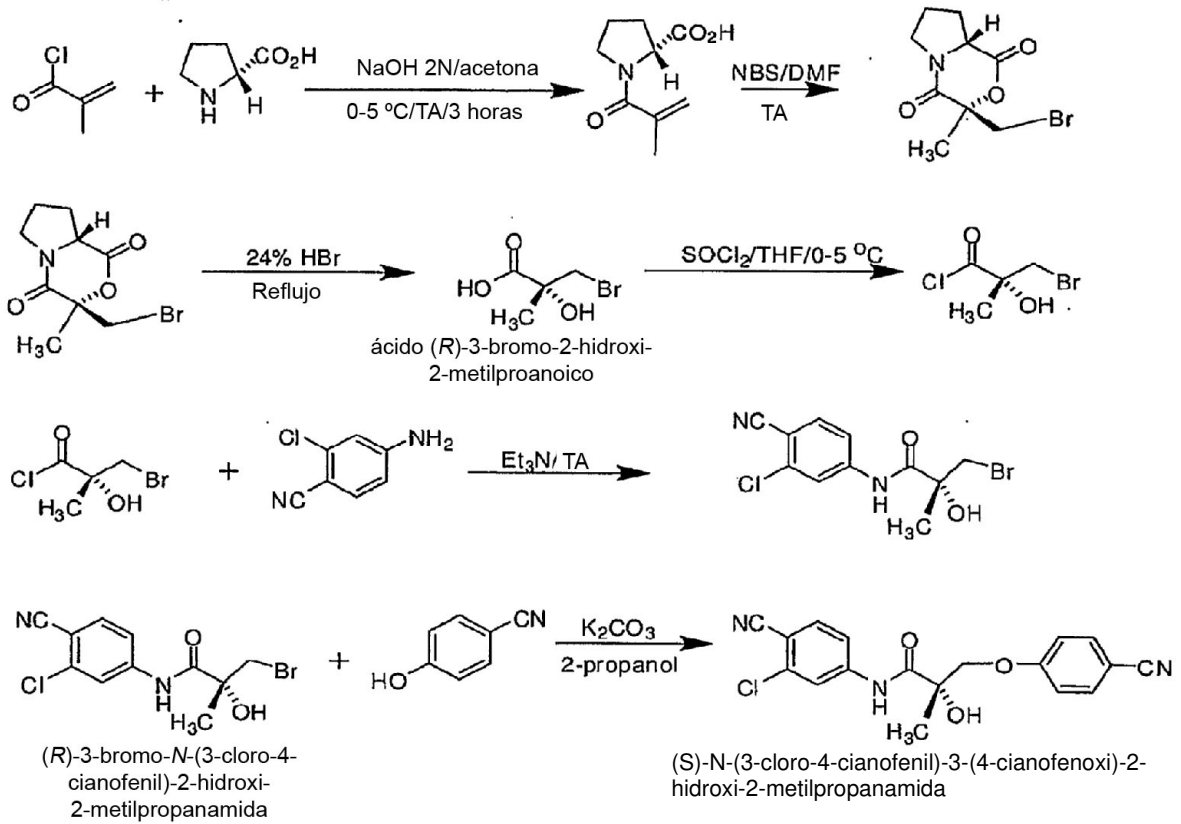


Figura 1B

II. Proceso de síntesis para (R)-I:

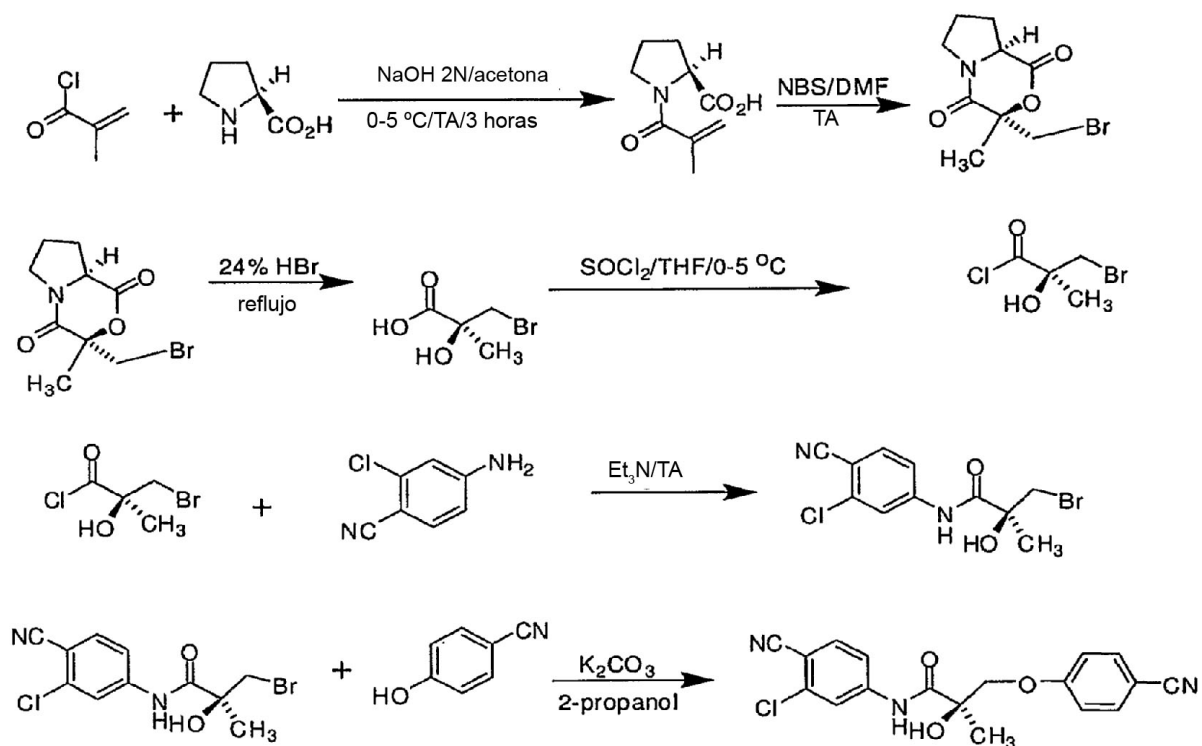


Figura 1C

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

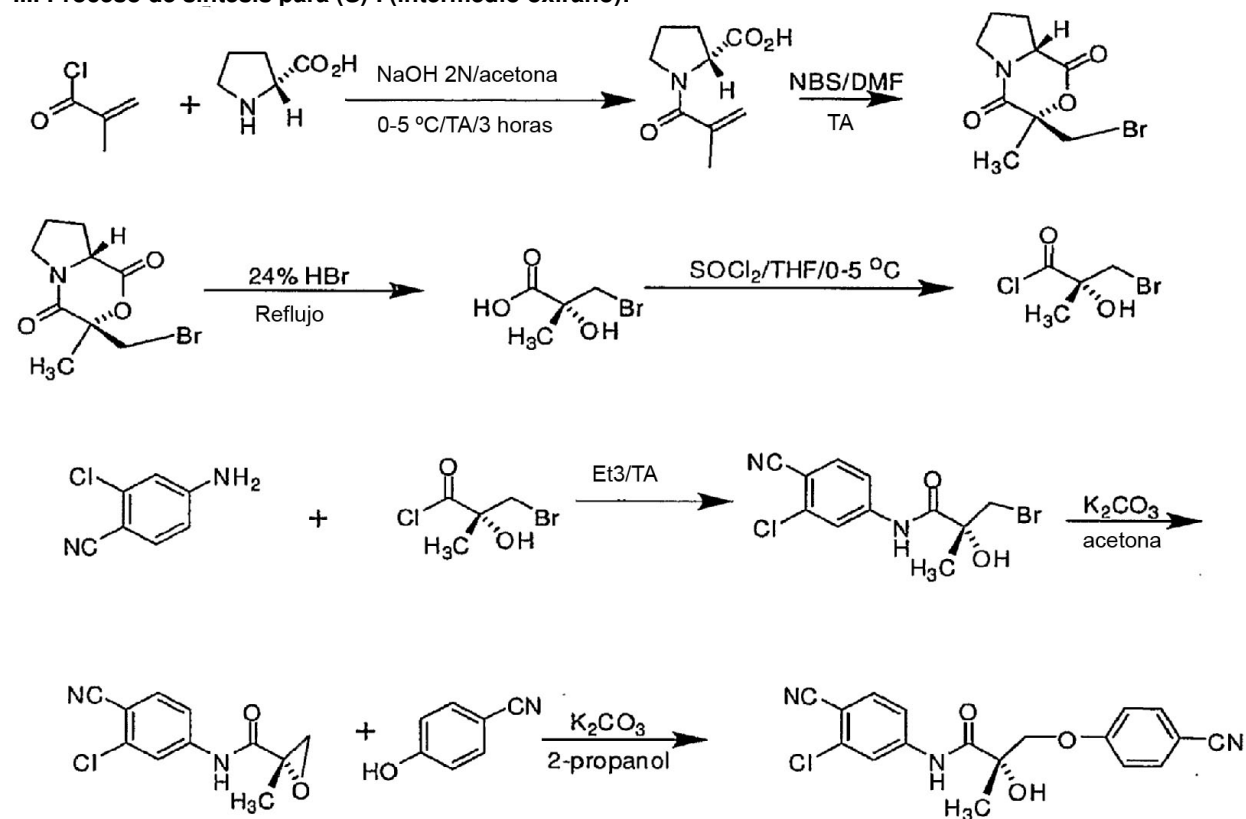


Figura 1D

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

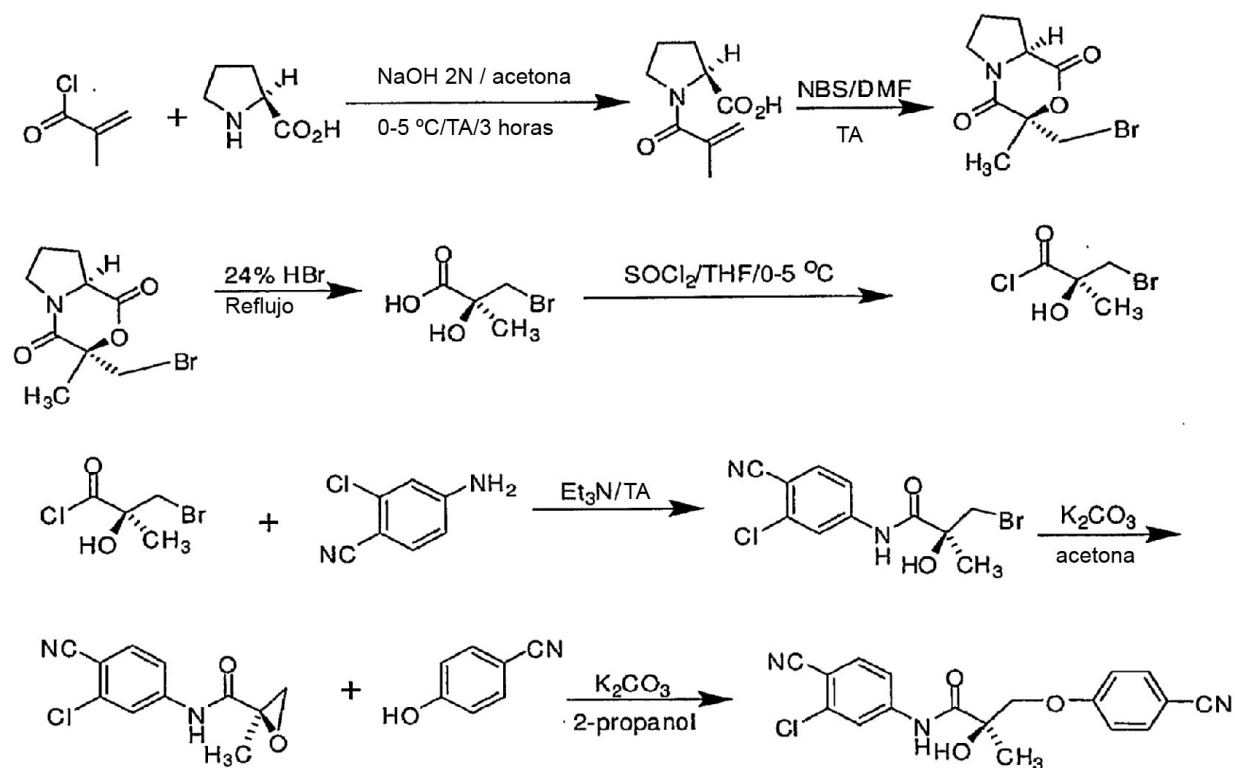


Figura 1E

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

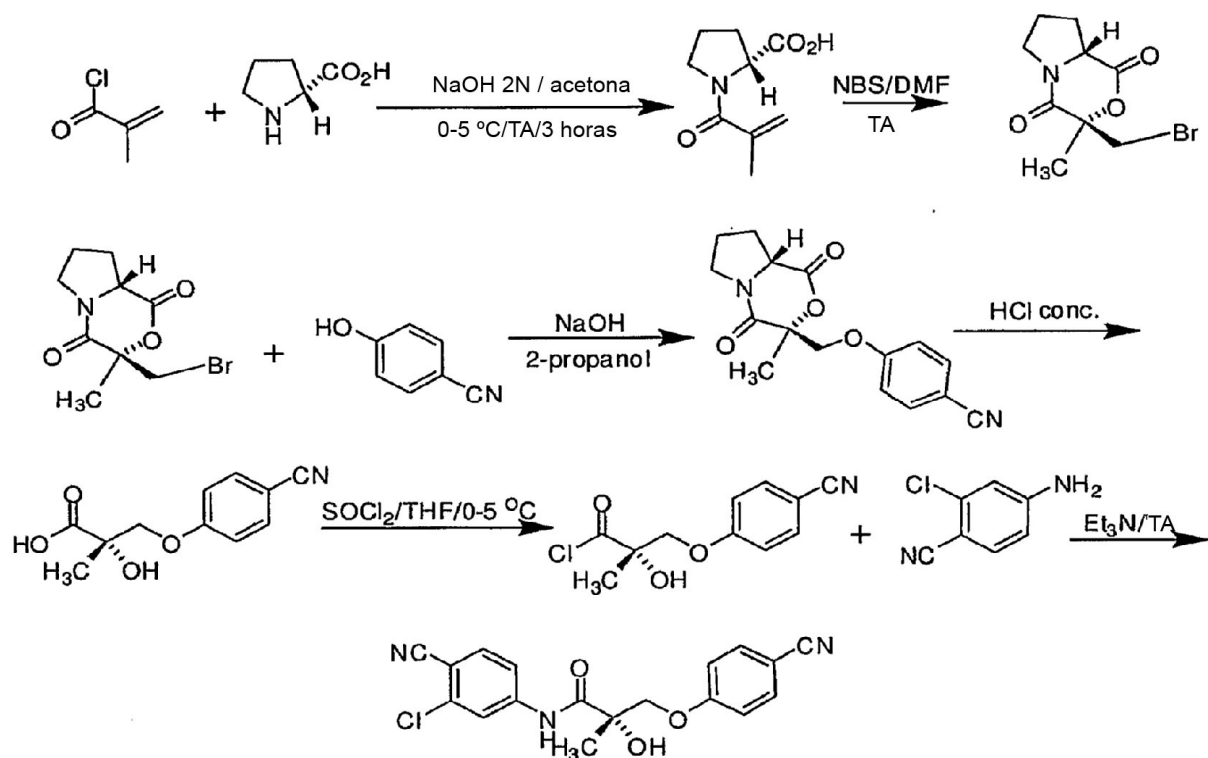


Figura 1F

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

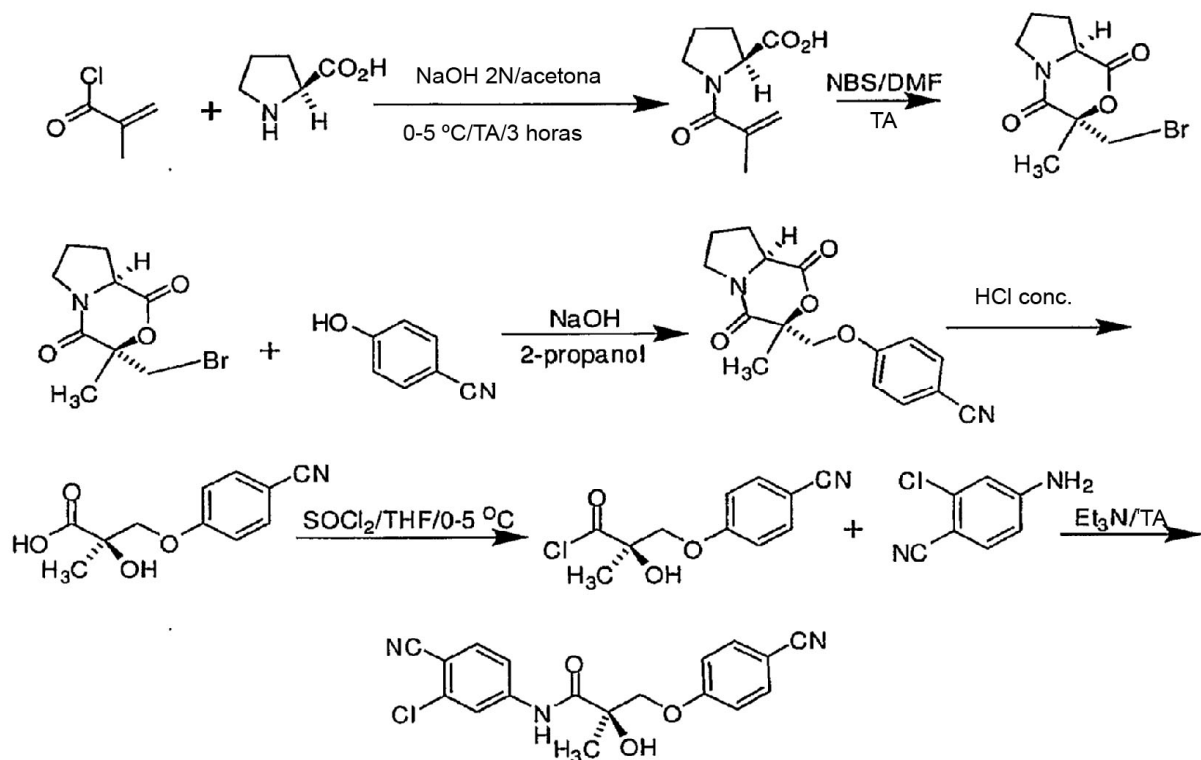


Figura 1G

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

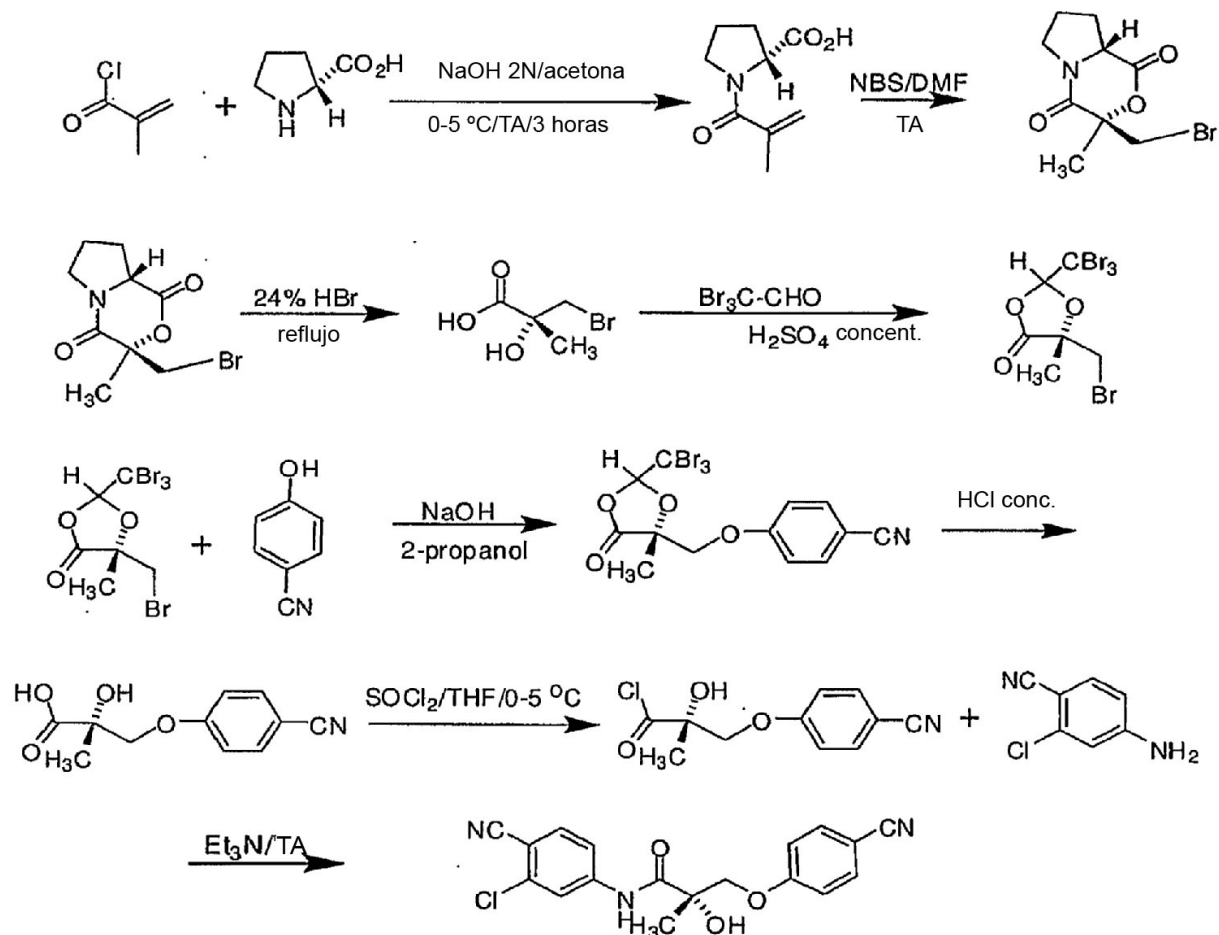


Figura 1H

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

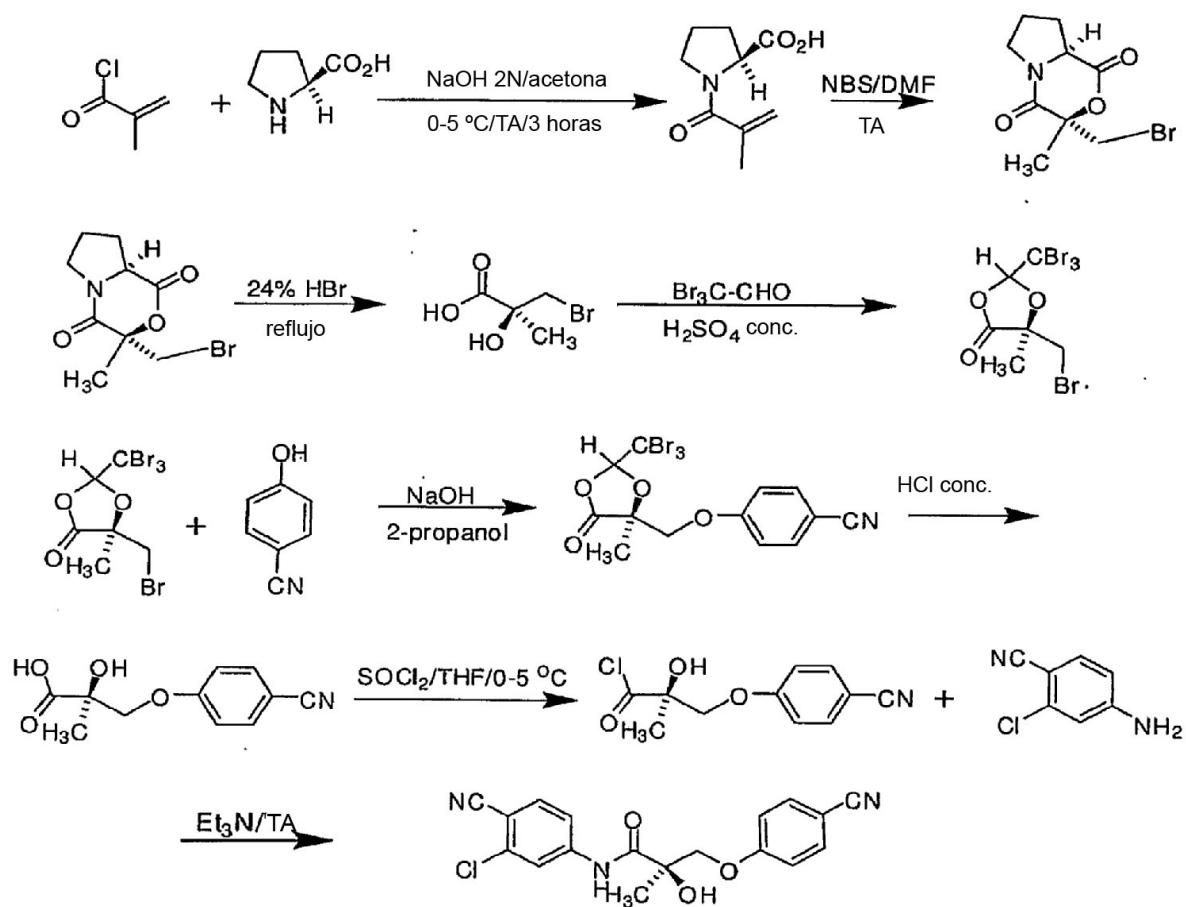


Figura 11

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

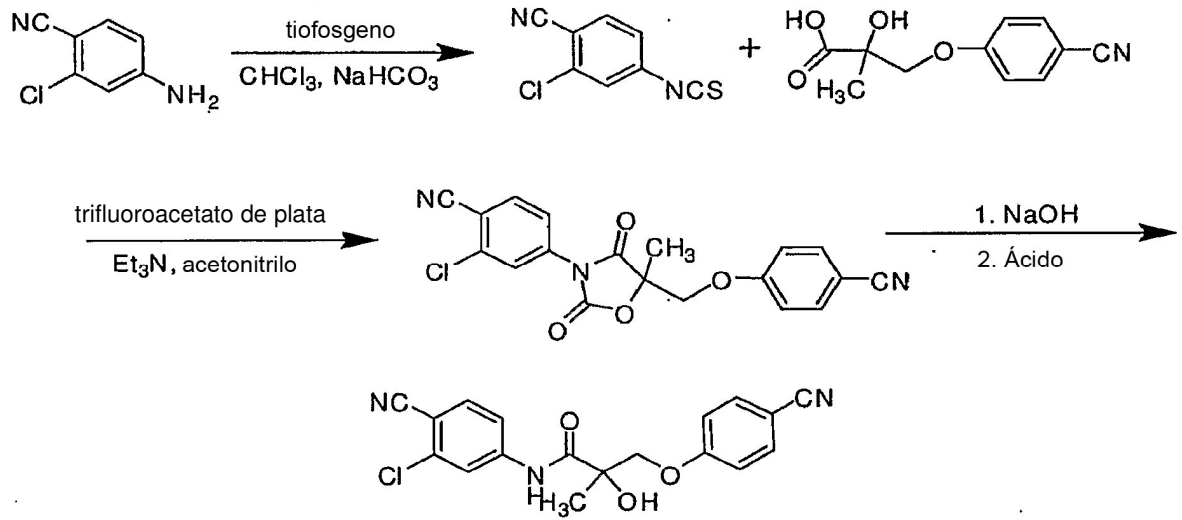


Figura 1J

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

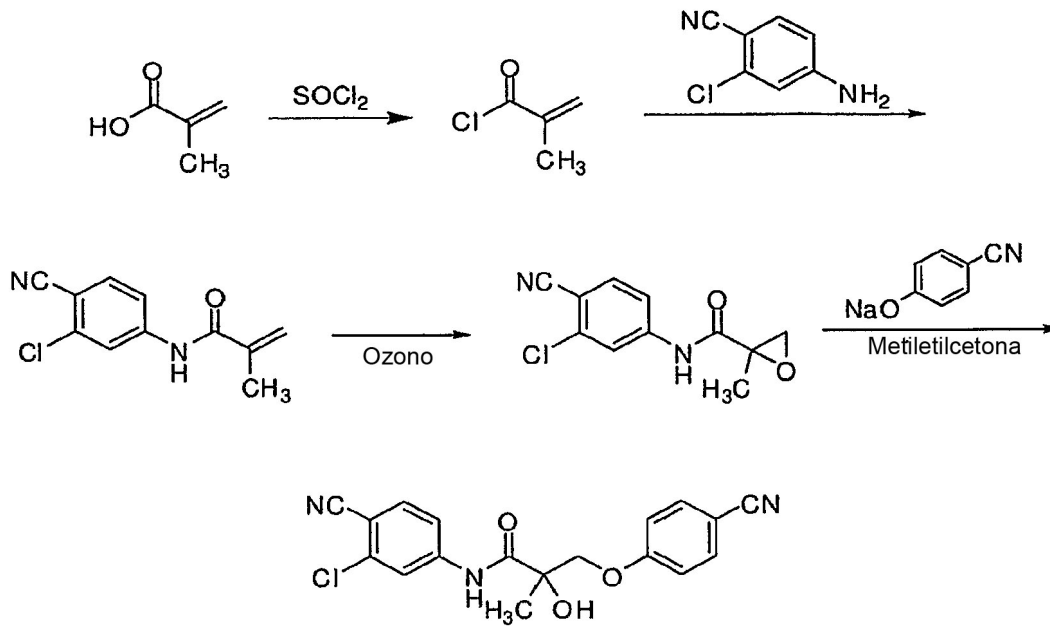


Figura 1K

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

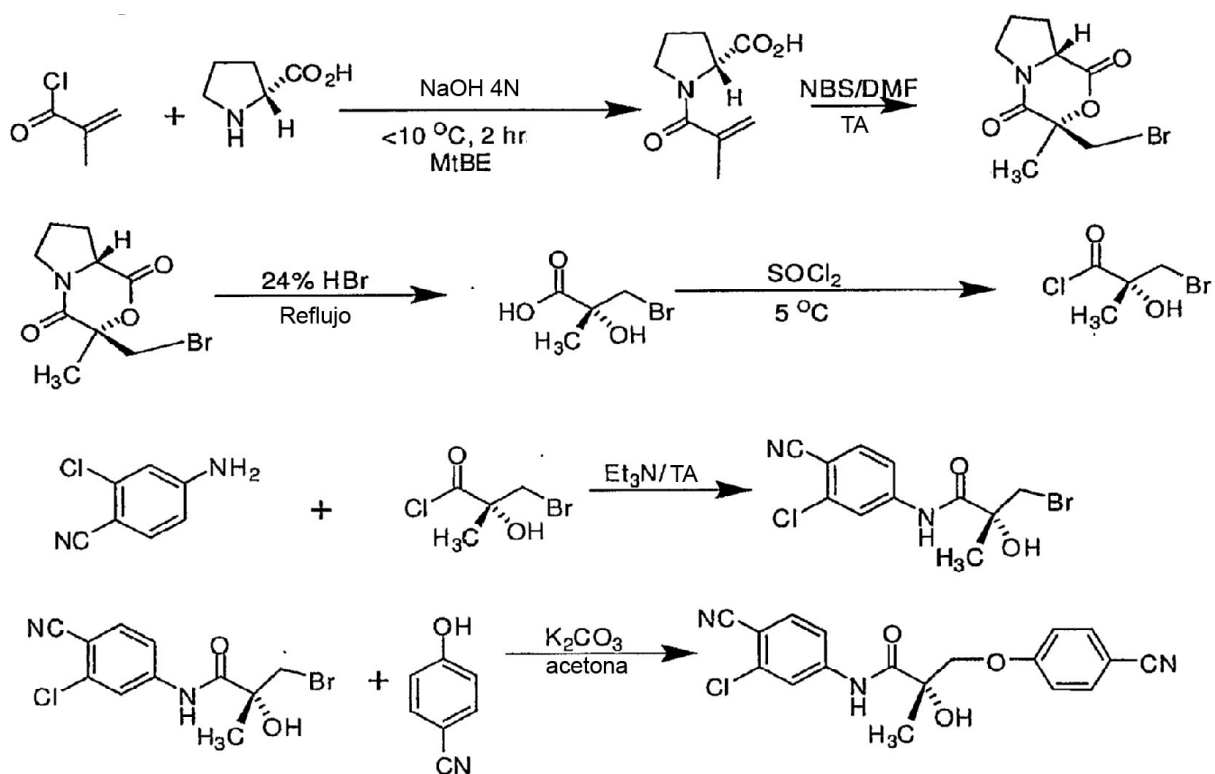
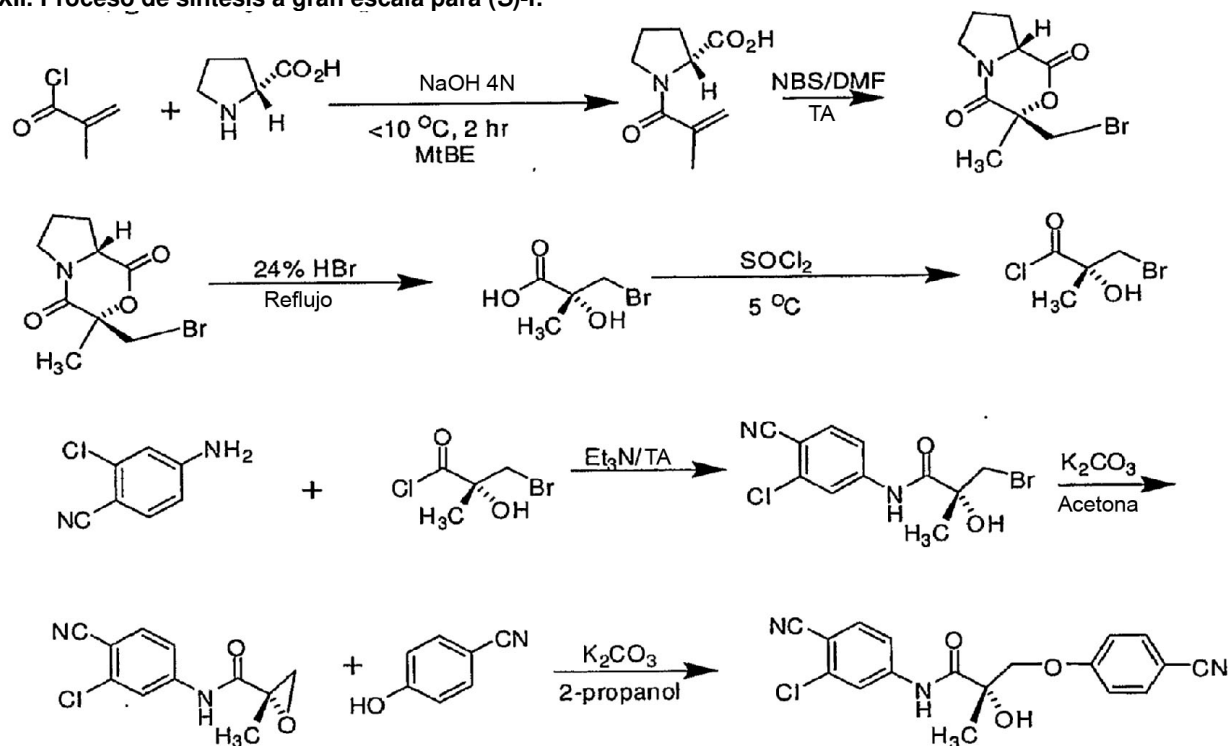


Figura 1L

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



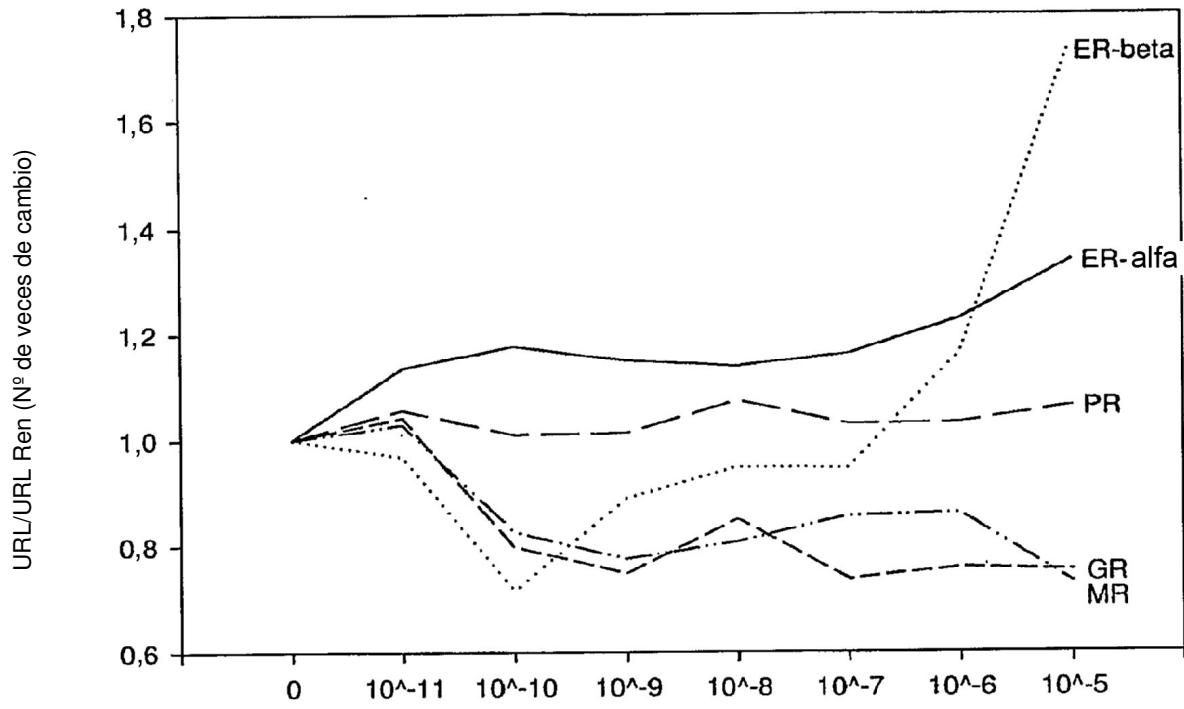


Figura 2

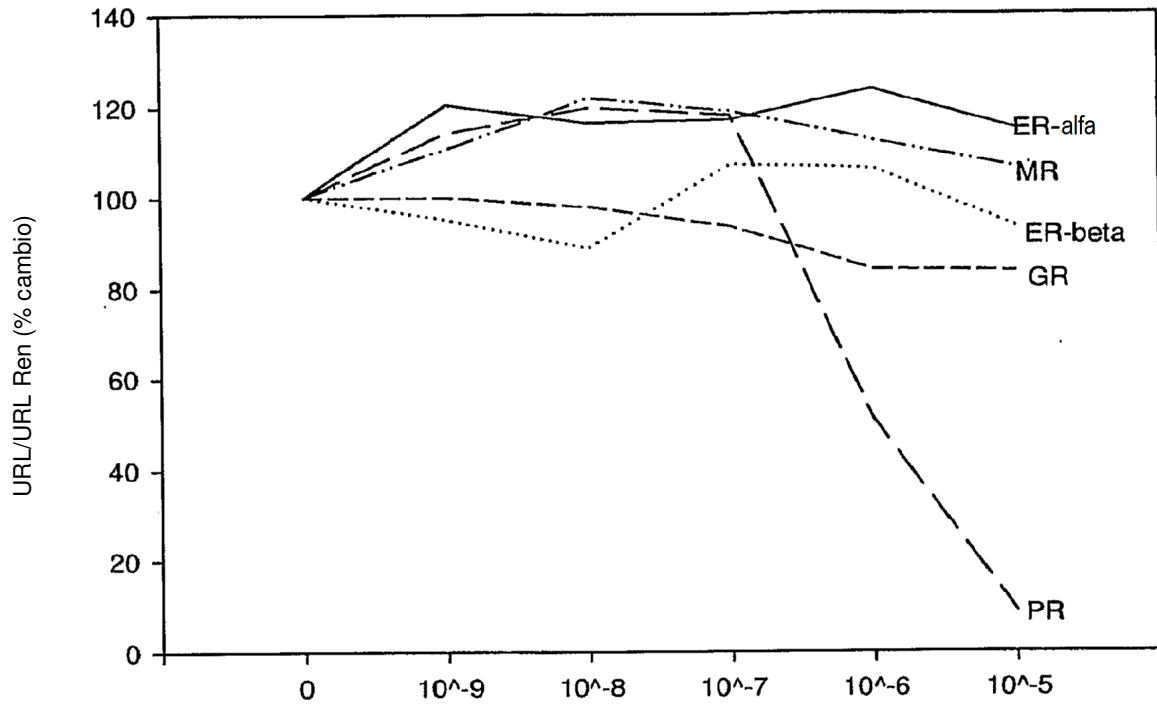


Figura 3

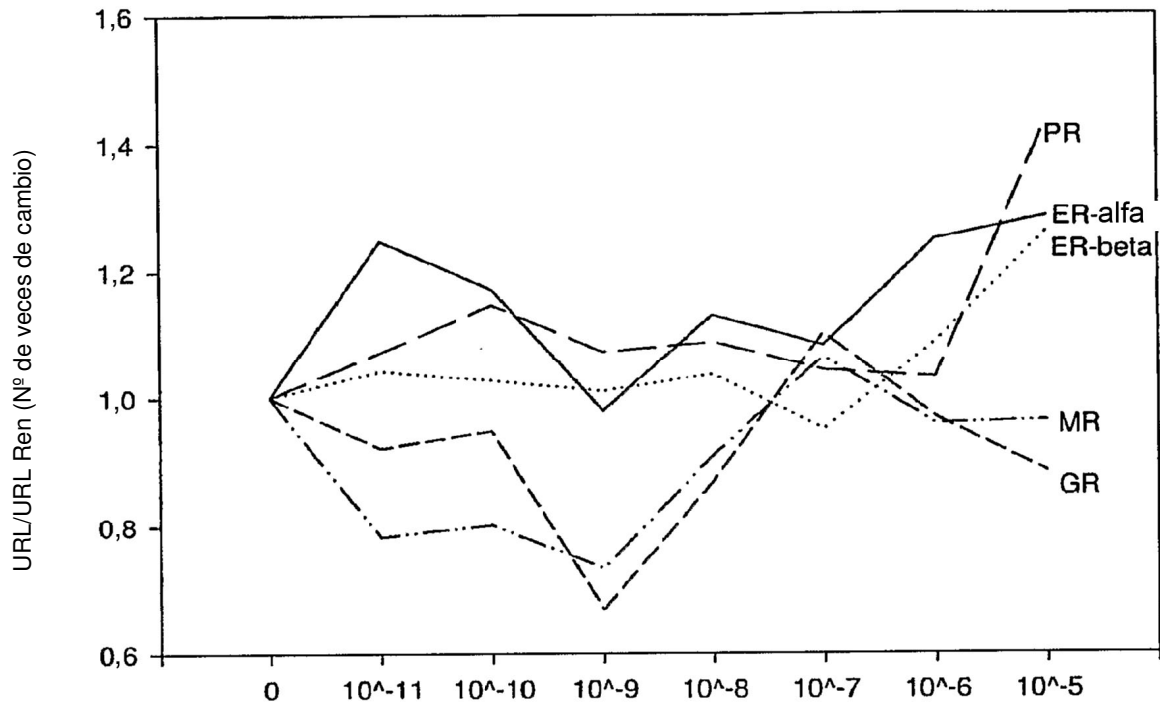


Figura 4

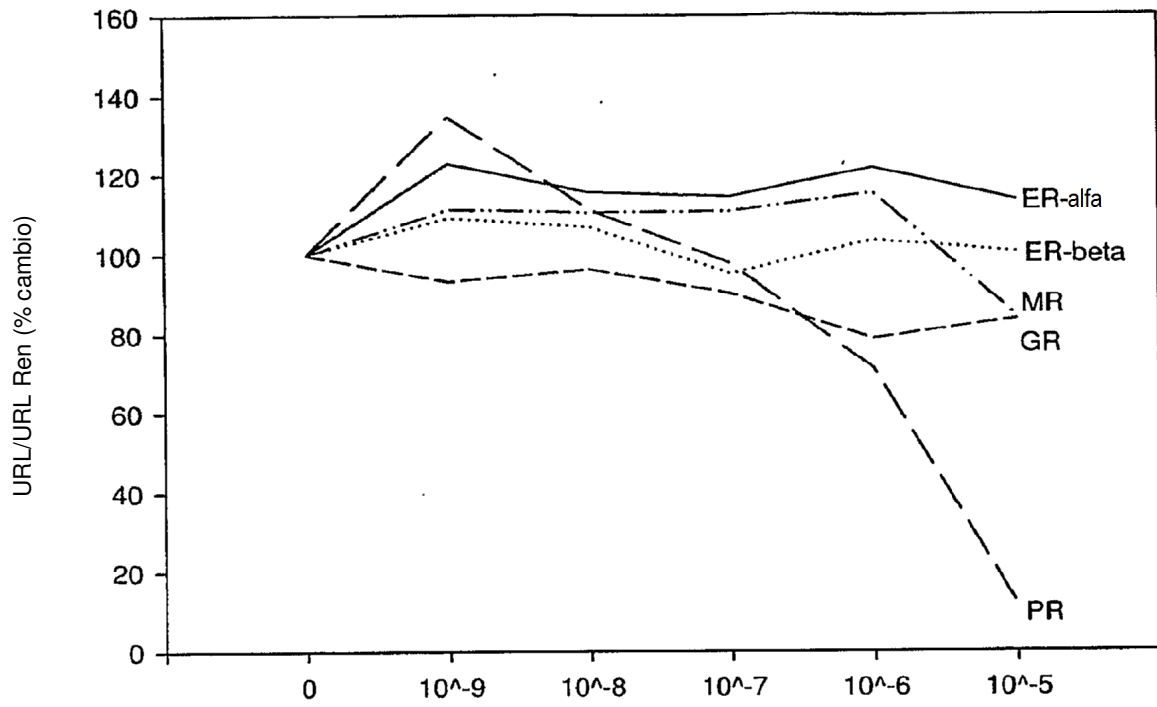


Figura 5

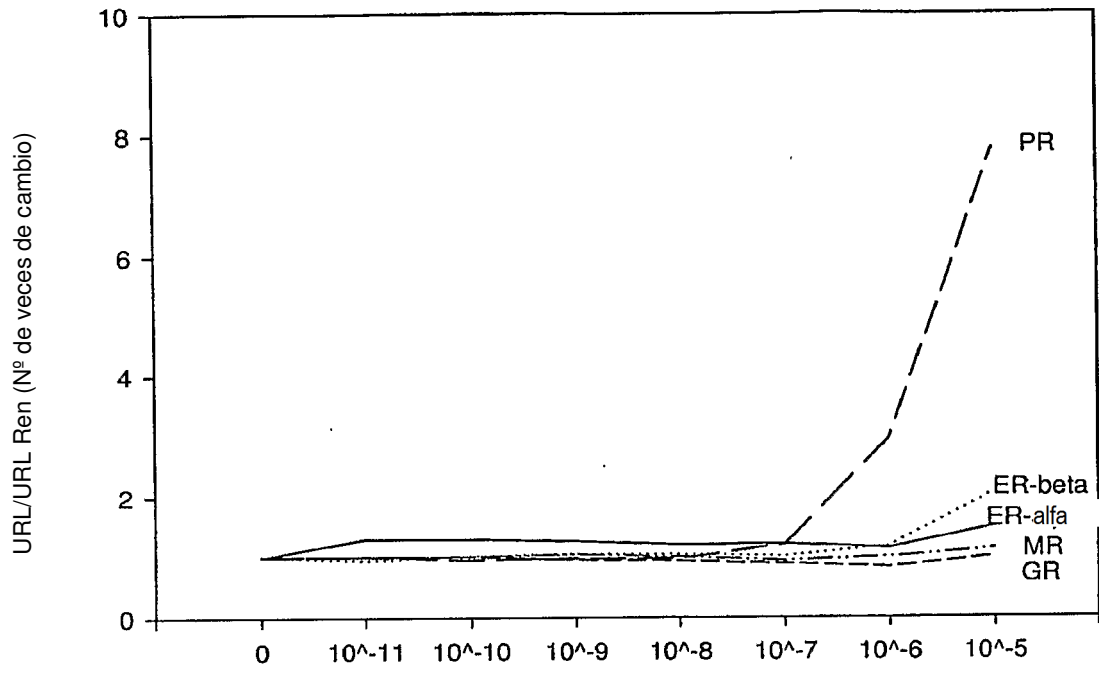


Figura 6

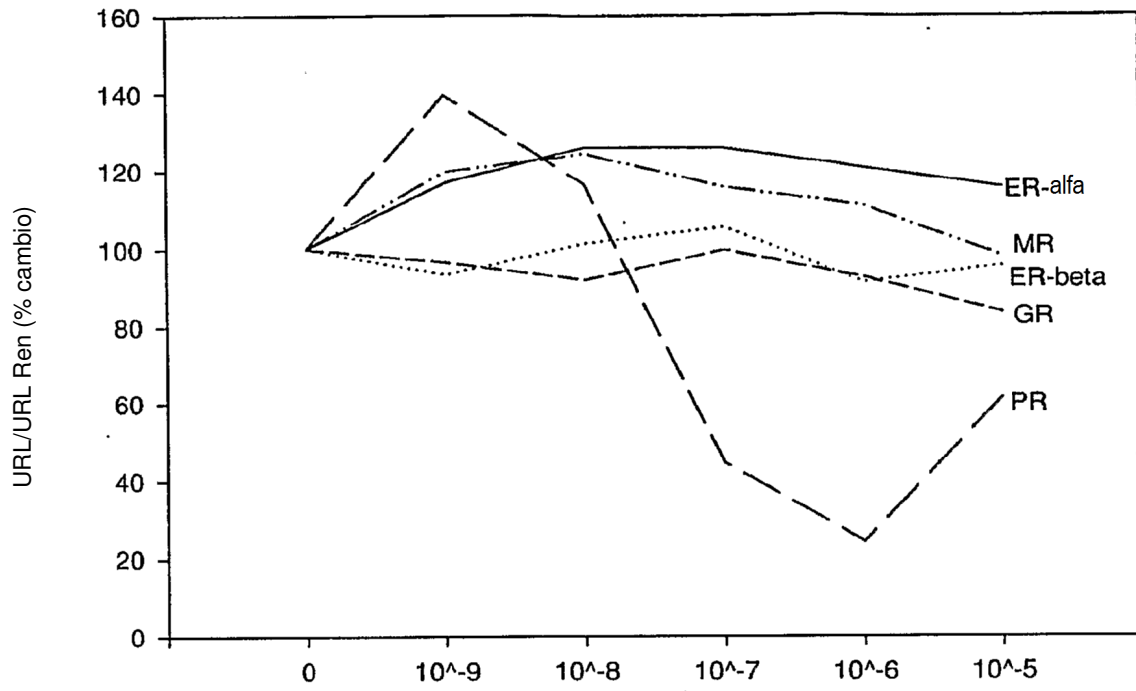


Figura 7

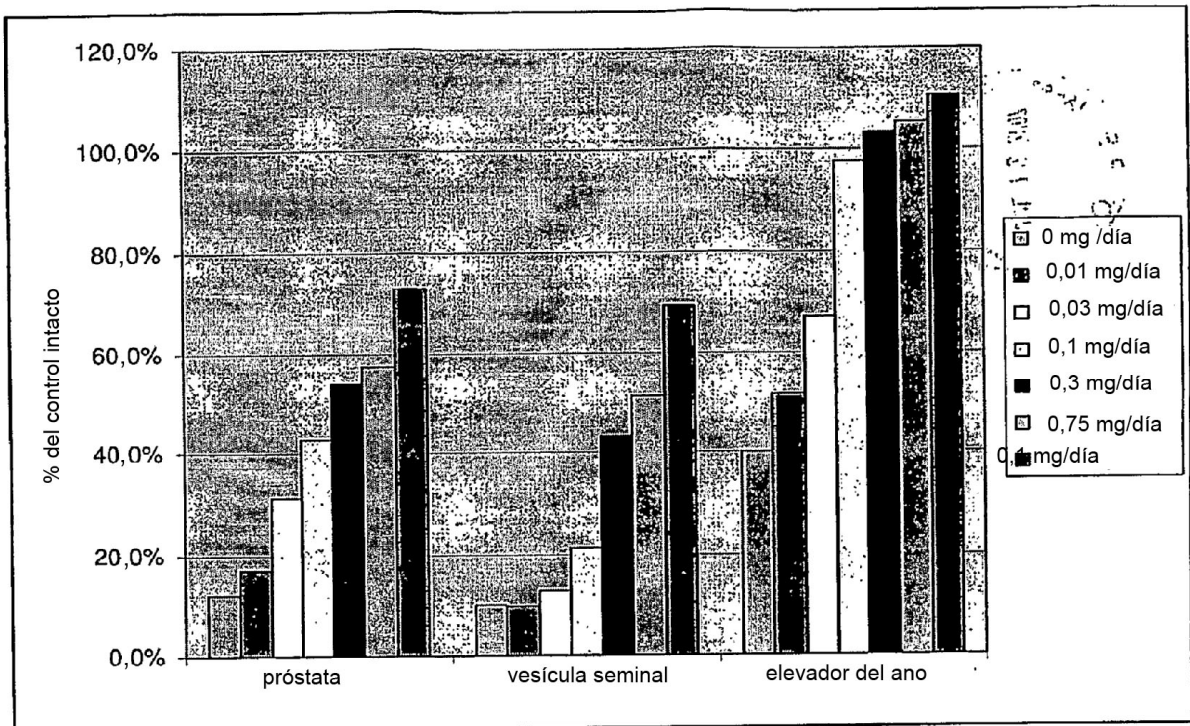


Figura 8