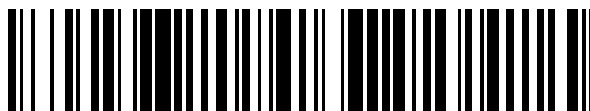


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 765**

51 Int. Cl.:

C07C 255/51 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 15/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2007 E 07837277 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2054049**

54 Título: **Acilanilidas sustituidas y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

24.08.2006 US 839665 P
28.08.2006 WO PCT/US2006/033490
28.08.2006 US 510844
16.04.2007 US 907749 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.09.2016

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:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 581 765 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

Acilanilidas sustituidas y métodos de uso de las mismas

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona compuestos de acilanilida sustituida y usos de los mismos en el tratamiento de una variedad de enfermedades o afecciones en un sujeto, incluyendo, entre otros, una enfermedad y/o un trastorno de debilitamiento muscular, o una enfermedad y/o un trastorno relacionado con los huesos.

10

Antecedentes de la invención

El receptor de andrógenos ("AR") es una proteína reguladora de la transcripción activada por ligando que media la inducción del desarrollo sexual masculino y funciona mediante su actividad con andrógenos endógenos. Los andrógenos se conocen, en general, como las hormonas sexuales masculinas. Las hormonas androgénicas son esteroides que son producidos en el organismo por los testículos y la corteza de la glándula suprarrenal o se pueden sintetizar en el laboratorio. Los esteroides androgénicos desempeñan un papel importante en muchos procesos fisiológicos, incluyendo el desarrollo y el mantenimiento de las características sexuales masculinas tales como la masa muscular y ósea, crecimiento de la próstata, espermatogénesis y el patrón de pelo masculino (Matsumoto, *Endocrinol. Met Clin. N. Am.* 23:857-75 (1994)). Los andrógenos esteroideos endógenos incluyen la testosterona y la dihidrotestosterona ("DHT"). La testosterona es el principal esteroide secretado por los testículos, y es el andrógeno primario circulante que se encuentra en el plasma de los varones. La testosterona es convertida en DHT por la enzima 5 alfa-reductasa en muchos tejidos periféricos. Por lo tanto, se cree que la DHT sirve como mediador intracelular para la mayoría de las acciones de los andrógenos (Zhou, *et al., Molec. Endocrinol.* 9:208-18(1995)). Otros andrógenos esteroideos incluyen ésteres de testosterona, tales como el cipionato, propionato, fenilpropionato, ciclopentilpropionato, isocarporato, enantato y ésteres de decanoato, y otros andrógenos sintéticos tales como la 7-metil-nortestosterona ("MENT") y su éster de acetato (Sundaram *et al., "7 Alpha-Methyl-Nortestosterone (MENT): The Optimal Androgen For Male Contraception", Ann. Med., 25:199-205 (1993) ("Sundaram")*). Dado que el RA participa en el desarrollo sexual masculino y su función, el RA es una probable diana que afecta en la anticoncepción masculina u otras formas de terapia de sustitución de hormonas.

El crecimiento de la población mundial y la percepción social de la planificación familiar han estimulado en gran medida la investigación en el campo de la anticoncepción. La anticoncepción es una materia difícil en cualquier circunstancia. Está cargada de estigmas culturales y sociales, implicaciones religiosas y, con toda seguridad, de importantes implicaciones para la salud. Esta situación solo se agrava cuando el sujeto se centra en la anticoncepción masculina. A pesar de la disponibilidad de dispositivos anticonceptivos adecuados, históricamente, la sociedad ha considerado a las mujeres como las responsables de las decisiones anticonceptivas y sus consecuencias. Aunque la preocupación por las enfermedades de transmisión sexual ha concienciado más a los varones de la necesidad de desarrollar hábitos sexuales seguros y responsables, las mujeres todavía cargan con la mayor parte de la elección de los anticonceptivos. Las mujeres tienen una serie de alternativas, desde los dispositivos mecánicos temporales tales como las esponjas y los diafragmas hasta los dispositivos químicos temporales tales como los espermicidas. Las mujeres también tienen a su disposición opciones más permanentes tales como los dispositivos físicos entre los que se incluyen los DIU y los taponos cervicales, así como tratamientos químicos más permanentes tales como las píldoras de control de la natalidad y los implantes subcutáneos. No obstante, hasta la fecha, las únicas opciones disponibles para los varones incluyen el uso de preservativos y la vasectomía. Sin embargo, el uso de los preservativos no es favorable para muchos varones, porque reduce la sensibilidad sexual, interrumpe la espontaneidad sexual y existe la posibilidad significativa de embarazo por rotura o mal uso. Las vasectomías tampoco están bien aceptadas. Hay métodos más convenientes de control de la natalidad disponibles para los varones, en particular, métodos a largo plazo que no requieren actividad preparativa inmediatamente antes del acto sexual, y dichos métodos podrían aumentar significativamente la posibilidad de que los varones tomen más responsabilidades en la anticoncepción.

La administración de esteroides sexuales masculinos (por ejemplo, testosterona y sus derivados) ha demostrado ser particularmente prometedora en este aspecto debido a las propiedades inhibitorias de las gonadotropinas y sustituyentes de los andrógenos combinadas 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 anula por completo la producción de esperma (azoospermia) o la reduce a un nivel muy bajo (oligospermia). No se conoce con certeza el grado de supresión espermatogénica necesario para producir infertilidad. No obstante, un informe reciente de la Organización Mundial de la Salud muestra que las inyecciones intramusculares semanales de enantato de testosterona generan azoospermia u oligospermia grave (es decir, menos de 3 millones de espermatozoides por ml) e infertilidad en el 98 % de los varones 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)).

65

Se ha desarrollado una variedad de ésteres de testosterona que se absorben más lentamente tras la inyección intramuscular, generando así en un mayor efecto androgénico. El enantato de testosterona es el éster más ampliamente usado. Aunque el enantato de testosterona ha sido valioso en términos del establecimiento de la idoneidad de los agentes hormonales para la anticoncepción masculina, presenta varios inconvenientes, incluyendo la necesidad de inyecciones semanales y la presencia de niveles suprafisiológicos máximos 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 ósea (BMD) disminuye con la edad tanto en los varones como en las mujeres. Las cantidades reducidas de contenido mineral óseo (BMC) y BMD se correlacionan con una reducción de la resistencia ósea y predisponen a los pacientes a tener fracturas.

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto que se caracteriza por la pérdida de la masa ósea y el deterioro del tejido óseo, con un posterior aumento en la fragilidad de los huesos y de la susceptibilidad a las fracturas. En EE.UU., la afección afecta a más de 25 millones de personas y causa más de 1,3 millones de fracturas al 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 grave de la osteoporosis, con un 5-20 % de mortalidad de los pacientes al cabo de un año, y más del 50 % de discapacidad de los supervivientes. Las personas mayores son los que están en mayor riesgo de padecer osteoporosis, y se predice que el problema aumentará significativamente con el envejecimiento de la población. Se prevé que la incidencia mundial de las fracturas se triplicará en los próximos 60 años, y un estudio estima que habrá 4,5 millones de fracturas de cadera en todo el mundo en el año 2050.

Las mujeres presentan un mayor riesgo de padecer osteoporosis que los varones. Las mujeres experimentan una aceleración aguda de la pérdida ósea durante los cinco años posteriores a la menopausia. Otros factores que aumentan el riesgo incluyen el tabaquismo, el alcoholismo, un estilo de vida sedentario y una ingesta pobre en calcio. No obstante, la osteoporosis también aparece de forma frecuente en los varones. Es bien sabido que la densidad mineral ósea de los varones decrece con la edad. La reducción de la cantidad de contenido mineral óseo y densidad ósea se correlaciona con la reducción de la resistencia de los huesos, y predispone a las fracturas. Los mecanismos moleculares subyacentes a los efectos pleiotrópicos de las hormonas sexuales en los tejidos no reproductivos tan solo comienzan a comprenderse, pero es evidente que las concentraciones fisiológicas de andrógenos y estrógenos desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis ósea a lo largo del ciclo de la vida. Por consiguiente, cuando hay privación de andrógenos o estrógenos, se produce un aumento como resultado en la tasa de remodelación ósea que sacude el equilibrio de resorción y formación en favor de la resorción, lo que contribuye a la pérdida global de masa ósea. En los varones, la declinación natural de las hormonas sexuales en la madurez (reducción directa de los andrógenos, así como niveles inferiores de estrógenos derivados de la aromatización periférica de andrógenos) está asociada con la fragilidad de los huesos. Este efecto también se ha observado en los varones 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, persiste durante un largo período de tiempo) que se caracteriza por la pérdida progresiva de masa muscular, el debilitamiento y la degeneración del músculo.

La pérdida de masa muscular que se produce durante el debilitamiento puede caracterizarse por la degradación de las proteínas musculares por el catabolismo. El catabolismo de las proteínas se produce debido a una tasa inusualmente elevada de degradación de proteínas, una tasa inusualmente baja de síntesis de proteínas o una combinación de ambas. El catabolismo de las proteínas musculares, ya esté causado por un alto grado de degradación de proteínas o un bajo grado de síntesis de proteínas, conduce a una reducción de la masa muscular y al debilitamiento muscular.

El debilitamiento muscular está asociado con patologías, enfermedades o afecciones crónicas, neurológicas, genéticas o infecciosas. Éstas incluyen distrofias musculares tales como la distrofia muscular de Duchenne y la distrofia miotónica; atrofas musculares tales como la atrofia muscular post-polio (PPMA); caquexias como la caquexia cardíaca, caquexia por SIDA y caquexia por cáncer; desnutrición, lepra, diabetes, enfermedad renal o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, insuficiencia renal en fase terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, infección por VIH, SIDA y cardiomiopatía.

Además, otras circunstancias y condiciones están relacionadas con el debilitamiento muscular y pueden provocarlo. Éstas incluyen dolor lumbar crónico, edad avanzada, lesión del sistema nervioso central (SNC), lesión de los nervios periféricos, lesión de la médula espinal o lesión química, daño del sistema nervioso central (SNC), daño de los nervios periféricos, daño de la médula espinal o daño químico, quemaduras, desuso recondicionado que ocurre cuando se inmoviliza una extremidad, hospitalización de larga duración por enfermedad o lesión y alcoholismo.

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

5 El debilitamiento muscular, si no se mitiga, puede tener consecuencias graves para la salud. Por ejemplo, los cambios que ocurren durante el debilitamiento muscular pueden dar lugar a un debilitamiento del estado físico que sea perjudicial para la salud de un individuo, dando lugar a un aumento de la susceptibilidad a padecer infartos y estado funcional deficiente. Además, el debilitamiento muscular es un potente factor predictivo de la morbilidad y la mortalidad en pacientes afectados de caquexia y SIDA.

10 Se necesitan urgentemente nuevas metodologías innovadoras tanto a nivel científico básico como clínico para desarrollar compuestos que sean útiles para a) la anticoncepción masculina; b) el tratamiento de una variedad de afecciones relacionadas con las hormonas, por ejemplo, afecciones asociadas con la reducción de los andrógenos por envejecimiento masculino (ADAM), tales como fatiga, depresión, reducción de la libido, 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 el cáncer de próstata; c) tratamiento de afecciones asociadas con la deficiencia de andrógenos en la mujer (ADIF), tales como disfunción sexual, reducción de la libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones de la cognición y el estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer de útero y cáncer de ovario; d) tratamiento y/o prevención del debilitamiento muscular crónico; e) reducción de la incidencia de, detención o generación de una regresión del cáncer de próstata; f) la sustitución de andrógenos por vía oral y/u otras áreas terapéuticas y/o de diagnóstico clínico.

25 Hay una amplia variedad de enfermedades y/o afecciones que contribuyen a/se ven afectadas por el hipogonadismo y los efectos catabólicos, incluyendo la enfermedad renal, las lesiones del sistema nervioso central, las quemaduras y las heridas crónicas.

30 En Estados Unidos (EE.UU.), hay una incidencia y prevalencia crecientes de la insuficiencia renal. El número de pacientes incluidos en los programas financiados por Medicare de la enfermedad renal en fase terminal (ESRD) ha aumentado de los aproximadamente 10.000 beneficiarios en 1973 a 86.354 en 1983, y 431.284 al 31 de diciembre del 2002. Solo en 2002, 100.359 pacientes entraron en el programa estadounidense de la ESRD. La enfermedad renal crónica (CKD) es un precursor de la ESRD que se produce cuando los riñones no son capaces de eliminar adecuadamente los desechos del organismo. La CKD es una enfermedad de progresión lenta, en la que la diabetes, la hipertensión y la anemia pueden ser afecciones comórbidas.

35 La CKD se diagnostica usando un sistema de determinación de la etapa que demuestra la cantidad de función renal disponible (etapa 1 = función renal normal), y los pacientes no suelen presentar síntomas en las primeras etapas. La etapa 5 de la CKD es la ESRD, que es una insuficiencia completa o casi completa de los riñones, y normalmente ocurre cuando la función renal es inferior al 10 % del valor basal.

40 Los síntomas que acompañan a la ESRD incluyen hipogonadismo, pérdida de peso involuntaria, fatiga y otros.

45 Las quemaduras generan una reducción de la testosterona, una reducción del nivel de nitrógeno y una reducción de la densidad mineral ósea (BMD), que pueden persistir incluso hasta un año después de la lesión, y se asocian a una mala cicatrización de las heridas, aumento de los riesgos de infección, erosión de la masa magra corporal, dificultades en la rehabilitación y retraso en la reintegración de los supervivientes de quemaduras en la sociedad. Los efectos catabólicos iniciados como resultado de las quemaduras conducen a una importante pérdida involuntaria de peso, lo que agrava aún más el problema.

50 Las lesiones de la médula espinal (SCI) pueden dar lugar a la alteración de la secreción o producción de neurotransmisores centrales, lo que, a su vez, puede provocar una disfunción del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, conduciendo a la reducción de la testosterona y de otros niveles hormonales. La SCI, u otra enfermedad o traumatismo agudo, incluyen característicamente un mayor catabolismo en combinación con la reducción de la actividad anabólica que da lugar a una afección que predispone a la pérdida de tejido corporal magro. Mientras el proceso catabólico tiene lugar ininterrumpidamente, continuará la alteración de la utilización de los nutrientes. Los efectos de la pérdida de masa corporal magra incluyen el desarrollo de heridas y la alteración de los mecanismos de cicatrización. Debido a la mala nutrición y a la falta de proteínas en combinación con la inmovilización, los pacientes con lesión de la médula espinal se encuentran en alto riesgo de padecer úlceras por presión.

60 Las heridas crónicas pueden estar causadas por cualquier serie de enfermedades, incluyendo la diabetes, problemas circulatorios, la inmovilización y otros. Lo que agrava el problema, por ejemplo, en la diabetes, es la presencia de neuropatía, que aumenta el riesgo de ulceración del pie.

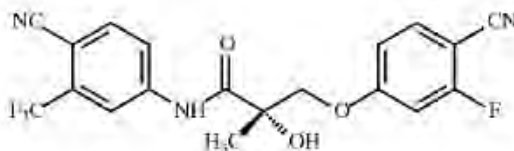
65 Si bien hay muchos tratamientos y terapias para estas afecciones, no son ideales. Dado que se ha demostrado que la vía de señalización del receptor de andrógenos (AR) aumenta la masa muscular magra, la resistencia muscular y

la síntesis de proteínas musculares, y dado que el hipogonadismo acompaña a estas afecciones, las moléculas dirigidas a la vía de señalización del AR pueden ser útiles en el tratamiento de estas enfermedades y/o afecciones.

Sumario de la invención

5

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula (I):



I

o su isómero óptico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o cualquier combinación de los mismos.

10 En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, 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 del tejido, o en algunas realizaciones, un antagonista selectivo del tejido.

15

En una realización, las composiciones de la presente invención comprenden además un agente terapéutico, que, en una realización, es un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente de tratamiento de la diabetes, un agente de tratamiento del sistema nervioso, un agente de tratamiento del sistema cardiovascular, un agente de tratamiento del sistema gastrointestinal, un agente de tratamiento de una enfermedad o afección dermatológica, un agente antiinfeccioso, un agente de tratamiento del hígado, un agente de tratamiento del riñón, un agente de tratamiento de una enfermedad metabólica, un agente de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente de tratamiento del sistema endocrino, una vitamina, un agente estomatognático, un agente urogenital, un agente de modulación del comportamiento, un agente de tratamiento del sistema respiratorio, un agente de tratamiento del sistema hémico, un agente de tratamiento de una enfermedad oftálmica o cualquier combinación de los mismos.

20

25

En una realización, el agente terapéutico es un antiandrógeno, un antiestrógeno, un anticuerpo monoclonal, un agente quimioterapéutico, un agente inmunosupresor o antiinflamatorio, un agente inmunoestimulante, una sulfonilurea, meglitnida, insulina, biguanida, tiazolidindiona, inhibidor de la alfa-glucosidasa, un agente adrenomimético, antagonista de los receptores adrenérgicos, agente colinomimético, un bloqueador muscarínico, un bloqueador ganglionar, un agente anestésico, un agente analgésico, un agente de tratamiento de la transmisión neuromuscular, un estimulante del sistema nervioso, un agente sedante, medicación para trastorno neurodegenerativo, un agente antiepiléptico, un agente antipsicótico, un agente contra las adicciones, un agente antiarrítmico, un agente antianginoso, un agente vasoactivo, un bloqueador del canal de calcio, un agente antihipertensivo, un agente diurético, un agente anticoagulante o fibrinolítico, un agente hipocolesterolemizante, un opioide, un antagonista del receptor 5-HT₃, un agente adsorbente, un agente de carga, un agente de ablandamiento de las heces o laxante, un agente catártico, un agente antiemético, un agente emético, un agente antiácido, un antagonista del receptor H₂, un inhibidor de la bomba de protones, un agente de 5-aminosalicilato, una prostaglandina, un glucocorticosteroide, un retinoide, un agente fotoquimioterapéutico, un agente fotodinámico, ácido aminolevulínico, dapsona, piretrina, un piretroide, talidomida, un agente antipalúdico, un agente antimicrobiano, un agente antifúngico, un agente antiviral, una sulfonamida, un agente de trimetoprim, un agente de quinolona, un agente de oxazolidinona, un agente antiséptico, un agente beta-lactámico, un agente de aminoglucósido, un agente de tetraciclina, un agente de cloranfenicol, un agente de macrólido, un agente de lincosamida, un agente de bacitracina, un agente de glicopéptido, una agente de polimixina, un agente antiprotozoario, un agente antihelmíntico, cortisona, colchicina, metotrexato, ácido ursodesoxicólico, penicilamina, una vitamina, glucosidasa alfa, bicarbonato de sodio, bisfosfonato, biotina, alopurinol, levodopa, diazepam, fenobarbital, haloperidol, ácido fólico, haptoglobina, carnitina, un esteroide, un cannabinoide, metoclopramida, cisaprida, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, ciproheptadina, sulfato de hidrazina, pentoxifilina, anticuerpos anti-citocinas, inhibidores de citocinas, ácido eicosapentaenoico, indometacina, ibuprofeno, melatonina, insulina, hormona del crecimiento, clenbuterol, extracto de páncreas, cabergolina, bromocriptina, tiroxina, gonadotropina, análogo de glucocorticoide, corticotropina, metirapona, aminoglutetimida, mitotano, quetoconazol, mifepristona, dexametasona, un análogo de somatostatina, un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, leuprolida, goserelina, hormona antidiurética, un análogo de hormona antidiurética, oxitocina, un estrógeno, una progestina, un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), un estimulante uterino, un relajante uterino, un andrógeno, un antiandrógeno, una prostaglandina, un agonista de los receptores de dopamina, un bloqueador del receptor alfa-adrenérgico, un esteroide anabólico, un agente ansiolítico, un agente antipsicótico, un antidepresivo, un agonista

50

55

beta-2, un broncodilatador anticolinérgico, teofilina, aminofilina, nedocromil sódico, cromoglicato sódico, un antagonista de los receptores de leucotrienos, un expectorante, un agente mucolítico, un antihistamínico, pseudoefedrina, un inhibidor de la neuraminidasa, betagan, betimol, timoptic, betoptic, ocupress, optipranolol, xalatan, alphagan, azopt, trusopt, cosopt, pilocar, pilagan, propine, opticrom, acular, livostin, alomide, emadine, patanol, alrex, dexacidin, maxitrol, tobradex, blephamide, ocufen, voltaren, profenal, pred forte, econpred plus, eflone, flarex, inflamase forte, inflamase mild, lotemax, vexol, polytrim, ilotycin, ciloxan, ocuflox, tobrex o garamycin, o cualquier combinación de los mismos.

La invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o su isómero óptico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier combinación de los mismos, o una composición que comprende dicho compuesto, isómero óptico o sal farmacéuticamente aceptable, para su uso como un medicamento.

La invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o su isómero óptico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier combinación de los mismos, o una composición que comprende dicho compuesto, isómero óptico o sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en la anticoncepción en un sujeto varón, para su uso en terapia hormonal en un afección dependiente de los andrógenos, para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece cáncer de próstata, para su uso en el retraso de la progresión del cáncer de próstata, para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con los huesos o aumento de la masa ósea o potenciación de la formación ósea, para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia de, el retraso de la progresión de, la reducción de la gravedad de o el alivio de los síntomas asociados con un trastorno de debilitamiento muscular, para su uso en el tratamiento, la reducción de la gravedad de, la reducción de la incidencia de, el retraso de la aparición de o la reducción de la patogénesis de la diabetes, la intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, enfermedades asociadas con la diabetes, afecciones de hígado graso, enfermedad cardiovascular o caquexia, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección ocular, para su uso en la reducción de la masa grasa o para su uso en el aumento de la masa magra.

En una realización, el sujeto con un trastorno relacionado con los huesos padece osteoporosis, osteopenia, el aumento de la resorción ósea, fractura ósea, fragilidad ósea, pérdida de la densidad mineral ósea (BMD), o cualquier combinación de los mismos. En una realización, la composición aumenta la resistencia de un hueso de dicho sujeto. En una realización, el compuesto estimula o mejora la osteoblastogénesis, o en otra realización, el compuesto inhibe la proliferación de los osteoclastos.

En una realización, el trastorno de debilitamiento muscular se debe a una patología, enfermedad o afección. En una realización, la patología, enfermedad o afección es neurológica, infecciosa, crónica o genética. En una realización, la patología, enfermedad o afección es una distrofia muscular, una atrofia muscular, atrofia muscular espinal-bulbar (SBMA) ligada al cromosoma X, una caquexia, desnutrición, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, insuficiencia renal en fase terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, infección por VIH, SIDA o miocardiopatía.

En una realización, el trastorno de debilitamiento muscular es un trastorno de debilitamiento muscular asociado con la edad; un trastorno de debilitamiento muscular asociado con el descondicionamiento por desuso; o el trastorno de debilitamiento muscular se debe al dolor crónico de lumbares; quemaduras; lesión o daño del sistema nervioso central (SNC); lesión o daño del nervio periférico; lesión o daño de la médula espinal; lesión o daño químico; o alcoholismo.

En una realización, la enfermedad o afección ocular comprende el síndrome de Sjögren o xeroftalmia.

Breve descripción de las figuras

La presente invención se entenderá y se apreciará de forma más completa a partir de la siguiente descripción detallada tomada en combinación con las figuras adjuntas, en las que:

Figura 1: esquemas sintéticos para la preparación del compuesto de fórmula I. La Fig. 1A es un esquema sintético para la preparación de un enantiómero (S) de un compuesto de fórmula I (S-I). La Fig. 1B es un esquema sintético para la preparación de un enantiómero (R) de un compuesto de fórmula I (R-I). La Fig. 1C es un esquema sintético para la preparación de un enantiómero (S) de un compuesto de fórmula I (S-I), incluyendo un oxirano intermedio. La Fig. 1D es un esquema sintético para la preparación de un enantiómero (R) de un compuesto de fórmula I (R-I) incluyendo un oxirano intermedio. La Fig. 1E es un esquema sintético para la preparación de un enantiómero (S) de un compuesto de fórmula I (S-I) que implica la adición del anillo B antes de la adición del anillo A. La Fig. 1F es un esquema sintético para la preparación de un enantiómero (R) de un compuesto de fórmula I (R-I) que implica la adición del anillo B antes de la adición del anillo A. La Fig. 1G es un esquema sintético para la preparación de un enantiómero (S) de un compuesto de fórmula I (S-I) usando una 2-tribromometil-[1,3]dioxolan-4-ona intermedia y que implica la adición del anillo B antes de la adición del anillo A. La Fig. 1H es un esquema sintético para la preparación de un enantiómero (R) de un compuesto de fórmula I (R-I) usando 2-tribromometil-[1,3]dioxolan-4-ona intermedia y que implica la adición del anillo B antes de la adición del anillo A. La Fig. 1I es un esquema sintético para la preparación de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula I, que implica oxazolidindiona intermedia y la

adición del anillo B antes del anillo A. La Fig. 1J es un esquema sintético para la preparación de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula I, que implica un oxirano intermedio y la adición del anillo B antes del anillo A. La Fig. 1K es un esquema sintético para la preparación de una gran escala de un enantiómero (S) de un compuesto de fórmula I (S-I). La Fig. 1L es un esquema sintético para la preparación de una gran escala de un enantiómero (S) de un compuesto de fórmula I (S-I), incluyendo un oxirano intermedio.

Figura 2: Farmacología del Compuesto S-I en ratas intactas. Los asteriscos representan diferencias estadísticamente significativas entre el peso del órgano del grupo indicado y el observado en los animales intactos tratados con vehículo ($p < 0,05$).

Figura 3: Pesos de los órganos de ratas castradas, tratadas con el Compuesto S-I presentados como un porcentaje del control intacto. *Valor de $p < 0,05$ en comparación con los controles intactos.

Figura 4: se obtuvieron curvas de dosis-respuesta de mantenimiento del peso de los órganos para el Compuesto S-I y las vesículas seminales (cuadrados cerrados) mediante análisis de regresión no lineal usando el modelo sigmoideal $E_{máx}$ en WinNonlin®.

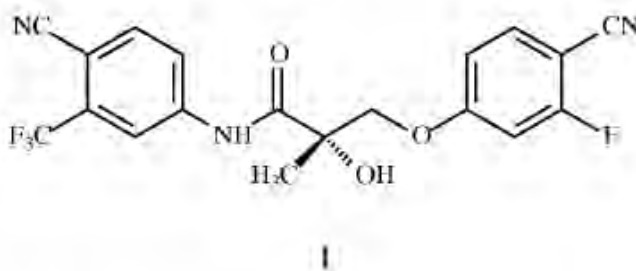
Descripción detallada de la presente invención

La presente invención proporciona, en una realización, un acilanilida sustituida caracterizada por la estructura de la Fórmula I. En una realización, el compuesto es un SARM. En una realización, el compuesto es útil en el tratamiento de una variedad de afecciones o enfermedades, incluyendo, entre otras, la terapia de reemplazo de testosterona oral, la anticoncepción masculina, el mantenimiento de deseo sexual en mujeres, la osteoporosis, el tratamiento del cáncer de próstata y/o la generación de imágenes del cáncer de próstata. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son ligandos no esteroideos para el AR, y presentan actividad androgénica y/o anabólica. En algunas realizaciones, los compuestos son agonistas parciales o antagonistas parciales de una manera selectiva del tejido. En algunas realizaciones, los compuestos son agonistas completos o antagonistas completos de una manera selectiva del tejido, que, en algunas realizaciones, permite efectos androgénicos y/o anabólicos selectivos del tejido. Estos agentes pueden ser activos solos o en combinación con progestinas o estrógenos, u otros agentes, como los descritos en el presente documento. En otras realizaciones, los agentes son agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que son útiles en la terapia de reemplazo de andrógenos (ART), útiles en: a) mejorar la composición corporal; b) aumentar la densidad mineral ósea (BMD); c) aumentar la masa ósea; d) aumentar la resistencia ósea; e) mejorar la función de la médula; f) reducir el riesgo de fractura; g) aumentar la resistencia muscular; h) aumentar la función muscular; i) mejorar la tolerancia al ejercicio; j) aumentar la libido; k) mejorar el rendimiento sexual; y/o l) mejorar el estado de ánimo y/o m) mejorar la cognición.

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

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto SARM representado por la estructura de fórmula (I):



o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable o cualquiera de sus combinaciones.

En la presente invención, el término "isómero" del compuesto de fórmula (I) es un isómero óptico del compuesto de fórmula (I). Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de la presente invención contienen al menos un centro quiral. Por consiguiente, los compuestos usados en la presente invención pueden existir en, y aislarse en, formas ópticamente activas o racémicas. Algunos compuestos también pueden presentar polimorfismo. Se ha de entender que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o

5 estereroisomérica, o mezclas de las mismas, forma que posea propiedades útiles en el tratamiento de las afecciones relacionadas con los andrógenos descritas en el presente documento. En una realización, los compuestos son los isómeros (*R*) puros. En otra realización, los compuestos son los isómeros (*S*) puros. En otra realización, los SARM son una mezcla de los isómeros (*R*) y (*S*). En otra realización, los SARM son una mezcla racémica que comprende una cantidad igual de los isómeros (*R*) y (*S*). Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral).

10 En una realización, los compuestos de la presente invención son SARM. En una realización, los compuestos de la presente invención se unen a un receptor de hormonas nucleares tal como, por ejemplo, el receptor de estrógeno, el receptor de progesterona o el receptor de glucocorticoide.

15 En una realización, la presente invención abarca el uso de diversos isómeros ópticos del compuesto SARM. Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de la presente invención contienen al menos un centro quiral. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden existir en, y aislarse en, formas ópticamente activas o racémicas. Algunos compuestos también pueden presentar polimorfismo. Se ha de entender que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereroisomérica, o mezclas de las mismas, forma que posea propiedades útiles en el tratamiento de las afecciones relacionadas con los andrógenos descritas en el presente documento. En una realización, los compuestos son los isómeros (*R*) puros. En otra realización, los compuestos son los isómeros (*S*) puros. En otra realización, los compuestos son una mezcla de los isómeros (*R*) y (*S*). En otra realización, los compuestos son una mezcla racémica que comprende una cantidad igual de los isómeros (*R*) y (*S*). Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral).

25 La invención incluye "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de la presente invención, que se pueden producir mediante la reacción de un compuesto de la presente invención con un ácido o con una base.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de aminas de fórmula I se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. En una realización, los ejemplos de sales inorgánicas de aminas son bisulfatos, boratos, bromuros, cloruros, hemisulfatos, hidrobromatos, hidrocloatos, 2-hidroxietilsulfonatos (hidroxietanosulfonatos), yodatos, yoduros, isotionatos, nitrato, persulfatos, fosfato, sulfatos, sulfamatos, sulfanilatos, ácidos sulfónicos (alquilsulfonatos, arilsulfonatos, alquilsulfonatos sustituidos con halógeno, arilsulfonatos sustituidos con halógeno), sulfonatos y tiocianatos.

35 En una realización, los ejemplos de sales orgánicas de aminas comprenden las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxilica y sulfónica de ácidos orgánicos, cuyos ejemplos son acetatos, argininas, aspartatos, ascorbatos, adipatos, antranilatos, algenatos, carboxilatos de alcano, carboxilatos de alcano sustituidos, alginatos, bencenosulfonatos, benzoatos, bisulfatos, butiratos, bicarbonatos, bitartratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclohexilsulfamatos, ciclopentanopropionatos, edetatos de calcio, camsilatos, carbonatos, clavulanatos, cinamatos, dicarboxilatos, digluconatos, dodecilsulfonatos, dihidrocloruros, decanoatos, enantuiatos, etanosulfonatos, edetatos, edisilatos, estolatos, esilatos, fumaratos, formiatos, fluoruros, galacturonatos, gluconatos, glutamatos, glicolatos, gluconatos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, gluceptatos, glocolilarsanilatos, glutaratos, glutamato, heptanoatos, hexanoatos, hidroximaleatos, ácidos hidroxicarboxílicos, hexilresorcinatos, hidroxibenzoatos, hidroxinaftoatos, hidrofluoratos, lactatos, lactobionatos, lauratos, malatos, maleatos, metilbis(beta-oxinaftoato), malonatos, mandelatos, mesilatos, sulfonatos de metano, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfonatos, maleatos monopotásicos, mucatos, monocarboxilatos, naftalenosulfonatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, napsilatos, *N*-metilglucaminas, oxalatos, octanoatos, oleatos, pamoatos, fenilacetatos, picratos, fenilbenzoatos, pivalatos, propionatos, ftalatos, fenilacetatos, pectinatos, pfenilropionatos, palmitatos, pantotenatos, poligalacturatos, piruvatos, quinatos, salicilatos, succinatos, stearatos, sulfanilato, subacetatos, tartratos, teofillinoacetatos, *p*-toluenosulfonatos (tosilatos), trifluoroacetatos, tereftalatos, tanatos, teoclatos, trihaloacetatos, trietiyoduro, tricarboxilatos, undecanoatos o valeratos.

40 En una realización, los 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, colinas o amonios cuaternarios.

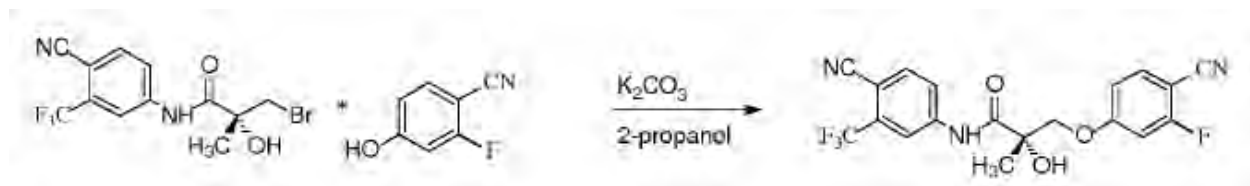
45 En otra realización, los ejemplos de sales orgánicas de ácidos carboxílicos o fenoles comprenden arginina, aminas orgánicas que incluyen aminas orgánicas alifáticas, aminas orgánicas alicíclicas, aminas orgánicas aromáticas, benzatinas, *t*-butilaminas, benetaminas (*N*-benzilfenetilamina), dicitohexilaminas, dimetilaminas, dietanolaminas, etanolaminas, etilendiaminas, hidrabaminas, imidazoles, lisinas, metilaminas, meglaminas, *N*-metil-D-glucaminas, *N,N'*-dibenciletildiaminas, nicotinamidas, aminas orgánicas, ornitinas, piridinas, picolinatos, piperazinas, procaína, tris(hidroximetil)metilaminas, trietilaminas, trietanolaminas, trimetilaminas, trometaminas o ureas.

En una realización, las sales se pueden formar por medios convencionales tales como haciendo reaccionar la forma de base libre o la forma de ácido libre del producto con uno o más equivalentes del ácido o de la base apropiado en un disolvente o medio en el que la sal sea insoluble o en un disolvente tal como agua que se retire al vacío o por liofilización o por intercambio de iones de una sal existente por otro ión o resina de intercambio iónico adecuada.

5 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I y/o un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable o combinaciones de los mismos. En otra realización, la presente invención proporciona un isómero óptico del compuesto. En otra realización, la presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En otra realización, la presente invención proporciona una
 10 composición que comprende un compuesto, según lo descrito en el presente documento, o en otra realización, una combinación de un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, de los compuestos de la presente invención.

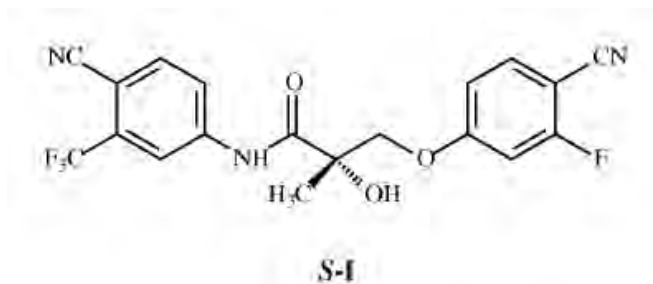
En el presente documento, se desvela un proceso de preparación de un compuesto selectivo del modulador de andrógenos representado por la estructura de fórmula I, como se representa en la Figura 1 y el Ejemplo 1:

15



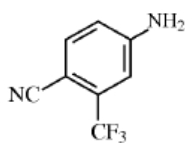
En el presente documento, se desvela un proceso de preparación de un enantiómero (S) del compuesto SARM representado por la estructura de fórmula I:

20



comprendiendo dicho proceso las etapas de:

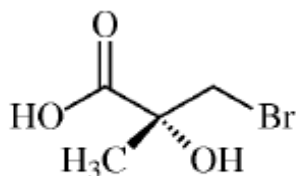
a) acoplar una amina de fórmula 17:



17

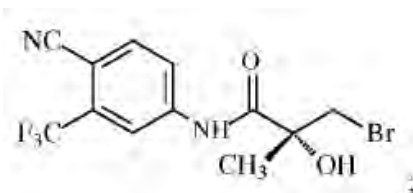
25

con el ácido carboxílico de fórmula R-18:



R-18

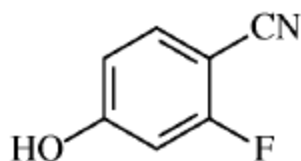
en presencia de un agente de acoplamiento, produciéndose una amida de fórmula R-19:

**R-19**

y

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

5

**20**

produciéndose 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

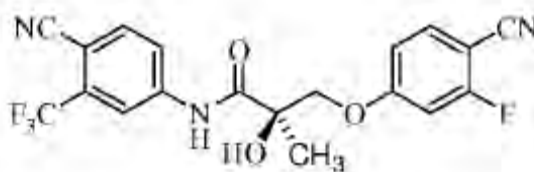
La Figura 1A y el Ejemplo 1 proporcionan una realización de un proceso de preparación de un compuesto de fórmula S-I.

Las condiciones de la etapa (b) del proceso resumido anteriormente en el presente documento pueden comprender carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, u otra base apropiada para esta reacción, usando 2-propanol, THF o metiletilcetona como disolvente, opcionalmente con un catalizador de transición, BTBAC (cloruro de benciltributilamonio) u otro agente adecuado.

15

En el presente documento, se desvela un proceso de preparación de un enantiómero (R) del compuesto SARM representado por la estructura de fórmula R-I:

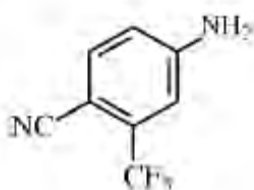
20

**R-I;**

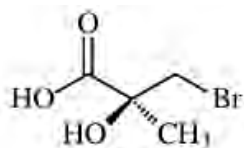
comprendiendo dicho proceso las etapas de:

25

a) acoplar una amina de fórmula 17:

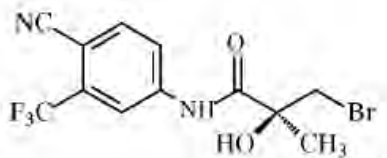
**17**

con el ácido carboxílico de fórmula S-18:



S-18

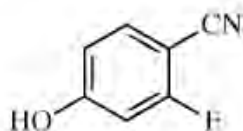
en presencia de un agente de acoplamiento, produciéndose una amida de fórmula S-19:



S-19

5 y

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



20

10 produciéndose un compuesto de R-I.

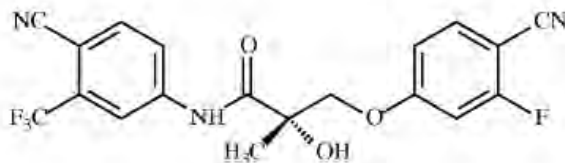
El compuesto S-18 de la etapa (a) se puede hacer reaccionar con un agente de acoplamiento antes de la adición del compuesto de fórmula 17.

15 La Figura 1B representa una realización de dicho proceso de preparación del compuesto de fórmula R-I.

Las condiciones de la etapa (b) del proceso resumido anteriormente en el presente documento pueden comprender carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, u otra base apropiada para esta reacción, usando 2-propanol, THF o metiletilcetona como disolvente, opcionalmente con un catalizador de transición, BTBAC (cloruro de benciltributilamonio) u otro agente adecuado.

20

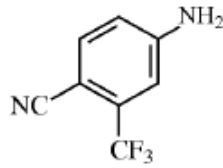
En el presente documento, se desvela un proceso de preparación de un enantiómero (S) de un compuesto SARM representado por la estructura de fórmula S-I:



S-I

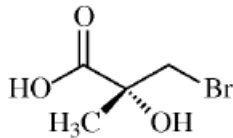
25 comprendiendo dicho proceso las etapas de:

a) acoplar una amina de fórmula 17:



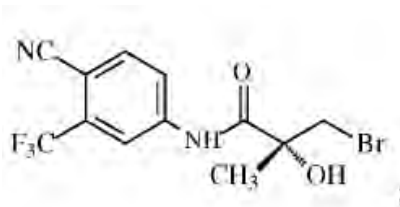
17

con el ácido carboxílico de fórmula R-18:



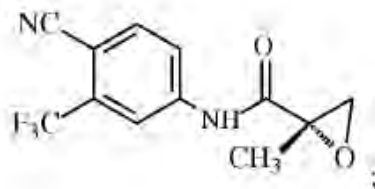
R-18

5 en presencia de un agente de acoplamiento, produciéndose una amida de fórmula R-19:



R-19

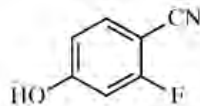
10 b) hacer reaccionar la amida de fórmula R-19, con una base, formándose un oxirano S-21:



S-21

y

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



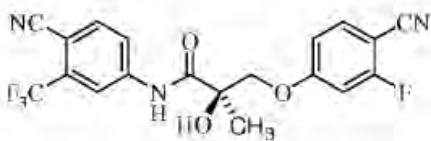
20

produciéndose un compuesto de S-I.

20 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 dicho proceso de preparación de un compuesto de fórmula S-I.

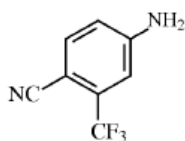
25 En el presente documento, se desvela un proceso de preparación de un enantiómero (R) de un compuesto SARM representado por la estructura de fórmula R-I:



R-I

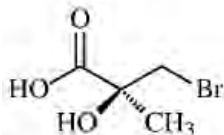
comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- 5 a) acoplar una amina de fórmula 17:



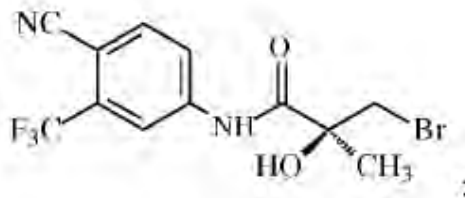
17

con el ácido carboxílico de fórmula S-18:



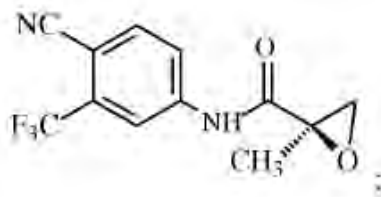
S-18

- 10 en presencia de un agente de acoplamiento, produciéndose una amida de fórmula S-19:



S-19

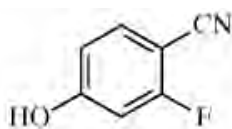
- b) hacer reaccionar la amida de fórmula S-19, con una base para formar un oxirano R-21:



R-21

- 15 y

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



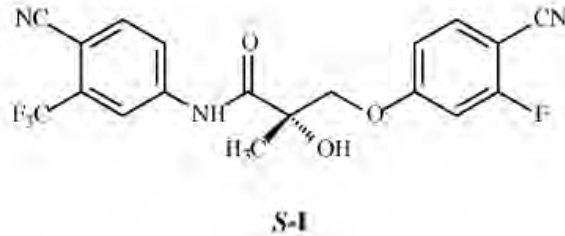
20

produciéndose un compuesto de R-I.

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

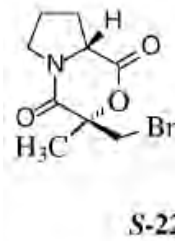
La Figura 1D representa la preparación de un compuesto de fórmula R-1.

- 5 En el presente documento, se desvela un proceso de preparación de un enantiómero (S) de un compuesto SARM representado por la estructura de fórmula S-1:



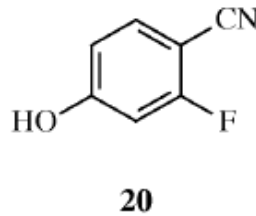
- 10 comprendiendo dicho proceso las etapas de:

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

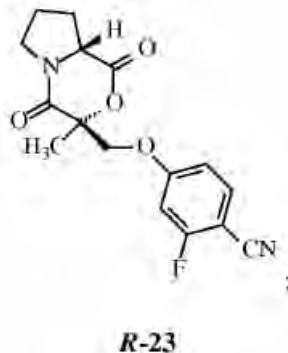


con un compuesto de fórmula 20:

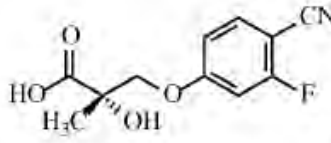
- 15



produciéndose un compuesto de fórmula R-23:

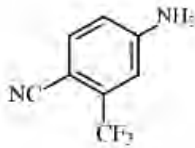


- 20 b) abrir el anillo del compuesto de fórmula R-23, produciéndose un compuesto de fórmula S-24:



S-24

y acoplar el ácido carboxílico del compuesto de fórmula S-24 en presencia de un agente de acoplamiento con la amina de fórmula 17:



17

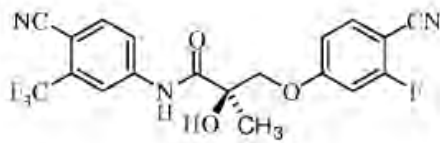
5 produciéndose el compuesto de fórmula S-1.

En una realización, el compuesto S-24 de la etapa (b) se hace reaccionar con un agente de acoplamiento antes de la adición del compuesto de fórmula 17.

10

La Figura 1E representa una realización de dicho proceso de preparación de un compuesto de fórmula S-1.

En el presente documento, se desvela un proceso de preparación de un enantiómero (*R*) de un compuesto SARM representado por la estructura de fórmula R-1:

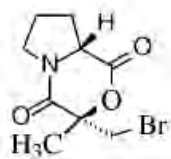


R-1

15

comprendiendo dicho proceso las etapas de:

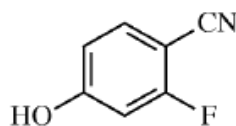
a) hacer reaccionar un anillo de fórmula R-22:



R-22

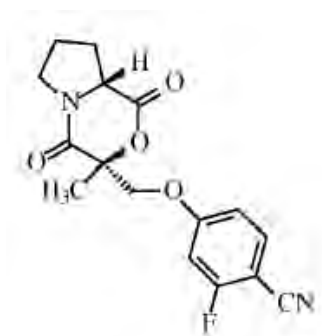
20

con un compuesto de fórmula 20:



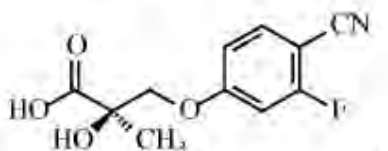
20

produciéndose un compuesto de fórmula R-23:



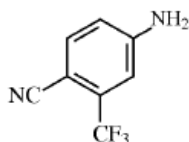
R-23

b) abrir el anillo del compuesto de fórmula R-23, produciéndose un compuesto de fórmula R-24:



R-24

5 y
 acoplar el ácido carboxílico del compuesto de fórmula R-24 en presencia de un agente de acoplamiento con la amina de fórmula 17:



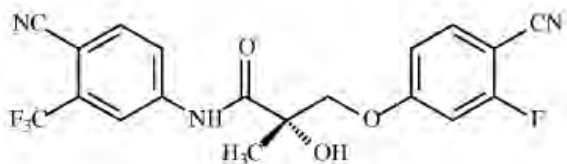
17

10 produciéndose el compuesto de fórmula S-I.

En una realización, el compuesto R-24 de la etapa (b) se hace reaccionar con un agente de acoplamiento antes de la adición del compuesto de fórmula 17.

15 La Figura 1F representa una realización de dicho proceso de preparación de un compuesto de fórmula S-I.

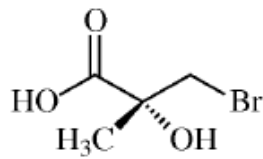
En otra realización, la presente invención proporciona un proceso de preparación de un enantiómero (S) de un compuesto SARM representado por la estructura de fórmula S-I:



S-I

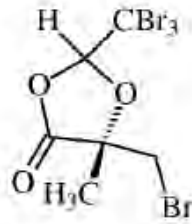
20 comprendiendo dicho proceso las etapas de:

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



R-18

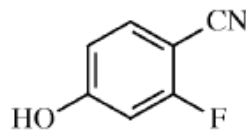
con tribromoacetaldehído, produciéndose un compuesto de fórmula R-25:



R-25

5

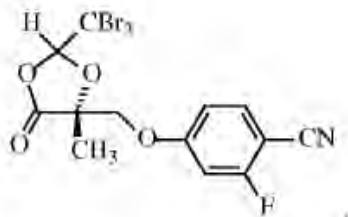
hacer reaccionar el derivado de dioxalano R-25 con un compuesto de fórmula 20:



20

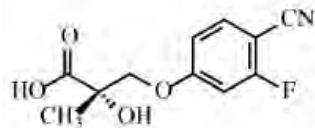
10

produciéndose un compuesto de fórmula R-26:



R-26

b) abrir el anillo del compuesto de fórmula R-26, produciéndose un compuesto de fórmula S-24:



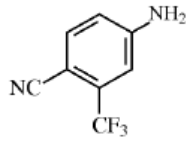
S-24

15

y

20

acoplar el ácido carboxílico del compuesto de fórmula S-24 en presencia de un agente de acoplamiento con la amina de fórmula 17:



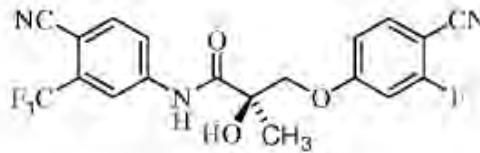
17

produciéndose el compuesto de fórmula S-I.

5 En una realización, el compuesto S-24 de la etapa (b) se hace reaccionar con un agente de acoplamiento antes de la adición del compuesto de fórmula 17.

La Figura 1G representa una realización de dicho proceso de preparación de un compuesto de fórmula S-I.

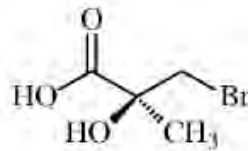
10 En el presente documento, se desvela un proceso de preparación de un enantiómero (*R*) de un compuesto SARM representado por la estructura de fórmula R-I:



R-I

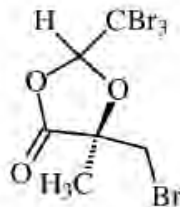
comprendiendo dicho proceso las etapas de:

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



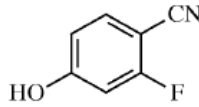
S-18

20 con tribromoacetaldehído, produciéndose un compuesto de fórmula S-25:



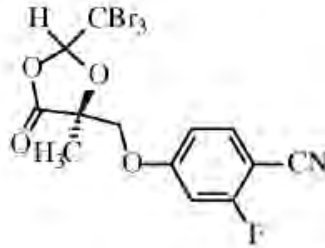
S-25

hacer reaccionar el derivado de dioxalano S-25 con un compuesto de fórmula 20:



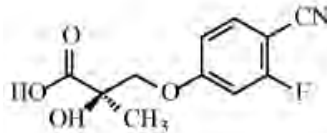
20

produciéndose un compuesto de fórmula S-33:



S-33

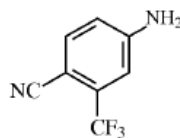
5 abrir el anillo del compuesto de fórmula S-33, produciéndose un compuesto de fórmula R-32:



R-32

y

10 b) acoplar el ácido carboxílico del compuesto de fórmula R-32 en presencia de un agente de acoplamiento con la amina de fórmula 17:



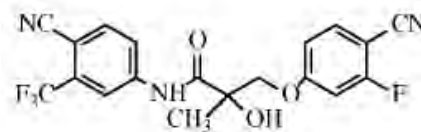
17

produciéndose el compuesto de fórmula R-I.

15 En una realización, el compuesto R-32 de la etapa (b) se hace reaccionar con un agente de acoplamiento antes de la adición del compuesto de fórmula 17.

La Figura 1H representa una realización de dicho proceso de preparación de un compuesto de fórmula R-I.

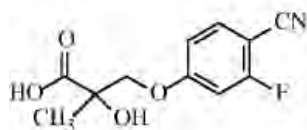
20 En el presente documento, se desvela un proceso de preparación de una mezcla racémica de un compuesto SARM representado por la estructura de fórmula I:



I

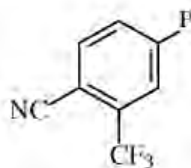
comprendiendo dicho proceso las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 24:



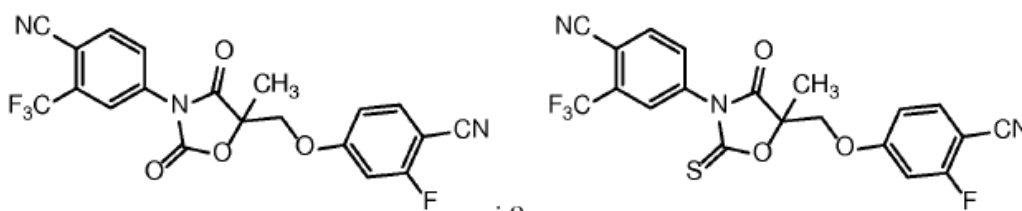
24

5 con un compuesto de fórmula 27:



27

en el que P se selecciona entre isocianato (NCO) o isotiocianato (NCS), produciéndose un compuesto de fórmula 28a o 28b, respectivamente:



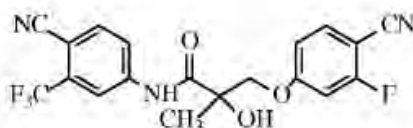
28a

28b

10 b) abrir el anillo de oxazolidindiona o de 2-tioxoxazolid-4-ona de fórmula 28a o 28b en presencia de una base, produciéndose un compuesto de fórmula I.

15 La Figura 11 representa una realización de dicho proceso de preparación de una mezcla racémica del compuesto de fórmula I.

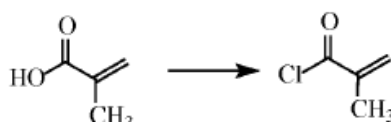
En el presente documento, se desvela un proceso de preparación de una mezcla racémica de un compuesto SARM representado por la estructura de fórmula I:



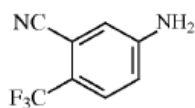
I

20 comprendiendo dicho proceso las etapas de:

a) clorar ácido metacrílico:

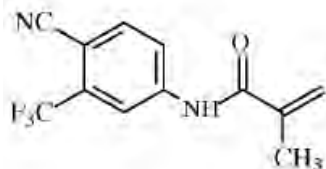


25 b) acoplar una 3-ciano-4-trifluorometil-anilina de fórmula 17 con cloruro de metacrililo:



17

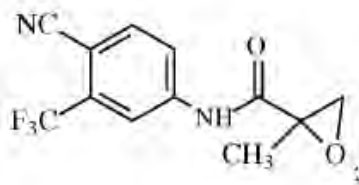
produciéndose la amida de fórmula 29:



29

c) oxidar una amida de fórmula 29, produciéndose el oxirano de fórmula 21:

5

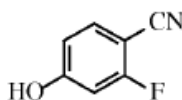


21

y

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

10



20

produciéndose el compuesto de fórmula I.

15 En otra realización, la oxidación de una amida de fórmula 29 de la etapa (c) comprende el uso de ozono. En otra realización, el agente de oxidación es un peroxiacido, por ejemplo, ácido peracético, (CH₃COOOH). En otra realización, el agente de oxidación es ácido meta-cloroperbenzoico (*m*-CPBA). En otra realización, el agente de oxidación es ácido monoperoxiptálico de magnesio (MMPP). En otra realización, el agente de oxidación es peróxido de hidrógeno junto con cantidades catalíticas (1,0-0,1 % molar) de sales de manganeso (2⁺).

20 La Figura 1J representa una realización de un proceso de preparación de una forma racémica de un compuesto de fórmula I.

25 En el presente documento, se desvela un proceso de preparación de enantiómeros puros de compuestos de la presente invención, que comprende las etapas de a) preparar una mezcla racémica de un compuesto de la presente invención; y b) separar el compuesto puro de la presente invención de su mezcla racémica.

30 En una realización, la separación del isómero (*R*) o enantiómero (*S*) ópticamente activos de la mezcla racémica de los compuestos de la presente invención 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 (por ejemplo, sales tartáricas o sales de quinina). En otra realización, las técnicas de cristalización incluyen cristalización diferencial de derivados auxiliares quirales (ésteres de mentol, etc.). En otra realización, la separación del isómero (*R*) o enantiómero (*S*) ópticamente activos de las mezclas racémicas de los compuestos de la presente invención comprende hacer reaccionar la mezcla del racemato con otro grupo quiral, formar una mezcla diastereomérica seguida de la separación de la diastereómeros y la eliminación del grupo quiral adicional, obteniéndose enantiómeros puros. En otra realización, la separación del isómero (*R*) o enantiómero (*S*) ópticamente activos de las mezclas racémicas de los compuestos de la presente

35

inención comprende la síntesis quiral. En otra realización, la separación del isómero (*R*) o enantiómero (*S*) ópticamente activos de las mezclas racémicas de los compuestos de la presente invención comprende la resolución biológica. En otra realización, la separación del isómero (*R*) o enantiómero (*S*) ópticamente activos de las mezclas racémicas de los compuestos de la presente invención comprende la resolución enzimática. En otra realización, la separación del isómero (*R*) o enantiómero (*S*) ópticamente activos de las mezclas racémicas de los compuestos de la presente invención comprende la separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral. En otra realización, la separación del isómero (*R*) o enantiómero (*S*) ópticamente activos de las mezclas racémicas de los compuestos de la presente invención comprende la cromatografía de afinidad. En otra realización, la separación del isómero (*R*) o enantiómero (*S*) ópticamente activos de las mezclas racémicas de los compuestos de la presente invención comprende la electroforesis capilar. En otra realización, la separación del isómero (*R*) o enantiómero (*S*) ópticamente activos de las mezclas racémicas de los compuestos de la presente invención comprende la formación de un grupo éster del grupo hidroxilo del carbono quiral con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido (-)-alcanfánico, la separación de los ésteres diastereómeros, obtenidos de esa manera, mediante cristalización fraccionada o preferentemente mediante cromatografía ultrarrápida y, a continuación, la hidrólisis de cada éster separado en el alcohol.

En otra realización, la pureza y la selectividad de un enantiómero obtenido mediante el proceso desvelado en el presente documento o mediante separación quiral de una mezcla racémica de la presente invención se puede determinar mediante análisis de HPLC.

En el presente documento, se revela que el proceso comprende además la etapa de convertir el compuesto SARM en su análogo, isómero, metabolito, derivado, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, *N*-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos.

De acuerdo con este aspecto desvelado en el presente documento, el reactivo usado para la reacción del derivado de amida, por ejemplo, el compuesto de fórmula 19 y el derivado de fenol tal como, por ejemplo, 20, se llevan a cabo en presencia de una base. Se puede usar cualquier base adecuada que desprotona el hidrógeno del resto -XH (por ejemplo, un resto fenol cuando X es O) y permita el acoplamiento. Los 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 (KHCO₃), hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio (NaH), hidruro de potasio (KH) e hidruro de litio (LiH), y similares.

El grupo saliente L, de acuerdo con este aspecto, y en una realización, puede comprender cualquier grupo eliminable considerado habitualmente para las reacciones químicas, como será conocido por el experto en la materia. Los grupos salientes adecuados son halógenos, por ejemplo, F, Cl, Br y I; ésteres de alquilsulfonato (-OSO₂R), en los que R es un grupo alquilo, por ejemplo, metanosulfonato (mesilato), trifluorometanosulfonato, etanosulfonato, 2,2,2-trifluoroetanosulfonato, perfluoro-butanossulfonato; ésteres de arilsulfonato (-OSO₂Ar), en los que Ar es un grupo arilo, por ejemplo, *p*-toluilsulfonato (tosilato), bencenosulfonato que puede estar sustituido o no sustituido por metilo, cloro, bromo, nitro y similares; NO₃, NO₂, o sulfato, sulfito, fosfato, fosfito, carboxilato, éster de imino, N₂ o carbamato.

De acuerdo con este aspecto descrito en el presente documento, la reacción se lleva a cabo en un disolvente o diluyente inerte adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, acetona, metil-etil-cetona, 2-propanol, aminas aromáticas tales como piridina; hidrocarburos alifáticos y aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida (DMAC). En una realización, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente o diluyente inerte adecuado como se describe anteriormente en el presente documento, convenientemente, en presencia de una base tal como trietilamina, y a una temperatura en el intervalo descrito anteriormente. En una realización, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura apropiada, como será conocido para un experto en la materia, por ejemplo, en el intervalo, de -20 a 120 °C o, por ejemplo, en o cerca de la temperatura ambiente.

El reactivo de acoplamiento definido anteriormente es un reactivo capaz de convertir el ácido carboxílico/ácido tiocarboxílico de fórmula 24 o 18 en un derivado reactivo del mismo, permitiendo así el acoplamiento con la amina correspondiente para formar un enlace de amida/tioamida. Un derivado reactivo adecuado de un ácido carboxílico/ácido tiocarboxílico es, por ejemplo, un haluro de acilo/haluro de tioacilo, por ejemplo, un cloruro de acilo/tioacilo formado por la reacción del ácido/tioácido 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/tioéster 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 acilo/tioacilo, por ejemplo, una azida formada por la reacción del ácido/tioácido y azida tal como difenilfosforilazida; un cianuro de acilo/cianuro de tioacilo, 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/tioácido y una carbodiimida tal como dicitlohexilcarbodiimida.

En el presente documento, se desvela que el proceso de preparación de un compuesto de la presente invención puede implicar la apertura de anillo en presencia de condiciones menos ácidas que, en otra realización, disminuye la probabilidad de obtención de las mezclas de compuestos, y proporciona un mayor rendimiento y pureza de un compuesto de interés. En una realización, la apertura de anillo de un proceso como se describe en el presente documento, para producir un ácido carboxílico de fórmula 13, se lleva a cabo en presencia de HBr que, en una realización, está a una concentración de hasta el 30 %, o en otra realización, de hasta el 40 %, o en otra realización, es de hasta el 25 %, o en otra realización, de hasta el 23 %, o en otra realización, de hasta entre 20 y 25 %. En el presente documento, se desvela que los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante síntesis a gran escala, proporcionando productos altamente puros con altos rendimientos.

En el presente documento, se desvela que la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente o diluyente inerte adecuado como se describe anteriormente en el presente documento, convenientemente, en presencia de una base tal como trietilamina, y a una temperatura en el intervalo descrito anteriormente.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son útiles en la prevención y el tratamiento de trastornos de debilitamiento muscular, trastornos relacionados con los huesos y trastornos relacionados con la diabetes.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son útiles, bien solos o como una composición, en varones y mujeres para el tratamiento de una variedad de afecciones relacionadas con las hormonas tales como hipogonadismo, sarcopenia, disfunción eréctil, falta de libido, osteoporosis y fertilidad. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son útiles en la estimulación o el fomento o el restablecimiento de la función a diversos procesos que, a su vez, generan en el tratamiento de las afecciones que se describen en el presente documento, incluyendo, entre otras, la potenciación de la eritropoyesis, osteogénesis, crecimiento muscular, absorción de glucosa, secreción de insulina y/o prevención de la lipídogénesis, coagulación, resistencia a la insulina, aterosclerosis, actividad de los osteoclastos y otros.

En una realización, los usos médicos desvelados en el presente documento hacen uso del compuesto descrito en contacto o unido a un receptor y, de ese modo, media los efectos descritos. En algunas realizaciones, el receptor es un receptor nuclear que, en una realización, es un receptor de andrógenos o, en otra realización, es un receptor de estrógenos o, en otra realización, es un receptor de progesterona o, en otra realización, es un receptor de glucocorticoides. En algunas realizaciones, la multitud de efectos se puede producir de forma simultánea, en función de la unión a múltiples receptores en el sujeto. En algunas realizaciones, los efectos selectivos del tejido de los compuestos descritos en el presente documento proporcionan una acción simultánea sobre diferentes órganos diana.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona usos médicos que comprenden la administración de una composición que comprende los compuestos descritos. Como se usa en el presente documento, "composición farmacéutica" significa una "cantidad terapéuticamente eficaz" del principio activo, es decir, el compuesto de Fórmula I, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento se refiere a la cantidad que proporciona un efecto terapéutico para una afección dada y un régimen de administración.

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

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto por cualquier vía conocida por un experto en la materia, tal como por vía oral, parenteral, intravascular, paracanceral, transmucosa, transdérmica, intramuscular, intranasal, intravenosa, intradérmica, subcutánea, sublingual, intraperitoneal, intraventricular, intracraneal, intravaginal, por inhalación, rectal, intratumoral, o por cualquier medio en el que la composición se pueda administrar al tejido (por ejemplo, aguja o catéter). Como alternativa, se puede desear la administración tópica para la aplicación a células de la mucosa, a la piel o la aplicación ocular. Otra vía de administración es a través de la aspiración o la formulación de aerosol.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser para la administración oral, y formularse, por tanto, en una forma adecuada para la administración oral, es decir, en forma de un preparado sólido o líquido. Las formulaciones orales sólidas adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, microgránulos, polvos y similares. Las formulaciones orales líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y similares. En el presente documento, se desvela que los compuestos SARM se pueden formular en una cápsula. De acuerdo con esta realización, las composiciones de la presente invención comprenden, además de un compuesto de la presente invención y el vehículo o diluyente inerte, una cápsula de gelatina dura.

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

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para su administración por inyección intravenosa, intraarterial o intramuscular de un preparado líquido. Las formulaciones líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y similares. En una realización, las composiciones farmacéuticas se administrarán por vía intravenosa y, por tanto, se formulan en una forma adecuada para la administración intravenosa. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se administrarán intraarterialmente y, por tanto, se formulan en una forma adecuada para la administración intraarterial. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se administrarán por vía intramuscular y, por tanto, se formulan en una forma adecuada para la administración intramuscular.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para su administración por vía tópica en superficies del cuerpo y, por tanto, se formulan en una forma adecuada para la administración tópica. Las 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 y se aplican como soluciones, suspensiones o emulsiones en un diluyente fisiológicamente aceptable con o sin un vehículo farmacéutico.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para su administración como un supositorio, por ejemplo, un supositorio rectal o un supositorio uretral. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para su administración por implantación subcutánea de un microgránulo. En una realización adicional, el microgránulo proporciona la liberación controlada de un compuesto como se describe en el presente documento en un período de tiempo. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para su administración por vía intravaginal.

El compuesto activo se puede formular para que se libere en una vesícula, en particular, un liposoma (véase Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Treat *et al.*, en "Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer", Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, pág. 363-366 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pág. 317-327; véase, en general, *ibid.*).

Como se usa en el presente documento, los "vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables" son bien conocidos por los expertos en la materia. El vehículo o diluyente puede ser un vehículo o diluyente sólido para las formulaciones sólidas, un vehículo o diluyente líquido para las formulaciones líquidas, o mezclas de los mismos.

Los vehículos o diluyentes sólidos incluyen, pero sin limitación, 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 cálcico, óxido de magnesio, talco o mezclas de los mismos.

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 ha de entender que la presente invención engloba cualquier realización de un compuesto descrito en el presente documento que, en algunas realizaciones, se denomina "un compuesto de la presente invención".

Los excipientes y vehículos adecuados pueden ser, de acuerdo con las realizaciones de la invención, sólidos o líquidos, y el tipo, en general, se selecciona basándose en el tipo de administración que se esté usando. Los liposomas también se pueden usar para administrar la composición. Los ejemplos de vehículos sólidos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, gelatina y agar. Las formas de dosificación oral pueden contener aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores del flujo y agentes de fusión. Las formas de dosificación líquidas pueden contener, por ejemplo, disolventes adecuados, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, espesantes y agentes de fusión. Las formas parenteral e intravenosa deben incluir también los minerales y otros materiales para hacerlos compatibles con el tipo de sistema de inyección o de administración seleccionado. Por supuesto, también se pueden usar otros excipientes.

Para las formulaciones líquidas, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones o aceites. Los 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, incluyendo solución salina y medios tamponados. Los ejemplos de aceites son los derivados del petróleo, de origen 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 la inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial o intramuscular) incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, lactato de Ringer y aceites no volátiles. Los vehículos intravenosos incluyen rellenos de fluidos y nutrientes, rellenos de electrolitos tales como los basados en dextrosa de Ringer, y similares. Son ejemplos los líquidos estériles tales como el agua y los aceites, con o sin la adición de un tensioactivo y otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En general, los vehículos líquidos preferidos son el agua, la solución salina, la dextrosa acuosa y las soluciones de azúcar relacionadas, y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, particularmente para las soluciones inyectables. Son ejemplos de aceites los derivados del petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuate, 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 desintegrantes (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, glicolato de almidón sódico), tampones (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato) de diversos pH y fuerzas iónicas, aditivos tales como albúmina o gelatina para prevenir la absorción en las superficies, detergentes (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), inhibidores de proteasa, tensioactivos (por ejemplo, laurilsulfato sódico), potenciadores de la permeación, agentes solubilizantes (por ejemplo, cremofor, glicerol, polietilenglicerol, cloruro de benzalconio, benzoato de bencilo, ciclodextrinas, ésteres de sorbitán, ácidos esteáricos), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito sódico, hidroxianisol butilado), estabilizantes (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, Timerosal, alcohol bencílico, parabenos), agentes colorantes, lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato magnésico, polietilenglicol, laurilsulfato sódico), fluidificantes (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), plastificantes (por ejemplo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulsificantes (por ejemplo, carbómero, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato sódico), cubiertas de polímero (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas), agentes formadores de cubiertas y filmógenos (por ejemplo, etilcelulosa, acrilatos, polimetacrilatos) y/o adyuvantes.

En el presente documento, se desvela que las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden ser composiciones de liberación controlada, es decir, composiciones en las que el compuesto de la presente invención se libera durante un período de tiempo después de la administración. Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen la 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 el presente documento, se desvela que la composición farmacéutica se puede liberar en un sistema de liberación controlada. Por ejemplo, el agente puede administrarse usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otras formas de administración. En una realización, se puede usar 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, se pueden usar materiales poliméricos. En otra realización más, se puede colocar un sistema de liberación controlada cerca de la diana terapéutica, es decir, el cerebro, requiriéndose así solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en "Medical Applications of Controlled Release", *supra*, vol. 2, pág. 116-138 (1984). Otros sistemas de liberación controlada se describen en la revisión de Langer (*Science* 249:1627-1633 (1990)).

Las composiciones también pueden incluir la incorporación del material activo en o sobre preparaciones de partículas de compuestos poliméricos tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, hidrogeles, etc., o sobre liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilamelares o multilamelares, fantasmas eritrocitarios o esferoplastos). Dichas composiciones influirán en el estado físico, la solubilidad, la estabilidad, la tasa de liberación *in vivo* y la tasa de eliminación *in vivo*.

También se desvelan en el presente documento composiciones de partículas recubiertas con polímeros (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas) y el compuesto acoplado a anticuerpos dirigidos contra receptores específicos del tejido, ligandos o antígenos, o acoplado a ligandos de receptores específicos del tejido.

También se desvelan en el presente documento compuestos modificados por la unión covalente de polímeros hidrosoluble tales como el polietilenglicol, copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o poliprolina. Los compuestos modificados se conocen por presentar semividas sustancialmente más largas en sangre tras la inyección intravenosa que los correspondientes compuestos sin modificar (Abuchowski *et al.*, 1981; Newmark *et al.*, 1982; y Katre *et al.*, 1987). Dichas modificaciones también pueden aumentar la solubilidad del compuesto en una solución acuosa, eliminar la agregación, aumentar la estabilidad física y química del compuesto, y reducir enormemente la inmunogenicidad y la reactividad del compuesto. Como resultado de ello, se puede alcanzar la actividad biológica deseada *in vivo* mediante la administración de dichos aductos de polímero-compuesto menos frecuentemente o a dosis inferiores a las del compuesto sin modificar.

En la técnica, se conoce bien la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulación o de formación de comprimidos. El ingrediente terapéutico activo se suele mezclar con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el principio activo. Para la administración oral, los compuestos de la presente invención o sus sales fisiológicamente aceptables se mezclan con aditivos habituales para este fin, tales como vehículos, estabilizantes o diluyentes inertes, y se convierten mediante métodos habituales en formas adecuadas para la administración, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina duras o blandas, soluciones acuosas, alcohólicas o aceitosas. Para la administración parenteral, los compuestos de la presente invención o sus sales fisiológicamente aceptables y similares se convierten en una solución, suspensión o emulsión, si se desea, con las sustancias habituales y adecuadas para este fin, por ejemplo, solubilizantes u otros.

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

Para el uso en medicina, las sales del compuesto serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácido que, por ejemplo, se pueden formar mezclando una solución del compuesto de acuerdo con la 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, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención. En una realización, dichas composiciones son útiles para la terapia de sustitución de testosterona oral.

En una realización, la presente invención también proporciona una composición que comprende dos o más compuestos de la presente invención, o isómeros ópticos o sales de los mismos. La presente invención también se refiere a composiciones y a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención solo o en combinación con una progestina o un estrógeno, o, en otra realización, el compuesto quimioterapéutico, osteogénico o miogénico, u otros agentes adecuados para aplicaciones como las descritas en el presente documento. En una realización, las composiciones de la presente invención comprenderán un vehículo, un diluyente o una sal adecuados.

En una realización, los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender la administración de un compuesto de fórmula I de la presente invención a diversas dosis. En una realización, el compuesto de la presente invención se administrará a una dosis de 0,1 a 200 mg al día. En una realización, el compuesto de la presente invención se administrará a una dosis de 0,1 a 10 mg, o en otra realización, de 0,1 a 26 mg, o en otra realización, de 0,1 a 60 mg, o en otra realización, de 0,3 a 16 mg, o en otra realización, de 0,3 a 30 mg, o en otra realización, de 0,6 a 26 mg, o en otra realización, de 0,6 a 60 mg, o en otra realización, de 0,76 a 16 mg, o en otra realización, de 0,76 a 60 mg, o en otra realización, de 1 a 6 mg, o en otra realización, de 1 a 20 mg, o en otra realización, de 3 a 16 mg, o en otra realización, de 30 a 60 mg, o en otra realización, de 30 a 76 mg, o en otra realización, de 100 a 2.000 mg.

En una realización, los usos médicos pueden comprender la administración de un compuesto de fórmula I de la presente invención a diversas dosis. En una realización, el compuesto de la presente invención se administrará a una dosis de 1 mg. En otra realización, el compuesto de la presente invención se administrará a una dosis de 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 el presente documento, se desvela el uso médico de una composición farmacéutica que comprende a) cualquier realización de un compuesto de fórmula I descrito en el presente documento; y b) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento, se desvela el uso médico de una composición farmacéutica que comprende a) cualquier realización del compuesto de fórmula I descrito en el presente documento; b) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; c) un adyuvante del flujo; y d) un lubricante.

En el presente documento, se desvela el uso médico de una composición farmacéutica que comprende a) cualquier realización del compuesto de fórmula I descrito en el presente documento; b) lactosa monohidratada; c) celulosa microcristalina; d) estearato de magnesio; y e) dióxido de silicio coloidal.

Las composiciones que comprenden los compuestos de la presente invención ofrecen la ventaja de que los compuestos son ligandos no esteroideos para el receptor de andrógenos, y presentan actividad anabólica *in vivo*. De acuerdo con este aspecto, dichos compuestos no vienen acompañados de efectos secundarios graves, proporcionan modos de administración convenientes y menores costes de producción, y son biodisponibles por vía oral, carecen de reactividad cruzada significativa con otros receptores de esteroides no deseados, y pueden poseer largas semividas biológicas.

Para la administración a mamíferos, y particularmente a seres humanos, se espera que el médico determine la dosis real y la duración del tratamiento que sean más adecuadas para un individuo, y pueden variar con la edad, el peso y la respuesta del individuo en particular.

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 también pueden comprender humectantes, agentes emulsionantes y/o dispersantes. En otra realización, las composiciones también pueden comprender agua estéril o cualquier otro medio inyectable estéril.

En una realización, la invención proporciona compuestos y composiciones, incluyendo cualquier realización de un compuesto de fórmula I descrito en el presente documento, para su uso en cualquiera de los usos médicos de la presente invención, como se describe en el presente documento. En una realización, el uso de un compuesto de la presente invención o de una composición que comprende el mismo tendrá utilidad en la inhibición, supresión, mejora o estimulación de una respuesta deseada en un sujeto, como será entendido por un experto en la materia. En otra realización, las composiciones pueden comprender además principios activos adicionales, cuya actividad sea útil para la aplicación particular para la que se esté administrando el compuesto de la presente invención.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenderán además un inhibidor de 5-alfa-reductasa (5ARI), uno o varios SARM, un modulador selectivo del receptor estrógeno (SERM), un inhibidor de aromatasas tal como, pero sin limitación, anastrozol, exemestano o letrozol; un agonista o antagonista de GnRH, un ligando de GR esteroideo o no esteroideo, un ligando de PR esteroideo o no esteroideo, un antagonista de AR esteroideo o no esteroideo, un inhibidor de 17-aldocetorreductasa o inhibidor de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Dichas composiciones se pueden usar, en algunas realizaciones, para tratar una afección dependiente de las hormonas, tal como, por ejemplo, infertilidad, neoplasia de un cáncer sensible a las hormonas, por ejemplo, un cáncer gonadal o un cáncer urogenital.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá los compuestos descritos en el presente documento, así como otro compuesto terapéutico, incluyendo, entre otros, un 5ARI tal como finasterida, dutasterida, izonsterida; otros SARM 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, LGD-3303, 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, GSK971086, GSK2420A, 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; SERM tales como tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, idoxifeno, toremifeno, ospemifeno, droloxifeno, raloxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, PPT (1,3,5-tris(4-hidroxifenil)-4-propil-1*H*-pirazol), diarilpropionitrilo (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, dietilestibestrol, coumestrol, genisteína, 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, tales como leuprolida, goserelina, triptorelina, alfaprostol, histrelina, detirelix, ganirelix, antida iturelix, cetorelix, ramorelix, ganirelix, antarelix, teverelix, abarelix, ozarelix, sufugolix, prazarelix, degarelix, NBI-56418, TAK-810, acilina; agonista/antagonista de FSH, agonista/antagonistas de de LH, inhibidores de la aromatasas tales como letrozol, anastrozol, atamestano, fadrozol, minamestano, exemestano, plomestano, liarozol, NKS-01, vorozol, YM-511, finrozol, 4-hidroxiandrostenodiona, aminoglutetimida, rogletimida; ligandos del receptor de glucocorticoides esteroideos y no esteroideos tales como ZK-216348, ZK-243149, ZK-243185, LGD-5552, mifepristona, RPR-106541, ORG-34517, GW-215864X, Sesquicillina, CP-472555, CP-394531, A-222977, AL-438, A-216054, A-276575, CP-394531, CP-409069, UGR-07; ligandos del receptor de progesteronas esteroideos y no esteroideos; antagonistas de AR esteroideos y no esteroideos tales como flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida, inhibidores de hidroxiesteroide deshidrogenasa, ligando de PPAR α tal como bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil; ligandos de PPAR γ tales como darglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, rivoglitazona, netoglitazona; ligandos de PPAR de doble acción tales como naveglitazar, farglitazar, tesaglitazar, ragaglitazar, oxeglitazar, PN-2034, PPAR δ ; inhibidores de 17-cetorreductasa, 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.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenderán además ligando del receptor de grelina o análogos y secretagogos de la hormona del crecimiento, IGF-I, análogos de IGF-I y secretagogos, análogos de miostatina, inhibidores del proteasoma, esteroide androgénico/anabólico, Enbrel, agonista del receptor de melanocortina 4, insulinas o combinaciones de los mismos. Dichas composiciones se pueden usar, en algunas realizaciones, para el tratamiento de la sarcopenia o una afección músculo-esquelética.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá los compuestos descritos en el presente documento, así como otro compuesto terapéutico, incluyendo entre otros, 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 anabólico/androgénico tal como testosterona/oxandrolona; un agonista del receptor de melanocortina 4 tal como bremelanotida, una grelina o análogo de la misma tal como la 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-Leu4J-OB3, rAAV-leptina, AAV-hOB, rAAVhOB; una insulina (formulaciones de acción corta, intermedia y larga; un cortisol o corticosteroide, o una combinación de los mismos.

En el presente documento, se desvelan composiciones que comprenden los agentes individuales para su administración por separado y por vías similares o alternativas, formuladas según lo apropiado para la vía de administración. En el presente documento, se desvelan composiciones que comprenden los agentes individuales para su administración en la misma formulación. En el presente documento, se desvelan formulaciones para la administración escalonada, la administración simultánea o la administración de los diversos agentes en el transcurso de tiempo, sin embargo, sus efectos son sinérgicos en el sujeto.

Se ha de entender que cualquiera de los anteriores medios, tiempos, vías o combinaciones de los mismos, de la administración de dos o más agentes se ha de considerar como englobado en la expresión "administrado en combinación", como se describe en el presente documento.

En una realización, el compuesto de la presente invención se administrará 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 el diagnóstico, control o tratamiento del cáncer. En una realización, los anticuerpos monoclonales reaccionan contra antígenos específicos en las células cancerosas. En una realización, el anticuerpo monoclonal actúa como un antagonista de los receptores de células cancerosas. En una realización, los anticuerpos monoclonales mejoran la respuesta inmune del paciente. En una realización, los anticuerpos monoclonales actúan contra factores de crecimiento celular, bloqueando así el crecimiento de células cancerosas. En una realización, los anticuerpos monoclonales anticancerosos se conjugan o se enlazan a fármacos anticancerosos, radioisótopos, otros modificadores de la respuesta biológica, otras toxinas o una combinación de los mismos. En una realización, los anticuerpos monoclonales anticancerosos se conjugan o se enlazan a un compuesto SARM como se describe anteriormente en el presente documento.

En otra realización, la presente invención incluye compuestos y composiciones en los que un compuesto de la invención bien se combina con, o se une covalentemente a, un agente unido a un agente de dirección tal como un anticuerpo monoclonal (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal murino o humanizado). En una realización, el agente unido a un agente de dirección es un agente citotóxico. Se apreciará que la última combinación puede permitir la introducción de agentes citotóxicos en, por ejemplo, células cancerosas con una mayor especificidad. Por lo tanto, la forma activa del agente citotóxico (es decir, la forma libre) estará presente únicamente en las células diana para el anticuerpo. Por supuesto, los compuestos de la invención también se pueden combinar con anticuerpos monoclonales que tengan actividad terapéutica contra el cáncer.

En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un inhibidor selectivo de tirosina quinasa. En algunas realizaciones, el inhibidor selectivo de tirosina quinasa inhibe sitios catalíticos de los receptores promotores del cáncer, inhibiendo con ello el crecimiento del tumor. En una realización, un inhibidor selectivo de tirosina quinasa modula la señalización del factor de crecimiento. En algunas realizaciones, el inhibidor selectivo de tirosina quinasa se dirige a miembros de la familia de EGFR (ERB B/HER). En una realización, el inhibidor selectivo de tirosina quinasa es un inhibidor de tirosina quinasa BCR-ABL. En una realización, el inhibidor selectivo de tirosina quinasa es un inhibidor de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico. En una realización, el inhibidor selectivo de tirosina quinasa es un inhibidor de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular. En una realización, el inhibidor selectivo de tirosina quinasa es un inhibidor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

En una realización, el compuesto se administrará en combinación con una vacuna contra el cáncer. En una realización, la vacuna contra el cáncer es una vacuna terapéutica que, por lo tanto, trata un cáncer existente. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer es una vacuna profiláctica que, por tanto, previene el desarrollo de cáncer. En una realización, los dos tipos de vacunas tienen el potencial de reducir la carga cancerosa. En una realización, las vacunas de tratamiento o terapéuticas se administran a pacientes con cáncer, y están destinadas a reforzar las defensas naturales del organismo contra el cáncer que ya se ha desarrollado. En una realización, las vacunas terapéuticas pueden prevenir el crecimiento adicional de cánceres existentes, prevenir la recurrencia de los

- 5 cánceres tratados o eliminar las células cancerosas no muertas mediante tratamientos previos. En algunas realizaciones, las vacunas de prevención o profilácticas se administran a individuos sanos y están diseñadas para tratar el cáncer en individuos que presentan un alto riesgo de enfermedad. En una realización, la vacuna contra el cáncer es una vacuna de antígeno/adyuvante. En una realización, la vacuna contra el cáncer es una vacuna de tumor de células enteras. En una realización, la vacuna contra el cáncer es una vacuna de células dendríticas. En una realización, la vacuna contra el cáncer comprende vectores virales y/o vacunas de ADN. En una realización, la vacuna contra el cáncer es una vacuna idiopática.
- 10 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente quimioterapéutico contra el cáncer. En una realización, el agente quimioterapéutico contra el cáncer es un agente alquilante tal como, pero sin limitación, ciclofosfamida. En una realización, el agente quimioterapéutico contra el cáncer es un antibiótico citotóxico tal como, pero sin limitación, doxorubicina. En una realización, el agente quimioterapéutico contra el cáncer es un antimetabolito tal como, pero sin limitación, metotrexato. En una realización, el agente quimioterapéutico contra el cáncer es un alcaloide de la vinca tal como, pero sin limitación, vindesina. En algunas realizaciones, los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer incluyen compuestos de platino tales como, pero sin limitación, carboplatino y taxanos tales como docetaxel. En una realización, el agente quimioterapéutico contra el cáncer es un inhibidor de aromatasa tal como, pero sin limitación, anastrozol, exemestano o letrozol.
- 15 En una realización, el compuesto se administrará 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 bloqueador del receptor de angiotensina II tal como losartán. En una realización, el compuesto se administra en combinación con selenio, cachecinas de té verde, palma enana americana, licopeno, vitamina D, soja en la dieta, genisteína o isoflavona.
- 20 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con agentes antineoplásicos tales como agentes alquilantes, antibióticos, antineoplásicos hormonales y antimetabolitos. Los ejemplos de agentes alquilantes útiles incluyen alquilsulfonatos tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como una benzodizepa, carboquona, meturedapa y uredepa; etileniminas y metilmelaminas tales como alretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofos-foramida y trimetilolmelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clomafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida y mostaza de uracilo; ureas nitrosas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol y pipobromano. Más de dichos agentes serán conocidos por los expertos en química y oncología.
- 25 En algunas realizaciones, otros agentes adecuados para la combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la síntesis de proteínas tales como abrina, ácido aurintricarboxílico, cloranfenicol, colicina E3, cicloheximida, toxina de la difteria, edeine A, emetina, eritromicina, etionina, fluoruro, 5-fluorotriptófano, ácido fusídico, difosfonato de guanililmetilendifosfonato y guanililimidodifosfato, kanamicina, kasugamicina, kirromicina y O-metiltreonina, modicina, neomicina, norvalina, pactamicina, paromomicina, puromicina, ricina, α -sarcina, toxina Shiga, showdomicina, esparsomicina, espectinomicina, estreptomina, tetraciclina, tiostreptona y trimetoprima. Los inhibidores de la síntesis de ADN, incluyendo agentes alquilantes tales como dimetilsulfato, mitomicina C, mostazas de nitrógeno y azufre, MNNG y NMS; los agentes intercalantes tales como colorantes de acridina, actinomicinas, adriamicina, antracenos, benzopireno, bromuro de etidio, diyoduro de propidio-entrelazamiento, y agentes tales como distamicina y netropsina, también se pueden combinar con los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas. Los análogos de bases de ADN tales como aciclovir, adenina, β -1-D-arabinósido, ametofterina, aminopterina, 2-aminopurina, afidicolina, 8-azaguanina, azaserina, 6-azauracilo, 2'-azido-2'-desoxinucléosidos, 5-bromodesoxicidina, citosina, β -1-D-arabinósido, diazooxinorleucina, didesoxinucléosidos, 5-fluorodesoxicidina, 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo, hidroxurea y 6-mercaptapurina también se puede usar en terapias de combinación con los compuestos de la invención. Los inhibidores de la topoisomerasa tales como coumestricina, ácido nalidíxico, novobiocina y ácido oxolínico, inhibidores de la división celular, incluyendo colcemida, colchicina, vinblastina y vincristina; e inhibidores de la síntesis de ARN incluyendo actinomicina D, α -amanitina y otras amatoxinas fúngicas, cordicepina (3'-desoxiadenosina), diclororibofuranosil bencimidazol, rifampicina, estreptovaricina y estreptolidigina también se pueden combinar con los compuestos de la invención para proporcionar composiciones farmacéuticas.
- 35 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con una vacuna para el cáncer de próstata, acetato de alisol B, bloqueador del receptor de angiotensina II, u otros conocidos en la técnica. En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente para disminuir la hipertrofia (benigna o maligna) de próstata, tal como, por ejemplo, selenio, cachecinas de té verde, palma enana americana, licopeno, vitamina D, soja en la dieta, genisteína y producto alimenticio de isoflavona y otros.
- 40 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente inmunomodulador. En una realización, el agente inmunomodulador es un agente inmunosupresor. En una realización, los agentes inmunosupresores comprenden corticosteroides, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimus - FK-506, globulina anti-timocitos, moeftil micofenolato o una combinación de los mismos. En una realización, el corticosteroide es un glucocorticoide.
- 45 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente inmunomodulador. En una realización, el agente inmunomodulador es un agente inmunosupresor. En una realización, los agentes inmunosupresores comprenden corticosteroides, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimus - FK-506, globulina anti-timocitos, moeftil micofenolato o una combinación de los mismos. En una realización, el corticosteroide es un glucocorticoide.
- 50 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente inmunomodulador. En una realización, el agente inmunomodulador es un agente inmunosupresor. En una realización, los agentes inmunosupresores comprenden corticosteroides, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimus - FK-506, globulina anti-timocitos, moeftil micofenolato o una combinación de los mismos. En una realización, el corticosteroide es un glucocorticoide.
- 55 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente inmunomodulador. En una realización, el agente inmunomodulador es un agente inmunosupresor. En una realización, los agentes inmunosupresores comprenden corticosteroides, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimus - FK-506, globulina anti-timocitos, moeftil micofenolato o una combinación de los mismos. En una realización, el corticosteroide es un glucocorticoide.
- 60 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente inmunomodulador. En una realización, el agente inmunomodulador es un agente inmunosupresor. En una realización, los agentes inmunosupresores comprenden corticosteroides, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimus - FK-506, globulina anti-timocitos, moeftil micofenolato o una combinación de los mismos. En una realización, el corticosteroide es un glucocorticoide.
- 65 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente inmunomodulador. En una realización, el agente inmunomodulador es un agente inmunosupresor. En una realización, los agentes inmunosupresores comprenden corticosteroides, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimus - FK-506, globulina anti-timocitos, moeftil micofenolato o una combinación de los mismos. En una realización, el corticosteroide es un glucocorticoide.

En una realización, el agente inmunomodulador es un agente inmunoestimulante. En una realización, el agente inmunoestimulante es un inmunoestimulante específico, de este modo, proporciona especificidad antigénica durante una respuesta inmune, tal como una vacuna o cualquier antígeno. En una realización, el agente inmunoestimulante es un inmunoestimulante inespecífico que, por lo tanto, actúa independientemente de la especificidad antigénica para aumentar la respuesta inmune de otro antígeno o estimula componentes del sistema inmune sin especificidad antigénica. En una realización, el inmunoestimulante inespecífico es adyuvante completo de Freund. En una realización, el inmunoestimulante inespecífico es adyuvante incompleto de Freund. En una realización, el inmunoestimulante inespecífico es un adyuvante Montanide ISA, en una realización, el inmunoestimulante inespecífico es de un adyuvante de Ribí. En una realización, el inmunoestimulante inespecífico es un TiterMax de Hunter. En una realización, el inmunoestimulante inespecífico es un adyuvante de sal de aluminio. En una realización, el inmunoestimulante inespecífico es una proteína adsorbida en nitrocelulosa. En una realización, el inmunoestimulante inespecífico es un adyuvante Gerbu.

En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente que trata enfermedades, trastornos o afecciones de los huesos, tales como osteoporosis, fracturas óseas, etc., y, en el presente documento, se desvela el tratamiento de los mismos mediante la administración de los compuestos descritos en el presente documento, solos o en combinación con otros agentes.

En una realización, se ha demostrado que los marcadores de la renovación ósea son una herramienta eficaz, validada por el científico clínico para controlar la actividad de los huesos. En otra realización, se usan hidroxiprolina urinaria, fosfatasa alcalina en suero, fosfatasa ácida resistente al tartrato y los niveles de osteocalcina, junto con la proporción de calcio-creatinina en orina como marcadores de la renovación ósea. En otra realización, se usan los niveles de osteocalcina como un marcador de la formación ósea. En otra realización, se usa el c-telopéptido como un marcador de la resorción ósea.

En una realización, la presente invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento, la prevención, la supresión o la inhibición de, o la reducción del riesgo de desarrollar un hecho relacionado con el esqueleto (SRE), tal como fracturas óseas, cirugía de la médula, radiación del hueso, compresión de la médula espinal, nueva metástasis ósea, pérdida de hueso o una combinación de los mismos en un sujeto con cáncer, en la que el compuesto se administra como se describe en el presente documento y/o su análogo, derivado, isómero, metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, *N*-óxido, o cualquier combinación de los mismos. En el presente documento, se desvela el tratamiento de un SRE con el compuesto de fórmula (I) en un sujeto con cáncer de próstata sometido o que ha sido sometido a terapia de privación de andrógenos (ADT).

En una realización, los hechos relacionados con el esqueleto tratados usando los compuestos desvelados en el presente documento y/o utilizando las composiciones proporcionadas en el presente documento, son las fracturas que, en una realización, son fracturas patológicas, fracturas no traumáticas, fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales, fracturas morfométricas o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, las fracturas pueden ser fracturas simples, compuestas, transversales, en tallo verde o conminutas. En una realización, las fracturas pueden ser de cualquier hueso del cuerpo que, en una realización, es una fractura en uno cualquiera o más huesos del brazo, muñeca, mano, dedo, pierna, tobillo, pie, dedo del pie, cadera, clavícula o una combinación de los mismos.

En otra realización, los compuestos y/o las composiciones proporcionados en el presente documento son eficaces para su uso en el tratamiento, la prevención, la supresión, la inhibición o la reducción del riesgo de hechos relacionados con el esqueleto tales como fracturas patológicas, compresión de la médula espinal, hipercalcemia, dolor relacionado con los huesos o su combinación.

En otra realización, los hechos relacionados con el esqueleto buscados ser tratados usando los compuestos desvelados en el presente documento y/o utilizando las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden la necesidad de cirugía ósea y/o radiación ósea que, en algunas realizaciones, es para el tratamiento del dolor generado por el daño del hueso o la compresión del nervio. En otra realización, los hechos relacionados con el esqueleto buscados ser tratados usando los compuestos desvelados en el presente documento y/o utilizando las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden la compresión de la médula espinal o la necesidad de cambios en la terapia antineoplásica, incluyendo cambios en la terapia hormonal, en un sujeto. En algunas realizaciones, los hechos relacionados con el esqueleto buscados ser tratados usando los compuestos desvelados en el presente documento y/o utilizando las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden tratar, suprimir, prevenir, reducir la incidencia de, o retrasar la progresión o la gravedad de metástasis óseas o pérdida de hueso. En una realización, la pérdida de hueso puede comprender osteoporosis, osteopenia o una combinación de las mismas. En una realización, los hechos relacionados con el esqueleto pueden comprender cualquier combinación de las realizaciones enumeradas en el presente documento.

En una realización, los compuestos desvelados en el presente documento y/o las composiciones proporcionadas en el presente documento son eficaces en la reducción de metástasis óseas tales como en términos del número de focos, del tamaño de los focos o de una combinación de los mismos. De acuerdo con este aspecto de la invención y en una realización, en el presente documento se desvela una composición para su uso en la prevención o inhibición

de metástasis cancerosas en los huesos de un sujeto, que comprende un compuesto de la invención y toremifeno, raloxifeno, tamoxifeno o un análogo, derivado funcional, metabolito o una combinación de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización, dichos metabolitos pueden comprender ospemifeno, fispemifeno o su combinación. En una realización, el cáncer es cáncer de próstata.

5 Un experto en la materia reconocería fácilmente que los cambios en la terapia antineoplásica de acuerdo con la invención desvelada en el presente documento, utilizando las composiciones proporcionadas en el presente documento, pueden realizarse en función de, o ajustarse o variarse en función de, entre otras cosas, la gravedad de la enfermedad subyacente, la fuente de la enfermedad subyacente, el grado de dolor del paciente y la fuente de dolor del paciente, así como la etapa de la enfermedad. Los cambios terapéuticos pueden incluir, en ciertas realizaciones, cambios en la vía de administración (por ejemplo, intracavital, intraarterial, intratumoral, etc.), formas de las composiciones administradas (por ejemplo, comprimidos, elixires, suspensiones, etc.), cambios en la dosis y similares. Cada uno de estos cambios se reconoce bien en la técnica, y está englobado por las realizaciones proporcionadas en el presente documento.

15 En una realización, los hechos relacionados con el esqueleto son el resultado de la terapia del cáncer. En una realización, los hechos relacionados con el esqueleto son el resultado de la terapia de privación de hormonas, mientras que, en otra realización, son un producto de la terapia de privación de andrógenos (ADT).

20 En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o reversión de los efectos secundarios inducidos por la terapia de privación de andrógenos (ADT) tales como reducción de la masa muscular, disminución de la fuerza muscular, fragilidad, hipogonadismo, osteoporosis, osteopenia, disminución de la BMD y/o disminución de la masa ósea.

25 En los varones, aunque la disminución natural de las hormonas sexuales en la madurez (disminución directa de los andrógenos, así como menores niveles de estrógenos derivados de la aromatización periférica de los andrógenos) está asociada con la fragilidad de los huesos, este efecto es más pronunciado en los varones que han sido sometidos a terapia de privación de andrógenos.

30 Dichos agentes para un uso combinado pueden comprender un SERM, como se describe en el presente documento, un bisfosfonato, por ejemplo, alendronato, tiludroato, clodroniato, pamidronato, etidronato, zolendronato, cimadronato, neridronato, ácido minodróico, ibandronato, risedronato, homoesidronato, una calcitonina, por ejemplo, salmon, Elcatonina, SUN-8577, TJN-135; vitamina D o un derivado (ZK-156979); un ligando del receptor de la 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, DP-035, un estrógeno, derivado de estrógeno o estrógeno conjugado; un antiestrógeno, progestina, estrógeno/progestina sintético; un mAb de ligando RANK, por ejemplo, denosumab o AMG162 (Amgen); un antagonista de los receptores de la integrina $\alpha\beta3$; un inhibidor de ATPasa vacuolar de osteoclastos; un antagonista de la unión de VEGF a receptores de osteoclastos; un antagonista del receptor de calcio; PTh (hormona paratiroidea) o análogos de la misma, análogos de PTHrP (péptido relacionado con la hormona paratiroidea), inhibidores de la catepsina K (AAE581); ranelato de estroncio; tibolona; HCT-1026, PSK3471; maltolato de galio; Nutropin AQ®; prostaglandinas, inhibidor de la proteína quinasa p38; una proteína morfogenética ósea; un inhibidor del antagonismo de BMP, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, una vitamina K o derivado, un agente contra la resorción, una ipriflavona, una sal de fluoruro, suplemento de calcio dietético, osteoprotegerina, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, se contempla la administración combinada de un SARM como el descrito en el presente documento, osteoprotegerina y hormona paratiroidea para el tratamiento de cualquier enfermedad, trastorno o afección del hueso.

50 En una realización, el agente inmunomodulador es un agente antiinflamatorio. En una realización, el agente antiinflamatorio es un agente antiinflamatorio no esteroideo. En una realización, el agente antiinflamatorio no esteroideo es un inhibidor de cox-1. En una realización, el agente antiinflamatorio no esteroideo es un inhibidor de cox-2. En una realización, el agente antiinflamatorio no esteroideo es un inhibidor de cox-1 y cox-2. En algunas realizaciones, los agentes antiinflamatorios no esteroideos incluyen, pero sin limitación, aspirina, salsalato, diflunisal, ibuprofeno, fenoprofeno, flubiprofeno, fenamato, quetoprofeno, nabumetona, piroxicam, naproxeno, diclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetina, etodolac, quetorolac, oxaprozina o celecoxib. En una realización, el agente antiinflamatorio es un agente antiinflamatorio esteroideo. En una realización, el agente antiinflamatorio esteroideo es un corticosteroide.

60 En una realización, el agente inmunomodulador es un agente antirreumático. En una realización, el agente antirreumático es un agente antiinflamatorio no esteroideo. En una realización, el agente antirreumático es un corticosteroide. En una realización, el corticosteroide es prednisona o dexametasona. En una realización, el agente antirreumático es fármaco antirreumático modificador de la enfermedad. En una realización, el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad es un fármaco antirreumático de acción lenta. En una realización, el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad es un agente antipalúdico. En una realización, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad incluyen, pero sin limitación, cloroquina, hidroxicloroquina, metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, azatioprina, sulfasalazina, penicilamina, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro o auranofina. En una realización, el agente antirreumático es un fármaco

citotóxico inmunosupresor. En una realización, los fármacos citotóxicos inmunosupresores incluyen, pero sin limitación, metotrexato, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo o azatioprina.

5 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente antidiabético. En una realización, el agente antidiabético es una sulfonilurea. En una realización, las sulfonilureas incluyen, pero sin limitación, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida o gliclazida. En una realización, el agente antidiabético es una meglitinida. En una realización, las meglitinidas incluyen, pero sin limitación, prandina o nateglinida. En una realización, el agente antidiabético es una biguanida. En una realización, las biguanidas incluyen, pero sin limitación, metformina. En una realización, el agente antidiabético es una tiazolidindiona. En una realización, las tiazolidindionas incluyen, pero sin limitación, rosiglitazona, pioglitazona o troglitazona. En una realización, el agente antidiabético es un inhibidor de alfa glucosidasa. En una realización, los inhibidores de alfa glucosidasa incluyen, pero sin limitación, miglitol o acarbosa. En una realización, el agente antidiabético es ligando de PPAR α/γ , inhibidor de dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), inhibidor del SGLT (transportador de glucosa dependiente de sodio 1) o inhibidor de FBPasa (fructosa 1,6-bisfosfatasa). En una realización, el agente antidiabético es insulina. En una realización, la insulina es la insulina de acción rápida. En una realización, la insulina es la insulina de acción corta. En una realización, la insulina es la insulina de acción intermedia. En una realización, la insulina es mezclas de insulina de acción intermedia y de acción corta. En una realización, la insulina es insulina de acción larga. En una realización, los agentes antidiabéticos son inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (α P2) tales como los desvelados en el documento de EE.UU. con n.º de serie 09/519.079 presentado el 6 de marzo de 2000, e inhibidores del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) tales como los desvelados en el documento WO 01/68603.

25 En una realización, el agente antidiabético es un antagonista del GR, por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de publicación 20070117805, la solicitud de patente europea, n.º de publicación 0188 396, la solicitud de patente europea 0 683 172, la solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de publicación WO 98/27986, la solicitud de patente europea 0 903 146, un activador de la glucoquinasa, por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de publicación 20070099930, 20070078168, 20070099936, la publicación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual n.º WO0058293 y WO01/44216, WO03/015774, WO03/000262, WO03/000267, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa tal como, por ejemplo, CP-368296, CP-316,819 o BAYR3401, un agonista del receptor adrenérgico beta-3, tal como los agonistas beta.3 adrenérgicos BMS 194449, 196085, 201620 (BMS), GW427353 o SB418790, un inhibidor de la gluconeogénesis tal como CS-917 (Sankyo/Metabasis), un inhibidor de CETP, por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente PCT n.º WO 00/38721, la patente de los Estados Unidos n.º 6.147.090, un inhibidor de GPR40, un modulador del receptor X del hígado (LXR), por ejemplo, como se describe en el presente documento en la solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de publicación 20070099916, 20070161578, 20070088017, un modulador del receptor famesoid X (FXR), por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 6.777.446, en la solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de publicación 20070043029, un modulador del receptor alfa relacionado con los estrógenos, por ejemplo, como se describe en la publicación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual n.º WO/2006/019741, la solicitud de patente europea publicada 1398029, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B) tal como, por ejemplo, A-401674, KR 61639, OC-060062, OC-83839, OC-297962, MC52445 y MC52453, o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; un inhibidor de la quinasa AMP, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3-beta, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 7.157.422, o la patente de Estados Unidos n.º 6.780.625, un inhibidor de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1, tal como, pero sin limitación, un agente como se describe en las solicitudes de patente internacional n.º WO03/065983 o WO03/104207, o cualquier combinación de agentes de los mismos. Se ha de entender que muchos de los compuestos que se ajustan a las clasificaciones anteriores son conocidos en la técnica, y los anteriores se han de considerar ejemplos de agentes que son apropiados para las clases indicadas y, de ningún modo, no se han de considerar como una limitación de los agentes.

50 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente de tratamiento del sistema nervioso. En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso es un agente de tratamiento del sistema nervioso autónomo. En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso autónomo es un fármaco adrenomimético. En una realización, el fármaco adrenomimético es un agonista de los receptores beta-adrenérgicos, agonista de los receptores alfa-adrenérgicos, o una combinación de los mismos. En una realización, el fármaco adrenomimético es una catecolamina. En una realización, los fármacos adrenomiméticos incluyen, pero sin limitación, isoproterenol, norepinefrina, epinefrina, anfetamina, efedrina o dopamina. En una realización, el fármaco adrenomimético es un fármaco adrenomimético de acción directa. En algunas realizaciones, los fármacos adrenomiméticos de acción directa incluyen, pero sin limitación, fenilefrina, metaraminol o metoxamina.

60 En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso autónomo es un antagonista de los receptores adrenérgicos. En una realización, el antagonista de los receptores adrenérgicos es una haloalquilamina, imidazolina o quinazolina. En una realización, las haloalquilaminas incluyen, pero sin limitación, fenoxibenzamina. En una realización, las imidazolininas incluyen, pero sin limitación, fentolamina o tolazolina. En una realización, las quinazolinas incluyen, pero sin limitación, prazosina, terazosina, doxazosina o trimazosina. En una realización, el antagonista de los receptores adrenérgicos tiene una actividad de bloqueo alfa y beta combinada. En una realización, el agente de bloqueo alfa y beta combinado es labetalol, bucindolol, carvedilol o medroxalol.

- 5 En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso autónomo es un agente colinomimético. En una realización, el agente colinomimético es un fármaco parasimpaticomimético de acción directa. En una realización, los fármacos parasimpaticomiméticos de acción directa incluyen, pero sin limitación, metacolina, pilocarpina, carbacol o betanecol.
- 10 En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso autónomo es un inhibidor de la colinesterasa. En una realización, el inhibidor de la colinesterasa es un agente de amonio cuaternario. En una realización, los agentes de amonio cuaternario incluyen, pero sin limitación, edrofonio o ambenonio. En una realización, el inhibidor de la colinesterasa es un carbamato tal como fisostigmina, piridostigmina, neostigmina o rivastigmina. En una realización, el inhibidor de la colinesterasa es un agente organofosforado. En una realización, el inhibidor se dirige a la acetilcolina en el sistema nervioso central tal como tacrina, donepezil o galantamina.
- 15 En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso autónomo es un agente de bloqueo muscarínico. En una realización, el agente de bloqueo muscarínico es un alcaloide de la belladona como atropina o escopolamina.
- 20 En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso autónomo es un agente de bloqueo ganglionar. En una realización, los agentes de bloqueo ganglionares incluyen, pero sin limitación, nicotina, trimetafán o mecamilamina.
- 25 En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso es un agente de tratamiento del sistema nervioso central. En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso central es un agente anestésico local. En una realización, los agentes anestésicos locales incluyen, pero sin limitación, benzocaína, clorprocaína, cocaína, procaína, bupivacaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína o ropivacaína. En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso central es un agente anestésico general. En una realización, los agentes anestésicos generales incluyen, pero sin limitación, esflurano, sevoflurano, isoflurano, halotano, enflurano, metoxiflurano, xenón, propofol, etomidato, metohexital, midazolam, diazepam, ketamina, tiopentona/tiopental o lidocaína/prilocaína.
- 30 En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso central es un agente analgésico. En algunas realizaciones, los agentes analgésicos incluyen, pero sin limitación, paracetamol o un agente antiinflamatorio no esteroideo. En algunas realizaciones, agentes analgésicos incluyen opiáceos o morfínomiméticos tales como la morfina, petidina, oxicodona, hidrocodona, diamorfina, tramadol o buprenorfina. En algunas realizaciones, se desea una combinación de dos o más analgésicos.
- 35 En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso central es un agente relajante muscular o vasoconstrictor. En una realización, los relajantes musculares incluyen, pero sin limitación, metocarbamol, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, dantroleno, metaxalona, orfenadrina, nitrito de amilo, pancuronio, tizanidina, clonidina o gabapentina. En una realización, los agentes vasoconstrictores incluyen, pero sin limitación, antihistamínicos, dimetilarginina adrenalina, cafeína, cannabis, catecolaminas, descongestionantes, pseudoefedrina, norepinefrinas, tetrahidrozolina o tromboxano.
- 40 En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso central es un fármaco antiemético. En una realización, el fármaco antiemético es un antagonista del receptor 5-HT₃ tal como dolasetrón, granisetrón, ondansetrón o tropisetrón. En una realización, el fármaco antiemético es un antagonista de la dopamina tal como domperidona droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina o metoclopramida. En una realización, el fármaco antiemético es un antihistamínico tal como ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato o meclizina. En una realización, el fármaco antiemético es un cannabinoide tal como cannabis o marinol.
- 45 En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso central es un agente sedante. En una realización, el agente sedante es un agente antidepresivo tal como mirtazapina o trazodona. En una realización, el agente sedante es un barbitúrico tal como secobarbital, pentobarbital o amobarbital. En una realización, el agente sedante es una benzodiazepina tal como diazepam, clonazepam, alprazolam, temazepam, clordiazepóxido, flunitrazepam, lorazepam o clorazepato. En una realización, el agente sedante es un imidazopiridina tal como zolpidem o alpidem.
- 50 En una realización, el agente sedante es una pirazolopirimidina tal como zaleplon. En una realización, el agente sedante es un antihistamínico tal como difenhidramina, dimenhidrinato o doxilamina. En una realización, el agente sedante es un agente antipsicótico tal como ziprasidona, risperidona, quetiapina, clozapina, proclorperazina, perfenazina, loxapina, trifluoperazina, tiotixeno, haloperidol o flufenazina. En una realización, el agente sedante es un sedante a base de hierbas tal como la planta de valeriana mandrágora o kava. En algunas realizaciones, el agente sedante es eszopiclona, ramelteon, metacualona, etclorvinol, hidrato de cloral, meprobamato, glutetimida, metiprilon, gamma-hidroxibutirato, alcohol etílico, tricloruro de metilo, zopiclona o éter dietílico.
- 55 En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso central es un medicamento de trastornos neurodegenerativos. En una realización, el medicamento del trastorno neurodegenerativo es un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como tacrina, donepezil, galantamina o rivastigmina. En una realización, el medicamento del trastorno neurodegenerativo es un antagonista de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) tal como memantina. En una

- realización, el medicamento para el trastorno neurodegenerativo reduce el daño en las neuronas motoras tal como riluzol. En una realización, el medicamento para el trastorno neurodegenerativo silencia el gen que causa la progresión de la enfermedad. En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso central es un fármaco antiepiléptico (AED). En algunas realizaciones, los agentes antiepilépticos incluyen bloqueadores de canal de sodio, agonistas del receptor de GABA, inhibidores de la recaptación de GABA, inhibidor de GABA transaminasa, AED con un posible mecanismo de acción de GABA, bloqueadores de glutamato o AED con otros mecanismos de acción. En algunas realizaciones, los agentes antiepilépticos incluyen, pero sin limitación, carbamazepina, fosfenitoína, oxcarbazepina, lamotrigina, zonisamida, clobazam, clonazepam, fenobarbital, primidona, tiagabina, vigabatrina, gabapentina, valproato, felbamato, topiramato, levetiracetam o pregabalina.
- En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso central es un fármaco contra una adicción. En una realización, el fármaco contra una adicción es un fármaco contra el alcoholismo tal como disulfiram. En una realización, el fármaco contra una adicción es un inhibidor de la absorción de serotonina, agonista dopaminérgico o antagonista de opioides.
- En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso central es un agente de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, los agentes de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer incluyen, pero sin limitación, un inhibidor de la colinesterasa, inhibidor de gamma secretasa o fármaco reductor de A-beta.
- En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso central es un agente de tratamiento del deterioro cognitivo leve. En algunas realizaciones, los agentes de tratamiento del deterioro cognitivo leve incluyen, pero sin limitación, un regulador de AMPA.
- En una realización, el agente de tratamiento del sistema nervioso central es un agente de tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En algunas realizaciones, los agentes de tratamiento de la enfermedad de Parkinson incluyen, pero sin limitación, fármacos dopaminérgicos, amantadina, benzotropina, biperideno, bromocriptina, entacapona, carbidopa/levodopa, selegilina/deprenil, ifenhidramina, pergolida, prociclidina, selegilina o trihexifenidilo.
- En una realización, el compuesto se administrará con un agente que trata la enfermedad de Alzheimer, tal como los inhibidores de la colinesterasa, inhibidores de gamma secretasa, fármacos reductores de A-beta; o un agente que trata el deterioro cognitivo leve (DCL), tal como reguladores de AMPA, o un agente que trata la enfermedad de Parkinson tal como los fármacos dopaminérgicos o un agente, que trata la depresión mayor, tal como SSRI, SNRI, por ejemplo, duloxetina, o un agente que trata la disfunción sexual tal como inhibidores de PDE5.
- En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente de tratamiento del sistema cardiovascular. En una realización, el agente de tratamiento del sistema cardiovascular es de tratamiento de una insuficiencia cardiaca congestiva. En una realización, el agente de tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tal como benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril o enalaprilato. En una realización, el agente de tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva es un beta-bloqueante tal como acebutolol, atenolol, clorhidrato de betaxolol, fumarato de bisoprolol, clorhidrato de carteolol, carvedilol, clorhidrato de celiprolol, clorhidrato de esmolol, clorhidrato de labetalol, levobunolol, tartrato de metoprolol, metipranolol, nadolol, neбивolol, clorhidrato de oxprenolol, pindolol, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de sotalol o maleato de timolol. En una realización, el agente de tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva es digoxina. En una realización, el agente de tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva es un diurético como diurético de tiazida, diurético de asa, diurético ahorrador de potasio o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los diuréticos de tiazida incluyen, pero sin limitación, bendrofluazida, bendroflumetiazida, benzotiazida, clorotiazida, clortalidona, ciclopentiazida, Diucardin®, Diuril®, Enduron®, Esidrix®, Exna®, HCTZ, hidrocortiazida, HydroDIURIL®, hidroflumetiazida, Hydromox®, Hygroton®, indapamida, Lozol®, meticlotiazida, metolazona, Mykrox®, Naqua®, Naturetin®, Oretic®, poltiazida, quinetazona, Renese®, triclormetiazida, xipamida o Zaroxolyn®. En algunas realizaciones, los diuréticos de asa incluyen, pero sin limitación, furosemida, bumetanida o torasemida. En algunas realizaciones, los diuréticos ahorradores de potasio incluyen, pero sin limitación, amilorida, triamtereno, antagonistas de aldosterona o espironolactona.
- En una realización, el agente de tratamiento del sistema cardiovascular es un agente antiarrítmico. En una realización, el agente antiarrítmico es un bloqueador de los canales de sodio, bloqueador beta-adrenérgico, bloqueador de los canales de calcio o un agente que prolonga la repolarización. En una realización, los bloqueadores de los canales de sodio incluyen, pero sin limitación, quinidina, procainamida, disopiramida, lidocaína, tocainida, mexiletina, encainida o flecainida. En una realización, los bloqueadores beta-adrenérgicos incluyen, pero sin limitación, propranolol, acebutolol, esmolol o sotalol. En una realización, los agentes que prolongan la repolarización incluyen, pero sin limitación, sotalol o amiodarona. En una realización, los bloqueadores de los canales de calcio incluyen, pero sin limitación, verapamil, diltiazem, nifedipina o mebefradil. En una realización, el agente antiarrítmico es adenosina o digoxina.

En una realización, el agente de tratamiento del sistema cardiovascular es un agente antianginoso. En una realización, el agente antianginoso es un agente antiplaquetario, antagonista del receptor adrenérgico, bloqueador de los canales de calcio o un vasodilatador. En algunas realizaciones, los antagonistas de los receptores adrenérgicos y los bloqueadores de los canales del calcio comprenden agentes descritos anteriormente en el presente documento. En una realización, el agente antiplaquetario es un inhibidor de la ciclooxigenasa, inhibidor de ADP, inhibidor de la fosfodiesterasa (I), inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa o un inhibidor de la recaptación de adenosina. En una realización, los inhibidores de la ciclooxigenasa incluyen, pero sin limitación, ácido acetilsalicílico o un ácido acetilsalicílico en combinación con dipiridimol. En una realización, los inhibidores de ADP incluyen, pero sin limitación, clopidogrel, CS-747 o ticlopidina. En una realización, los inhibidores de fosfodiesterasa incluyen, pero sin limitación, cilostazol. En una realización, los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa incluyen, pero sin limitación, abciximab, rheopro, eptifibatida, integrilina, tirofiban o aggrastat. En una realización, los inhibidores de la recaptación de adenosina incluyen, pero sin limitación, dipiridimol. En una realización, los agentes vasodilatadores incluyen, pero sin limitación, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida o nitroglicerina. En una realización, los glucósidos cardiacos tales como digitalis o ouabaína se pueden usar en combinación con un compuesto de SARM.

En una realización, el agente de tratamiento del sistema cardiovascular es un agente vasoactivo o un inotrópico. En una realización, los agentes vasoactivos o inotrópicos incluyen, pero sin limitación, digoxina, dopamina, dobutamina, hidralazina, prazosina, carvedilol, nitroprusida, nitroglicerina, captopril, lisinopril, nifedipina, diltiazem, hidroclorotiazida, furosemida, espirolactona, antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsenan, atrsentan y los compuestos desvelados en la patente de EE.UU. n.º 5.612.359 y 6.043.265), antagonista de ET/All dual (por ejemplo, los compuestos desvelados en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores de NEP-ACE duales) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat) o nitratos.

En una realización, el agente de tratamiento del sistema cardiovascular es un agente anticoagulante. En una realización, el agente anticoagulante es un derivado de cumarina o una heparina no fraccionada. En una realización, los derivados de cumarina incluyen, pero sin limitación, warfarina.

En una realización, el agente de tratamiento del sistema cardiovascular es un agente fibrinolítico tal como estreptocinasa, urocinasa, alteplasa, anistreplasa, prourocinasa, reteplasa, tenecteplasa, lanoteplasa, estafilocinasa, vampire o alfimeprasa.

En una realización, el agente de tratamiento del sistema cardiovascular es un agente hipocolesterolemiantes tal como niacina-lovastatina, HCl de colestipol, fluvastatina sódica, atorvastatina cálcica, simvastatina, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina sódica, colestiramina, colestiramina ligera, fenofibrato, HCl de colesevelam o ezetimiba.

En una realización, el compuesto SARM se administrará en combinación con un agente de tratamiento del sistema gastrointestinal. En una realización, el agente de tratamiento del sistema gastrointestinal (GI) está mejorando la motilidad gastrointestinal. En una realización, el agente potenciador de la motilidad GI es un agente procinético tal como metoclopramida, cisaprida, tegaserod o eritromicina. En una realización, el agente de tratamiento del sistema GI está reduciendo la motilidad GI. En una realización, el agente de reducción de la motilidad GI es un opioide tal como morfina, difenoxilato, clorhidrato de loperamida u opio.

En una realización, el agente de tratamiento del sistema GI es un adsorbente o un agente de carga. En una realización, el adsorbente es caolín u otras arcillas de silicato de aluminio hidratado. En una realización, la arcilla de silicato de aluminio hidratado se combina además con pectina. En una realización, los adsorbentes o agentes de carga comprenden subsalicilato de bismuto, metilcelulosa, derivado de *psyllium* o policarbofilo de calcio.

En una realización, el agente de tratamiento del sistema GI es un ablandador de heces. En una realización, los ablandadores de heces incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, sulfosuccinato sódico de docusato-dioctilo, sulfosuccinato cálcico de dioctilo o sulfosuccinato potásico de dioctilo.

En una realización, el agente de tratamiento del sistema GI es un laxante. En una realización, el agente de tratamiento del sistema GI es un laxante de formación de cargas según lo descrito anteriormente en el presente documento. En una realización, el laxante es un laxante osmótico tal como lactulosa, sorbitol o polietilenglicol. En una realización, el laxante es un laxante salino tal como leche de magnesio, citrato de magnesio, fosfato de sodio, docusato de potasio, sorbitol, fosfato de sodio-bifosfato o visicol.

En una realización, el agente de tratamiento del sistema GI es un estimulante catártico. En una realización, el estimulante catártico es un derivado de antraquinona tal como cáscara sagrada, aloe, senna o ruibarbo. En una realización, el estimulante catártico es fenoltaleína, aceite de ricino o bisacodilo.

En una realización, el agente de tratamiento del sistema GI es un agente emético. En una realización, el agente emético es ipecacuana o apomorfina. En una realización, el agente de tratamiento del sistema GI es un agente antiemético tal como antihistamínico, agente anticolinérgico, benzodiazepina, cannabinoide, antagonista de la dopamina, derivado de la fenotiazina o antagonista de 5-HT3 tal como ondansetrón o granisetron.

En una realización, el agente de tratamiento del sistema GI es un antiácido. En una realización, la preparación farmacéutica antiácida comprende agentes tampón tales como bicarbonato sódico, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio.

- 5 En una realización, el agente de tratamiento del sistema GI es un antagonista del receptor H₂. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor H₂ es cimetidina, ranitidina, famotidina o nizatidina.

10 En una realización, el agente de tratamiento del sistema GI es un inhibidor de la bomba de protones. En algunas realizaciones, el inhibidor de la bomba de protones es omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rebepirazol o esomeprazol.

15 En una realización, el agente de tratamiento del sistema GI es un agente de tratamiento de la inflamación. En una realización, el agente de tratamiento de la inflamación es 5-amino-salicilato, corticosteroide, metronidazol, ciprofloxacina, infliximab, budesonida o un anticuerpo anti-TNF alfa.

20 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección del metabolismo que, en algunas realizaciones, se refiere al síndrome metabólico. En algunas realizaciones, dichos agentes comprenden, entre otros, inhibidores de la lipasa pancreática tales como, por ejemplo, orlistat, cetilistat, inhibidores de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina tales como sibutramina, sensibilizadores de la insulina tales como biguanidas (metformina) o agonistas de PPAR, agonistas de PPAR de doble efecto (muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar), agonistas de PPAR-delta (GW-501516), inhibidores de DPP-IV (vildagliptina, sitagliptina), inhibidores de la alfa glucosidasa (acarbose), combinaciones de antidiabéticos (ActoPlusMet, AvandaNet, metformina/pioglitazona, metformina/rosiglitazona, Glucovance, etc.), análogos del péptido similar al glucagón-1 (exenatida, liraglutida), análogos de la amilina (pramlintida), estatinas (atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina), inhibidores de la absorción del colesterol (ezetimiba), derivados del ácido nicotínico (niasinas de liberación inmediata y controlada, niaslo, etc.), combinaciones fijas de antilipídicos (simvastatina/ezetimiba, lovastatina/ácido nicotínico, atorvastatina/amlodipina, atorvastatina/torcetrapib, simvastatina/ácido nicotínico (ER)), inhibidores de la ECA (ramipril, captopril, lisinopril), antagonistas del receptor de AT-II (valsartán, telmisartán), antagonistas del receptor de cannabinoides (rimonabant), proteína de transferencia de ésteres de colesterol o inhibidores de CETP (JTT-705, CETi-1), agonistas beta3 adrenérgicos, ligandos de PPARα o combinaciones de los mismos.

30

35 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente de tratamiento de un trastorno dermatológico. En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es un corticosteroide o glucocorticosteroide tal como dipropionato de betametasona, clobetasol, diflorasona, amcinonida, desoximetasona, flucinonida, aclometasona, triamcinolona desonida, fluticasona, halobetasol, mometasona o hidrocortisona. En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es un retinoide tal como isotretinoína, acitretina, tretinoína, adapaleno, tazaroteno, bexaroteno, alitretinoína o beta-caroteno.

40 En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es agente fotoquimioterapéutico. En una realización, el agente fotoquimioterapéutico es PUVA o psoraleno, tal como oxsoresalen. En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es un agente fotodinámico como porfirina.

45 En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es dapsona, talidomida, agente antipalúdico, agente antimicrobiano o agente antifúngico. En una realización, el agente antipalúdico es cloroquina o hidroxiclороquina.

50 En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es un antibiótico. En una realización, el antibiótico es un antibiótico sistémico tal como griseofulvina, quetoconazol, fluconazol, itraconazol, terbinafina o yoduro de potasio. En una realización, el antibiótico es un agente antifúngico tópico. En alguna realización, los agentes antimicóticos tópicos incluyen, pero sin limitación, ciclopirox, clotrimazol, econazol, quetoconazol, miconazol, naftifina, oxiconazol, terbinafina o tolnaftato.

55 En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es un agente antiviral tal como interferón alfa. En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es un agente contra la escabiosis tal como piretrina o piretroide. En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es un agente inmunosupresor tal como micofenolato mofetil o 6-tioguanina. En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es un agente inmunosupresor tópico tal como tacrolimus, pimecrolimus, imiquimod, 5-fluorouracilo o meclorretamina. En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es un antihistamínico tal como doxepina. En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es de tratamiento de la pigmentación tal como hidroquinona o monobenzona. En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es una proteína o una proteína recombinante tal como becaplermina, etanercept, denileucin difitox o toxina botulínica. En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es capsaicina, antralina, peróxido de benzoilo o calcipotrieno.

60

65

- En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es un agente queratolítico. En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico es sulfuro de selenio. En una realización, el agente de tratamiento o prevención de un trastorno dermatológico es un protector solar. En una realización, el protector solar absorbe UVB, UVA o una combinación de las mismas.
- 5 En una realización, el agente de tratamiento de un trastorno dermatológico puede ser un factor de crecimiento tal como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante- α (TGF- α), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), incluyendo el factor de crecimiento de fibroblastos ácido (α -FGF) y factor de crecimiento de fibroblastos básico (β -FGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1 e IGF-2), o cualquier combinación de los mismos.
- 10 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente antiinfeccioso. En una realización, el agente antiinfeccioso es un agente antibiótico. En una realización, el antibiótico es un antibiótico beta-lactámico. En una realización, los antibióticos beta-lactámicos incluyen, pero sin limitación, penicilina, penicilina benzatina, bencilpenicilina, amoxicilina, penicilina procaína, dicloxacilina, amoxicilina, flucloxacilina, ampicilina, metilpenicilina, azlocilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, fenoximetilpenicilina, co-amoxiclav, cefalosporina, cefalexina, cefalotina, cefazolina, cefaclor, cefuroxima, cefamandol, cefotetan, cefoxitina, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, cefepima, cefpiroma, imipenem, meropenem, ertapenem, faropenem, monobactamas, aztreonam o carbapenem.
- 15 En una realización, el antibiótico es un antibiótico de tetraciclina. En una realización, los antibióticos de tetraciclina incluyen, pero sin limitación, tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, limeciclina, minociclina u oxitetraciclina.
- 20 En una realización, el antibiótico es un antibiótico macrólido. En una realización, los antibióticos macrólidos incluyen, pero sin limitación, eritromicina, azitromicina, oxitromicina, diritromicina, claritromicina, josamicina, oleandomicina, quitasamicina, espiramicina, tilosina/tilocina, troleandomicina, carbomicina, cetromicina o telitromicina.
- 25 En una realización, el antibiótico es un antibiótico aminoglucósido. En una realización, los antibióticos aminoglucósidos incluyen, pero sin limitación, gentamicina, tobramicina, faropenem, imipenem, canamicina, neomicina, ertapenem, apramicina, sulfato de paromomicina, estreptomina o ampicilina.
- 30 En una realización, el antibiótico es un antibiótico de quinolona. En una realización, las quinolonas incluyen, pero sin limitación, ciprofloxacina, norfloxacina, lomefloxacina, enoxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, esparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, trovafloxacina o alatrofloxacina.
- 35 En una realización, el antibiótico es un antibiótico de péptido cíclico. En una realización, los antibióticos de péptidos cíclicos incluyen, pero sin limitación, vancomicina, estreptograminas, Microcina J25, bacteriocina AS-48, RTD-1 o polimixinas.
- 40 En una realización, el antibiótico es un antibiótico de lincosamida. En una realización, los antibióticos de lincosamida incluyen, pero sin limitación, clindamicina.
- 45 En una realización, el antibiótico es un antibiótico de oxazolidinona. En una realización, los antibióticos de oxazolidinonas incluyen, pero sin limitación, linezolid, U-100592, DA-7867, AZD2563 o U-100766.
- 50 En una realización, el antibiótico es un antibiótico de sulfonamida. En una realización, los antibióticos de sulfonamida incluyen, pero sin limitación, sulfisoxazol.
- 55 En una realización, el antibiótico es un agente antiséptico. En una realización, los agentes antisépticos incluyen, pero sin limitación, alcoholes, clorhexidina, cloro, hexaclorofeno, yodóforos, cloroxilenol (PCMX), compuestos de amonio cuaternario o triclosán.
- 60 En una realización, el antibiótico es un agente antituberculoso. En una realización, los agentes antituberculosos incluyen, pero sin limitación, etambutol, rifabutin, isoniazida, rifampicina, pirazinamida o rifampicina.
- 65 En una realización, el antibiótico es un agente antifúngico. En una realización, los agentes antifúngicos incluyen, pero sin limitación, terbinafina, flucitosina, fluconazol, itraconazol, quetoconazol, ravuconazol, posaconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina, v-equinocandina, anfotericina B, complejo de lípido anfotericina B (ABCL), dispersión coloidal de anfotericina B (ABCD), anfotericina B liposomal (1-AMB), nistatina liposomal o griseofulvina.
- En una realización, el antibiótico es un agente antiprotozoario. En una realización, el agente antiprotozoario es un agente antipalúdico. En una realización, los agentes antipalúdicos incluyen, pero sin limitación, cloroquina, mefloquina, proguanil, pirimetamina con dapsona, pirimetamina con sulfadoxina, quinina o primaquina. En una realización, el agente antiprotozoario es un amibicida. En una realización, las amibicidas incluyen, pero sin

limitación, metronidazol, tinidazol o furoato de diloxanida. En una realización, el agente antiprotozoario es un agente anti-giardiasico. En una realización, los agentes anti-giardiasicos incluyen, pero sin limitación, metronidazol, tinidazol o mepacrina. En una realización, el agente antiprotozoario es un leishmanicida. En una realización, las leishmanicidas incluyen, pero sin limitación, estibogluconato de sodio. En una realización, el antibiótico es un agente antihelmíntico.

5 En una realización, el antibiótico es un agente antiviral. En una realización, los agentes antivirales incluyen, pero sin limitación, abacavir, aciclovir, amantadina, didanosina, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, lamivudina, nevirapina, oseltamivir, ribavirina, rimantadina, estavudina, valaciclovir, vidarabina, zalcitabina o zidovudina. En una realización, el agente antiviral es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido. En una realización, los
10 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos incluyen, pero sin limitación, totenofovir o adefovir. En una realización, el agente antiviral es un inhibidor de la proteasa. En una realización, los inhibidores de proteasa incluyen, pero sin limitación, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, fosamprenavir o tipranavir. En una realización, el agente antiviral es un inhibidor de la fusión tal como enfuvirtida. En una realización,
15 se desea una combinación de agentes antivirales o retrovirales. En una realización, los agentes antivirales o retrovirales, o una combinación de los mismos, comprenden, además, hidroxiurea, resveratrol, pomelo, ritonavir, leflunomida o una combinación de los mismos.

En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente de tratamiento del hígado. En una realización, el compuesto se administrará en combinación con una estatina. En alguna realización, las estatinas
20 incluyen, pero sin limitación, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina o rosuvastatina.

En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un secuestrante de ácidos biliares. En alguna realización, los secuestrantes de ácidos biliares incluyen, pero sin limitación, colestiramina, colestipol o colesevelam.

25 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol. En alguna realización, los inhibidores de la absorción del colesterol incluyen, pero sin limitación, ezetimiba.

En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un agente de ácido nicotínico. En algunas realizaciones, los agentes de ácido nicotínico incluyen, pero sin limitación, niacina, niacor o eslo-niacina.

30 En una realización, el compuesto se administrará en combinación con un fibrato. En algunas realizaciones, los fibratos incluyen, pero sin limitación, gemfibrozil o fenofibrato.

35 En una realización, el agente de tratamiento que el hígado es cortisona, cortisol o corticosterona. En algunas realizaciones, el agente de tratamiento del hígado es colchicina, metotrexato, ácido ursodesoxicólico o penicilamina.

En una realización, el compuesto se administrará con un agente de tratamiento del riñón. En una realización, el agente de tratamiento del riñón es un diurético. En algunas realizaciones, los diuréticos incluyen, pero sin limitación, organomercuriales, ácido etacrínico, furosemida, humetanida, piretanida, muzolimina, clorotiazida y tiazida, ftalimidina, clortalidona, clorexolona, quinazolinona, quinetazona, metolazona ilencenosulfonamida, mefrusida, clorobenzamida, clopamidesalicilamida, xipamida, xantina, aminofilina, inhibidor de la anhidrasa carbónica, acetazolamida, manitol, compuesto moderador del potasio, antagonista de la aldosterona, espironolactona y canrenoato, pteridinas, pirazina, carboxamida-triamtereno o amilorida. En una realización, el agente de tratamiento del riñón es un esteroide.

45 En una realización, el agente de tratamiento del riñón es eritropoyetina. En una realización, la eritropoyetina se obtiene de fuentes naturales (por ejemplo, eritropoyetina urinaria; véase la patente de EE.UU. n.º 3.865.801) o es una proteína producida de forma recombinante y análogos de la misma, por ejemplo, como se describe en las patentes de EE.UU. n.º 5.441.868, 5.547.933, 5.618.698 y 5.621.080, así como los análogos de eritropoyetina humana con mayor glicosilación y/o cambios en la secuencia de aminoácidos como los descritos en la patente europea con n.º de publicación EP 668351 y los análogos hiperglicosilados que tienen de 1 a 14 grupos de ácido
50 siálico y cambios en la secuencia de aminoácidos descrita en la publicación PCT n.º WO 91/05867. En una realización, los polipéptidos de tipo eritropoyetina se administran en combinación con los compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones, los polipéptidos de tipo eritropoyetina comprenden darbepoyetina (de Amgen, también conocida como Aranesp y nueva proteína estimulante de la eritropoyesis (NESP)).

En una realización, el compuesto SARM se administrará en con un agente de tratamiento de una enfermedad metabólica. En algunas realizaciones, los agentes de tratamiento de una enfermedad metabólica incluyen, pero sin limitación, una vitamina, Coenzima Q10, glucosidasa alfa, bicarbonato de sodio, bisfosfonato, biotina, alopurinol, levodopa, diazepam, fenobarbital, haloperidol, ácido fólico, antioxidantes, activadores de los canales de cationes haptoglobina o carnitina.

65 En una realización, el agente de tratamiento de una enfermedad metabólica es un inhibidor de la lipasa pancreática tal como orlistat o cetilistat, un inhibidor de la recaptación de la serotonina o norepinefrina tal como sibutramina, sensibilizadores de la insulina tales como biguanida, agonista de PPAR, agonista de PPAR de doble acción tal como muraglitazar, tesaglitazar o naveglitazar, agonista PPAR-delta tal como GW-501516, inhibidor de DPP-IV tal como

vildagliptina o sitagliptina, inhibidor de la glucosidasa alfa tal como acarbosa, combinación de antidiabéticos tal como ActoPlusMet, Avandamet, metformina/pioglitazona, metformina/rosiglitazona o Glucovance, análogo del péptido de tipo glucagón-1 tal como exenatida o liraglutida, análogo de amilina tal como pramlintida, estatina tal como atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina o pitavastatina, inhibidor de la absorción del colesterol tal como ezetimiba, derivado de ácido nicotínico tal como niacina o niaslo, combinación fija de antilipídicos tal como simvastatina/ezetimiba, lovastatina/ácido nicotínico, atorvastatina/amlodipina o atorvastatina/torcetrapib, simvastatina/ácido nicotínico, inhibidor de la ECA tal como ramipril, captopril o lisinopril, antagonista del receptor de AT-II tales como valsartán o telmisartán, antagonista del receptor de cannabinoides tal como rimonabant, proteína de transferencia de ésteres de colesterol o inhibidor de CETP tal como JTT-705, CETi-1 o agonista beta-3 adrenérgico.

En una realización, el compuesto se administrará con un agente de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento. En algunas realizaciones, los agentes de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento incluyen, pero sin limitación, corticosteroides, esteroides anabólicos, cannabinoides, metoclopramida, cisaprida, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, ciproheptadina, sulfato de hidrazina, pentoxifilina, talidomida, anticuerpos anticitocina, inhibidores de citocinas, ácido eicosapentaenoico, indometacina, ibuprofeno, melatonina, insulina, hormona del crecimiento, clenbuterol, extracto de páncreas porcino, IGF-1, análogo de IGF-1 y secretagogo, análogo de miostatina, inhibidor del proteasoma, testosterona, oxandrolona, enbrel, agonista del receptor de la melanocortina 4, o una combinación de los mismos.

En una realización, el agente de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento es un ligando del receptor de grelina, análogo de la hormona del crecimiento o un secretagogo. En algunas realizaciones, ligandos del receptor de la grelina, análogos de la hormona del crecimiento o secretagogos incluyen, pero sin limitación, pralmorelina, examorelina, tabimorelina, capimorelina, capromorelina, ipamorelina, EP-01572, EP-1572 o JMV-1843.

En una realización, los agentes promotores del crecimiento tales como, pero sin limitación, TRH, dietilestilbestrol, teofilina, encefalinas, prostaglandinas de la serie E, compuestos desvelados en la patente de EE.UU. n.º 3.239.345, por ejemplo, zeranol, y los compuestos desvelados en la patente de EE.UU. n.º 4.036.979, por ejemplo, sulbenox o péptidos desvelados en la patente de EE.UU. n.º 4411.890 se utilizan como agentes de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento.

En otras realizaciones, los agentes de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento pueden comprender secretagogos de la hormona del crecimiento tales como GHRP-6, GHRP-1 (como se describe en la patente de EE.UU. n.º 4.411.890 y las publicaciones WO 89/07110 y WO 89/07111), GHRP-2 (como se describe en el documento WO 93/04081), NN703 (Novo Nordisk), LY444711 (Lilly), MK-677 (Merck), CP424391 (Pfizer) y B-HT920 o, en otras realizaciones, con factor de liberación de la hormona del crecimiento y sus análogos o la hormona del crecimiento y sus análogos, o con agonistas alfa-adrenérgicos tales como clonidina o agonistas de serotonina 5-HTD tales como sumatriptán, o agentes que inhiben la somatostatina o su liberación, tales como fisostigmina y piridostigmina. En algunas realizaciones, los agentes de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento pueden comprender la hormona paratiroidea, PTH(1-34) o bisfosfonatos tales como MK-217 (alendronato). En otras realizaciones, los agentes de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento pueden comprender además estrógeno, un modulador selectivo del receptor de estrógenos, tal como tamoxifeno o raloxifeno, u otros moduladores del receptor de andrógenos tales como los desvelados en Edwards, J. P. *et al.*, *Bio. Med. Chem. Let.*, 9, 1003-1008 (1999) y Hamann, L. G. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 42, 210-212 (1999). En algunas realizaciones, los agentes de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento pueden comprender además un agonista del receptor de progesterona ("PRA"), tal como levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona (MPA). En algunas realizaciones, los agentes de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento pueden incluir suplementos nutricionales tales como los descritos en la patente de EE.UU. n.º 5.179.080 que, en otras realizaciones, se encuentran en combinación con proteína del suero de leche o caseína, aminoácidos (tales como leucina, aminoácidos ramificados e hidroximetilbutirato), triglicéridos, vitaminas (por ejemplo, A, B6, B12, folato, C, D y E), minerales (por ejemplo, selenio, magnesio, cinc, cromo, calcio y potasio), carnitina, ácido lipoico, creatinina, B-hidroxi-B-metilbutirato (Juven) y coenzima Q. En una realización, los agentes de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento pueden comprender además agentes antirresortivos, análogos de la vitamina D, calcio elemental y suplementos de calcio, inhibidores de catepsina K, inhibidores de MMP, antagonistas del receptor de vitronectina, antagonistas de Src SH2, inhibidores de H⁺-ATPasa vacuolar, ipriflavona, fluoruro, tibolona, prostanoides, inhibidores de 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa e inhibidores de la quinasa Src.

En una realización, el compuesto se administrará con un agente de tratamiento del sistema endocrino. En algunas realizaciones, los agentes de tratamiento del sistema endocrino incluyen, pero sin limitación, yodo radioactivo, agente antitiroideo, suplemento de hormona tiroidea, hormona de crecimiento, cabergolina, bromocriptina, tiroxina, gonadotropina, glucocorticoide, análogo de glucocorticoides, corticotrofina, metirapona, aminoglutetimida, mitotano, quetoconazol, mifepristona, análogo de la somatostatina dexametasona, análogo de la hormona de liberación de la gonadotropina, leuprolida, goserelina, hormona antidiurética, análogo de la hormona antidiurética, oxitocina, suplemento de calcio, vitamina D o una combinación de los mismos.

En una realización, el agente de tratamiento del sistema endocrino es un inhibidor de la 5-alfa-reductasa. En algunas realizaciones, los inhibidores de la 5-alfa-reductasa incluyen, pero sin limitación, finasterida, dutasterida o izonsterida.

5 En una realización, el agente de tratamiento del sistema endocrino es un compuesto SARM. En algunas realizaciones, los SARM incluyen, pero sin limitación, 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, LGD-3303, YM-92088, YM-175735, LGD-1331, BMS-357597, BMS-391197, S-40503, BMS-482404, GSK-971086, GSK-2420A, 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.

15 En una realización, el agente adicional de tratamiento del sistema endocrino es un compuesto SERM. En algunas realizaciones, los SERM incluyen, pero sin limitación, tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, yodoxifeno, toremifeno, ospemifeno, droloxifeno, raloxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, PPT (1,3,5-tris(4-hidroxifenil)-4-propil-1*H*-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, dietilestibestrol, coumestrol, genisteína, GW5638, LY353581, zuclomfeno, 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, 20 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 una realización, el agente de tratamiento del sistema endocrino es un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina. En algunas realizaciones, los agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina incluyen, pero sin limitación, leuprolida, goserelina, triptorelina, alfaprostol, histrelina, detirelix, ganirelix, antida iturelix, cetrorelix, ramorelix, ganirelix, antarelix, teverelix, abarelix, ozarelix, sufugolix, prazarelix, degarelix, NBI-56418, TAK-810 o acilina.

30 En una realización, el agente de tratamiento del sistema endocrino es un agonista o antagonista de la hormona luteinizante. En algunas realizaciones, los agonistas o antagonistas de la hormona luteinizante incluyen, pero sin limitación, letrozol, anastrozol, atamestano, fadrozol, minamestano, exemestano, plomestano, liarozol, NKS-01, vorozol, YM-511, finrozol, 4-hidroxiandrostenediona, aminogluetimida o rogletimida. En una realización, el agente de tratamiento del sistema endocrino es un agonista o antagonista de la hormona estimulante de folículos. En una 35 realización, el agente de tratamiento del sistema endocrino es una hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) o un análogo de LHRH.

40 En una realización, el agente de tratamiento del sistema endocrino es un ligando del receptor de glucocorticoide esteroideo o no esteroideo. En algunas realizaciones, los ligandos del receptor de glucocorticoide no esteroideo incluyen, pero sin limitación, 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 o UGR-07.

45 En una realización, el agente de tratamiento del sistema endocrino es un ligando del receptor de progesterona esteroideo o no esteroideo. En una realización, el agente de tratamiento del 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, pero sin limitación, flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida o inhibidor de hidroxisteroide deshidrogenasa.

50 En una realización, el agente de tratamiento del sistema endocrino es un ligando del receptor activado por el proliferador de peroxisomas. En algunas realizaciones, los ligandos del receptor activado por el proliferador de peroxisomas incluyen, pero sin limitación, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, darglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, rivoglitazona, netoglitazona, naveglitazar, farglitazar, tesaglitazar, ragaglitazar, oxeglitazar o PN-2034.

55 En una realización, un agente de tratamiento del sistema endocrino es una hormona de crecimiento humana. En algunas realizaciones, las hormonas de crecimiento humano incluyen, pero sin limitación, somatotropina o análogos.

60 En una realización, el agente de tratamiento del sistema endocrino es una grelina. En algunas realizaciones, las grelinas incluyen, pero sin limitación, grelina humana, CYT-009-GhrQb, L-692429, GHRP-6, SK&F-110679 o U-75799E.

65 En una realización, el agente de tratamiento del sistema endocrino es una leptina. En algunas realizaciones, las leptinas incluyen, pero sin limitación, metreleptina o leptina pegilada. En una realización, un agente de tratamiento del sistema endocrino es un agonista del receptor de leptina. En algunas realizaciones, los agonistas del receptor de leptina incluyen, pero sin limitación, LEP(116-130), OB3, [D-Leu4]-OB3, rAAV-leptina, AAV-hOB o rAAVhOB.

- 5 En una realización, el compuesto SARM se administrará con un inhibidor de una enzima implicada en la vía de biosíntesis de los andrógenos. En algunas realizaciones, los inhibidores de las enzimas implicadas en la vía de biosíntesis de los andrógenos incluyen, pero sin limitación, el inhibidor de 17-cetorreductasa, 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.
- 10 En una realización, el compuesto SARM se administrará con un agente de tratamiento de la osteoporosis. En algunas realizaciones, la osteoporosis es inducida por el alcohol y/o el tabaco. En algunas realizaciones, los agentes de tratamiento de la osteoporosis incluyen, pero sin limitación, los SERM, calcitonina, vitamina D, derivados de vitamina D, ligando del receptor de la vitamina D, análogo del ligando del receptor de la vitamina D, estrógeno, derivado de estrógeno, estrógeno conjugado, antiestrógeno, progestina, estrógeno sintético, progestina sintética, anticuerpo monoclonal de ligando RANK, antagonista del receptor de integrina, inhibidor de ATPasa vacuolar de osteoclastos, antagonista de la unión de VEGF a receptores de osteoclastos, antagonista del receptor de calcio, hormona paratiroidea, análogo de la hormona paratiroidea, péptido relacionado con la hormona paratiroidea, inhibidor de la catepsina K, ranelato de estroncio, tibolona, HCT-1026, PSK3471, maltolato de galio, Nutropin AQ®, prostaglandina, inhibidor de la proteína quinasa p38, proteína morfogenética ósea (BMP), inhibidor del antagonismo de BMP, inhibidor de la HMG-CoA reductasa, vitamina K, derivado de la vitamina K, ipriflavona, sales de fluoruro, suplemento de calcio en la dieta u osteoprotegerina.
- 20 En una realización, el agente de tratamiento de la osteoporosis es una calcitonina. En algunas realizaciones, las calcitoninas incluyen, pero sin limitación, salmon, elcatonina, SUN-8577 o TJN-135.
- 25 En una realización, el agente de tratamiento de la osteoporosis es un ligando o análogo del receptor de la vitamina D. En algunas realizaciones, los ligandos o análogos del receptor de vitamina D incluyen, pero sin limitación, calcitriol, topitriol, ZK-150123, TEI-9647, BXL-628, Ro-26-9228, BAL-2299, Ro-65-2299 o DP-035.
- 30 En una realización, el compuesto SARM se administrará con un agente de tratamiento o inducción de hipogonadismo y/o osteopenia y/o sarcopenia inducidos por farmacoterapia. En algunas realizaciones, los agentes de tratamiento de hipogonadismo y/o osteopenia y/o sarcopenia inducidos por farmacoterapia incluyen, pero sin limitación, opioides, narcóticos, opiáceos, opioides, metadona, Kadian®, antagonista del receptor de la dopamina D2, zotepina, haloperidol, amisulprida, risperidona, agente antiepiléptico, ácido valproico, carbamazepina, oxcarbamazepina, agente quimioterapéutico, metotrexato, ciclofosfamida, ifosfamida, adriamicina, doxorubicina, glucocorticoides, ciclosporina, L-tiroxina, SERM, inhibidor de la aromatasas (AI), fulvestrant, agente de la hormona de liberación de gonadotropina, agente de privación de andrógenos, agente inductor de prolactinemia, antidepressivo serotoninérgico, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, inhibidor de la monoaminooxidasa, antidepressivos tricíclicos, agentes antihipertensivos, metildopa, reserpina, clonidina, verapamilo, agente antidopaminérgico, agente antiemético, metoclopramida, antagonista del receptor H₂, cimetidina, ranitidina, estrógeno o amfetamina.
- 40 En una realización, el compuesto de la presente invención se administrará con una vitamina. En algunas realizaciones, las vitaminas incluyen, pero sin limitación, vitamina D, vitamina E, vitamina K, vitamina B, vitamina C, o una combinación de las mismas.
- 45 En una realización, el compuesto de la presente invención se administrará con un agente de modulación del comportamiento. En algunas realizaciones, los agentes de modulación del comportamiento incluyen, pero sin limitación, un agente ansiolítico, agente antipsicótico, antidepressivo, bloqueador beta, agonista beta-2, broncodilatador anticolinérgico, teofilina, aminofilina, nedocromil sódico, cromoglicato sódico, antagonista del receptor de leucotrienos, corticosteroide, expectorante, agente mucolítico, antihistamínico, pseudoefedrina, metilfenidato, amfetamina, bupiriona, benzodiazepina, dextroamfetamina, antidepressivos tricíclicos, inhibidor de la recaptación de la serotonina, fenotiazinas, benzotropina, bupropión, propranolol, litio, venlafaxina, haloperidol, bupiriona o un inhibidor de la neuraminidasa.
- 50 En una realización, el agente de modulación del comportamiento es una benzodiazepina. En una realización, las benzodiazepinas comprenden alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam.
- 55 En una realización, el agente de modulación del comportamiento es una fenotiazina. En una realización, las fenotiazinas comprenden flufenazina, perfenazina, tioridazina o trifluoperazina.
- 60 En una realización, el agente de modulación del comportamiento es un antidepressivo tricíclico o un inhibidor de la recaptación de la serotonina. En una realización, los antidepressivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de la serotonina comprenden fenotiazina, protriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina.
- 65 En una realización, el compuesto de la presente invención se administrará con un agente de tratamiento de un tejido conjuntivo. En algunas realizaciones, los agentes de tratamiento de un tejido conjuntivo incluyen, pero sin limitación, un agente antipalúdico, un agente citotóxico, un esteroide, corticosteroide, medicamento contra el lupus, imurán,

citoxán, agente antirreumático, corticosteroide, nifedipina, aspirina, colchicina, captopril, penicilamina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, prednisona, nicardipina o un agente antiinflamatorio no esteroide.

5 En una realización, el compuesto de la presente invención se administrará con un agente de tratamiento de una enfermedad oftálmica. En algunas realizaciones, los agentes de tratamiento de una enfermedad oftálmica incluyen, pero sin limitación, betagan, betimol, timoptic, betoptic, betoptic, ocupress, optipranolol, xalatan, alphagan, azopt, trusopt, cosopt, pilocar, pilagan, propine, opticrom, acular, livostin, alomide, emadine, patanol, alrex, poli-pred, pred-g, dexacidina, eritromicina, maxitrol, tobradex, blephamide, FML, ocufen, voltaren, profenal, pred forte, econpred plus, eflone, flarex, inflamase forte, betadine, gramicidina, prednisolona, betaxolol, humorsol, proparacaína, betoptic, 10 hylartin, inflamase mild, lotemax, flurbiprofeno, cloramfenicol, metazolamida, timolol, ciloxan, terramicina, ciprofloxacina, miostat, triamcinolona, miconazol, tobramicina, fisostimina, gentamicina, pilocarpina, bacitracina, goniosol, polumixina, oxitetraciclina, viroptic, vexol, suprofen, celluvisc, polytrim, ilotycin, ciloxan, ocuflox, brinzolamida, cefazolina, tobrex, latanoprost, indocanina, trifluridina, fenilefrina, demecarium, neomicina, 15 tropicamida, dexametasona, neptazane, dipivefrina, ocuflox, vidarabina, dorzolamida, ofloxacina, epinefrina, aciclovir, inhibidor de la anhidrasa carbónica, vitamin A antihistamínica, vitamina C, vitamina E, cinc, cobre, atropina o garamicina.

En el presente documento, se desvela que el compuesto de la presente invención se administrará con un agente de 20 terapia génica. En algunas realizaciones, los agentes de terapia génica incluyen, pero sin limitación, un agente antisentido o un gen de reemplazo.

En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones de la presente invención comprenderá un compuesto de 25 fórmula I, en cualquier forma o realización descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones de la presente invención consistirá en un compuesto de fórmula I, en cualquier forma o realización descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención consistirán esencialmente en un compuesto de fórmula I, en cualquier forma o realización descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, el término "comprende" se refiere a la inclusión del agente activo indicado, tal como el compuesto de fórmula I, así como la inclusión de otros agentes activos, y vehículos, excipientes, emolientes, estabilizantes farmacéuticamente aceptables, etc., como se conocen en la industria farmacéutica. En 30 algunas realizaciones, la expresión "que consiste esencialmente en" se refiere a una composición, cuyo único principio activo es el principio activo indicado. Sin embargo, se pueden incluir otros compuestos que sirvan para estabilizar, conservar, etc., la formulación, pero que no participen directamente en el efecto terapéutico del principio activo indicado. En algunas realizaciones, la expresión "que consiste esencialmente en" se puede referir a componentes que facilitan la liberación del principio activo. En algunas realizaciones, la expresión "que consiste en" 35 se refiere a una composición que contiene el principio activo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente invención proporciona preparados combinados. En una realización, la expresión "un 40 preparado combinado" define, en especial, un "kit de partes" en el sentido de que las partes de la combinación como se han definido anteriormente se pueden dosificar de manera independiente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con distintas cantidades de las partes de la combinación, es decir, simultáneamente, por separado o secuencialmente. En algunas realizaciones, las partes del kit de partes se pueden administrar entonces, por ejemplo, simultánea o cronológicamente escalonadas, es decir, en diferentes puntos temporales y con intervalos 45 temporales iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. La proporción de las cantidades totales de las partes de la combinación, en algunas realizaciones, puede administrarse en el preparado combinado. En una realización, el preparado combinado se puede variar, por ejemplo, con el fin de cubrir las necesidades de una subpoblación de pacientes que se vaya a tratar o las necesidades de un solo paciente, pudiéndose deber las diferentes necesidades a una enfermedad en particular, a la gravedad de una enfermedad, a la edad, al género o al peso corporal como el experto en la materia puede determinar fácilmente. 50

Se ha de entender que la presente invención se dirige a composiciones y terapias combinadas según lo descrito en el presente documento para cualquier enfermedad, trastorno o afección, según proceda, como apreciará un experto en la materia. Ciertas aplicaciones de dichas composiciones y terapias combinadas se han descrito anteriormente en el presente documento para enfermedades, trastornos y afecciones específicos, que representan realizaciones de la 55 presente invención, y el tratamiento de dichas enfermedades, trastornos y afecciones en un sujeto con un compuesto descrito en el presente documento, solo o como parte de la terapia combinada, o mediante el uso de las composiciones de la presente invención representan realizaciones adicionales de la presente invención.

60 *Actividad biológica de los compuestos moduladores selectivos de los andrógenos*

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles, en algunas realizaciones, para la terapia de reemplazo de la testosterona oral. En otras realizaciones, los compuestos sustituidos de forma apropiada son útiles para a) la anticoncepción masculina; b) el tratamiento de una variedad de afecciones relacionadas con las hormonas, por ejemplo, afecciones asociadas con ADAM, tal como fatiga, depresión, disminución de la libido, disfunción sexual, 65 disfunción eréctil, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de cabello, obesidad, sarcopenia, osteopenia, hiperplasia benigna de la próstata y alteraciones del estado de ánimo y de la cognición; c) el tratamiento de afecciones

asociadas con ADIF, tales como disfunción sexual, disminución de la libido sexual, hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, alteraciones de la cognición y del estado de ánimo, depresión, anemia, pérdida de cabello, obesidad, endometriosis, cáncer de mama, cáncer de útero y cáncer de ovario; d) el tratamiento y/o la prevención del debilitamiento muscular crónico; e) el tratamiento del cáncer de próstata, la formación de imágenes del cáncer de próstata, la disminución de la incidencia de, la detención o la generación de una regresión del cáncer de próstata; f) el tratamiento de la diabetes de tipo I; g) el tratamiento de la diabetes de tipo II; h) la supresión o inhibición o reducción de la incidencia de la diabetes; i) el tratamiento de la intolerancia a la glucosa; j) el tratamiento de hiperinsulinemia; k) el tratamiento de la resistencia a la insulina; l) el tratamiento de la nefropatía diabética; m) el tratamiento de la neuropatía diabética; n) el tratamiento de la retinopatía diabética; o) el tratamiento de la afección del hígado graso; p) el tratamiento de la caquexia; q) el reemplazo de andrógenos por vía oral y/u otras áreas terapéuticas y/o de diagnóstico clínico, incluyendo cualquier realización que esté englobada por el término "tratar" como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención poseen actividad androgénica y anabólica selectiva del tejido *in vivo*, que, por consiguiente, se utiliza para determinadas aplicaciones, como será apreciado por un experto en la materia.

En el presente documento, se revela: un compuesto de fórmula I y/o un isómero óptico, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier combinación de los mismos, para su uso en el tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno de debilitamiento muscular; el tratamiento de un sujeto que padece desnutrición; el tratamiento de un trastorno relacionado con los huesos en un sujeto; el aumento de la masa ósea en un sujeto; la mejora del perfil lipídico en un sujeto; y el tratamiento de la aterosclerosis y sus enfermedades asociadas.

Los compuestos y las composiciones revelados en el presente documento son útiles en un sujeto que es un ser humano. En otra realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un animal. En otra realización, el sujeto es un invertebrado. En otra realización, el sujeto es un vertebrado.

En una realización, el sujeto es un varón. En otra realización, el sujeto es una mujer. En algunas realizaciones, aunque los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento bien de varones o de mujeres, las mujeres pueden responder de manera más ventajosa a ciertos compuestos, para ciertos métodos, como se describe y se ilustra en el presente documento.

En algunas realizaciones, aunque los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento bien de varones o de mujeres, los varones pueden responder de manera más ventajosa a ciertos compuestos, para ciertos usos, como se describe en el presente documento.

En el presente documento, se revela la terapia hormonal en un paciente (es decir, aquel que padece una afección dependiente de los 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 y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para unir el compuesto al receptor de andrógenos y efectuar un cambio en una afección dependiente de andrógenos.

En el presente documento, se revela la terapia de reemplazo hormonal en un paciente (es decir, aquel que padece de una afección dependiente de los andrógenos), que incluye un compuesto como se describe en el presente documento y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, para su uso en un sujeto, en una cantidad suficiente para efectuar un cambio en una afección dependiente de las hormonas en el sujeto.

Las afecciones dependientes de los andrógenos que se pueden tratar con los compuestos y/o las composiciones descritos en el presente documento incluyen las afecciones que se asocian con el envejecimiento, el hipogonadismo, la sarcopenia, la disminución de la eritropoyesis, la osteoporosis, y cualquier otra afección dependiente de los niveles bajos de andrógenos (por ejemplo, testosterona) o de estrógenos.

Las afecciones dependientes de los andrógenos que se pueden tratar con los compuestos y/o las composiciones descritos en el presente documento pueden comprender afecciones caracterizadas por niveles elevados de andrógenos o estrógenos, incluyendo hirsutismo, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, carcinoma de endometrio, cáncer de mama, calvicie de patrón masculino, cáncer de próstata, cáncer testicular y otros, como será conocido por un experto en la materia. Para dichas afecciones, el sujeto puede recibir un compuesto como se describe en el presente documento, solo o en combinación con otro agente terapéutico, como será apreciado por un experto en la materia.

En el presente documento, se revela un compuesto descrito en el presente documento y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, para su uso en el tratamiento de un cáncer en un sujeto, la reducción de la incidencia o la gravedad o la patogénesis de un cáncer en un sujeto, el retardo de la progresión, la prolongación de la remisión o el retardo de la aparición del cáncer en un sujeto. En algunas realizaciones, dichos cánceres son tumores dependientes de hormonas o dependientes del receptor de andrógenos

(malignos o benignos) asociados con el tejido reproductivo en varones o mujeres, tales como el cáncer de próstata, de ovario, de mama, de útero, de testículo u otros.

5 En el presente documento, se desvela un compuesto descrito en el presente documento y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, para su uso en el tratamiento de un precursor precanceroso o lesión en un sujeto. En algunas realizaciones, dichos precursores precancerosos son tumores dependientes de los receptores de andrógenos que se encuentran en tejido sensible a las hormonas o se asocian con tejido reproductivo en varones y mujeres, tales como en la próstata, ovario, mama, útero, testículos u otros. En algunas realizaciones, dichos precursores precancerosos comprenden cualquier neoplasia intraepitelial local, por ejemplo, de la próstata, cuello del útero, etc. En algunas realizaciones, los compuestos son útiles en el tratamiento de neoplasia o preneoplasia, displasia o hiperplasia en un tejido tal como en el tejido reproductivo en varones o mujeres.

15 En una realización, la presente invención proporciona compuestos y/o composiciones para su uso en el tratamiento de la hiperplasia de próstata benigna (HPB). La "HPB (hiperplasia de próstata benigna)" es un agrandamiento no maligno de la glándula de la próstata, y es la anomalía proliferativa no maligna más común encontrada en cualquier órgano interno, y la causa principal de morbilidad en el varón adulto. La HPB se produce en más del 75 % de los varones mayores de 50 años de edad, alcanzando una prevalencia del 88 % en la década de los noventa. La HPB con frecuencia da lugar a una compresión gradual de la parte de la uretra que atraviesa la próstata (uretra prostática). Esto hace que los pacientes experimenten la necesidad frecuente de orinar debido a un vaciado incompleto de la vejiga y a la urgencia de orinar. La obstrucción del flujo urinario también puede conducir a una falta general de control de la micción, incluyendo la dificultad iniciar la micción cuando se desea, así como la dificultad en la prevención de flujo urinario debido a la incapacidad de vaciar la orina de la vejiga, una afección conocida como incontinencia urinaria de desbordamiento, que puede conducir a la obstrucción urinaria y a la insuficiencia urinaria.

25 En el presente documento, se desvela un compuesto como se describe en el presente documento y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, para su uso en el tratamiento de la hiperplasia de próstata benigna (HPB) en un sujeto.

30 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, para su uso en el tratamiento, la reducción de la gravedad de, la reducción de la incidencia de, o la reducción de la patogénesis de la caquexia y/o la caquexia asociada con el cáncer en un sujeto. En otra realización, el cáncer comprende carcinoma de la corteza suprarrenal, cáncer anal, cáncer de vejiga, tumor cerebral, glioma del tronco cerebral, tumor cerebral, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral, ependimoma, meduloblastoma, neuroectodérmico primitivo supratentorial, tumores pineales, glioma hipotalámico, cáncer de mama, tumor carcinoide, carcinoma, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de las vías biliares extrahepáticas, la familia de Ewing de tumores (Pnet), tumor extracraneal de células germinales, cáncer ocular, melanoma intraocular, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor de células germinales, extragonadal, tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hipofaringe, carcinoma de células de los islotes, cáncer de laringe, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, cáncer de la cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma microcítico, linfoma relacionado con el SIDA, sistema nervioso central (principal), linfoma, linfoma cutáneo de linfocitos T, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de no Hodgkin, mesotelioma maligno, melanoma, carcinoma de células de Merkel, carcinoma escamoso metastásico, mieloma múltiple, neoplasias de células plasmáticas, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, cáncer de orofaringe, osteosarcoma, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales del ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, cáncer de páncreas exocrino, carcinoma de células de los islotes, cáncer de los senos paranasales y de la cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de feocromocitoma, cáncer de pituitaria, neoplasma de células plasmáticas, cáncer de próstata, rhabdomyosarcoma, cáncer rectal, cáncer de células renales, cáncer de la glándula salival, síndrome de Sezary, cáncer de piel, linfoma cutáneo de linfocitos T, cáncer de piel, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel, melanoma, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de tejidos blandos, cáncer testicular, timoma, cáncer de tiroides maligno, cáncer de uretra, cáncer de útero, sarcoma, cáncer inusual de la infancia, cáncer vaginal, cáncer de vulva, tumor de Wilms, o cualquier combinación de los mismos.

55 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, para su uso en el tratamiento, la reducción de la gravedad de, la reducción de la incidencia de, el retraso de la aparición del cáncer de pulmón.

60 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, para su uso en el tratamiento, la reducción de la gravedad de, la reducción de la incidencia de, el retraso de la aparición del cáncer de pulmón no microcítico.

65

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, para su uso en el tratamiento, la reducción de la gravedad de, la reducción de la incidencia de, la reducción de la patogénesis del cáncer. En otra realización, el cáncer comprende tumores dependientes del AR de andrógenos (malignos o benignos), tales como cáncer de próstata, cáncer de mama (masculina o femenina, operable o no). En otra realización, los compuestos SARM adjuntos a ADT para el tratamiento del 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.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, para su uso a) el tratamiento de un trastorno relacionado con los huesos; b) la prevención de un trastorno relacionado con los huesos; c) la supresión de un trastorno relacionado con los huesos; d) la inhibición de un trastorno relacionado con los huesos; e) el aumento de una resistencia de un hueso de un sujeto; f) el aumento de la masa ósea en un sujeto; g) el uso de la inhibición de la osteoclastogénesis.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, para su uso: a) la aceleración de la reparación ósea; b) el tratamiento de trastornos de los huesos; c) el tratamiento de la pérdida de densidad ósea; d) el tratamiento de la baja densidad mineral ósea (BMD); e) el tratamiento de la masa ósea reducida; f) el tratamiento de la enfermedad ósea metabólica; g) el fomento del crecimiento o recrecimiento óseo; h) el fomento de la restauración ósea; i) el fomento de la reparación de fracturas óseas; j) el fomento de la remodelación ósea; k) el tratamiento del daño óseo después de la cirugía reconstructiva incluyendo la cara, la cadera o las articulaciones; l) la mejora de la resistencia y la función óseas; m) el aumento de la masa ósea cortical; n) el aumento de la conectividad trabecular.

En una realización, el trastorno relacionado con los huesos es un trastorno genético, o en otra realización, se induce como resultado de un régimen de tratamiento para una enfermedad dada. Por ejemplo, y en una realización, los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de un trastorno relacionado con los huesos que surge como resultado de la metástasis del cáncer de hueso, o en otra realización, como resultado de la terapia de privación de andrógenos, por ejemplo, dada en respuesta a la carcinogénesis de próstata en el sujeto.

En una realización, el trastorno relacionado con los huesos es osteoporosis. En otra realización, el trastorno relacionado con los huesos es osteopenia. En otra realización, el trastorno relacionado con los huesos es el aumento de la resorción ósea. En otra realización, el trastorno relacionado con los huesos es fractura ósea. En otra realización, el trastorno relacionado con los huesos es la fragilidad ósea.

En otra realización, el trastorno relacionado con los huesos es una pérdida de densidad mineral ósea (BMD). En otra realización, el trastorno relacionado con los huesos es cualquier combinación de osteoporosis, osteopenia, aumento de la resorción ósea, fractura ósea, fragilidad ósea y pérdida de BMD. Cada trastorno representa una realización separada de la presente invención.

"Osteoporosis" se refiere, en una realización, a un adelgazamiento de los huesos con la reducción de la masa ósea debido al agotamiento de 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 el consiguiente aumento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a la fractura. En pacientes con osteoporosis, la resistencia del hueso es anormal, en una realización, con el consiguiente aumento del riesgo de fractura. En otra realización, la osteoporosis agota tanto el calcio como la proteína colágeno que se encuentran normalmente en el hueso, generando, en una realización, bien una calidad del hueso anómala o una reducción de la densidad ósea. En otra realización, los huesos que están afectados por la osteoporosis pueden fracturarse con tan solo una mínima caída o lesión que, en situación normal, no provocaría una fractura del hueso. La fractura puede ser, en una realización, bien en forma de agrietamiento (como en una fractura de cadera) o colapso (como en una fractura de compresión de la columna vertebral). La columna vertebral, las caderas y las muñecas son las zonas comunes de las fracturas óseas inducidas por la osteoporosis, aunque las fracturas también pueden producirse en otras zonas del esqueleto. La osteoporosis no controlada puede dar lugar, en otra realización, a cambios de postura, anomalía física y reducción de la movilidad.

En una realización, la osteoporosis se produce como consecuencia de la privación de andrógenos. En otra realización, la osteoporosis se produce después de la privación de andrógenos. En otra realización, la osteoporosis es la 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 de tipo I. En otra realización, la osteoporosis primaria es osteoporosis primaria de tipo II. Cada tipo de osteoporosis representa una realización separada de la presente invención.

De acuerdo con este aspecto de la invención y en una realización, el trastorno relacionado con los huesos se tratará con un compuesto como se describe en el presente documento. En otra realización, se pueden proporcionar otros compuestos de estimulación ósea al sujeto, antes de, simultáneamente con o tras la administración de un compuesto o compuestos descritos en el presente documento. En una realización, dicho compuesto estimulante óseo puede comprender materiales naturales o sintéticos.

En una realización, el compuesto estimulante óseo puede comprender una proteína morfogenética ósea (BMP), un factor de crecimiento tal como factor de crecimiento epidérmico (EGF), un factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), un factor de crecimiento transformante (TGF), un factor de crecimiento de insulina (IGF), un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), proteínas hedgehog tales como hedgehog *sonic*, *india* y *desert*, una hormona tal como hormona estimulante de folículos, hormona paratiroidea, péptido relacionado con la hormona paratiroidea, activinas, inhibinas, folistatina, proteínas *frizzled*, *frzb* o *frazzled*, proteínas de unión a BMP tales como cordina y fetuína, una citocina tal como IL-3, IL-7, GM-CSF, una quimiocina tal como eotaxina, un colágeno, osteocalcina, osteonectina y otros, como apreciarán los expertos en la materia.

En otra realización, las composiciones para su uso en el tratamiento de un trastorno óseo de la presente invención pueden comprender un compuesto o compuestos como se describe en el presente documento, uno o varios compuestos estimulantes óseos adicionales, y células osteogénicas. En una realización, una célula osteogénica puede ser una célula madre o célula progenitora, que se puede inducir a diferenciarse en un osteoblasto. En otra realización, la célula puede ser un osteoblasto. En otra realización, los ácidos nucleicos que codifican los compuestos estimulantes óseos se pueden administrar al sujeto, que ha de considerarse como parte de la presente invención.

En el presente documento, se desvela que los compuestos de la presente invención son para su uso en el tratamiento de la osteoporosis. En otra realización, la presente invención comprende un compuesto de la invención en combinación con un SERM para tratar la 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-1*H*-pirazol), DPN, lasofoxifeno, pipendoxifeno, EM-800, EM-652, nafoxidino, zindoxifeno, tesmilifeno, miproxifeno fosfato, RU 58,688, EM 139, ICI 164,384, ICI 182,780, clomifeno, MER-25, dietilestibestrol, coumestrol, genisteína, GW5638, LY353581, zuclomifeno, enclomifeno, acetato de delmadinona, DPPE, (*N,N*-diethyl-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.

En el presente documento, se desvela que la presente invención comprende el compuesto SARM, en combinación con bisfosfonatos tales como alendronato, tiludronato, clodronato, pamidronato, etidronato, alendronato, zolendronato, cimadronato, neridronato, ácido minodróico, ibandronato, risedronato u homoresidronato para el tratamiento de la osteoporosis.

En el presente documento, se desvela que la presente invención comprende el compuesto, en combinación con calcitonina tal como salmon, elcatonina, SUN-8577 o TJN-135 para el tratamiento de la osteoporosis.

En el presente documento, se desvela que el tratamiento de la osteoporosis de acuerdo con la presente invención puede comprender el uso del compuesto SARM, en combinación con a) vitamina D o derivado tal como ZK-156979; b) ligando del receptor de la 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/progestinas sintéticos; e) anticuerpo monoclonal de ligando RANK tal como denosumab, anteriormente AMG162 (Amgen); f) antagonista del receptor de la integrina $\alpha\beta 3$; g) inhibidor de la ATPasa vacuolar de osteoclastos; h) antagonista de la unión del VEGF a receptores de osteoclastos; i) antagonista del receptor de calcio; j) PTH (hormona paratiroidea) y análogos, análogos de PTHrP (péptido relacionado con la hormona paratiroidea); k) inhibidores de la catepsina K (AAE581, etc.); l) ranelato de estroncio; m) tibolona; n) HCT-1026, PSK3471; o) maltolato de galio; p) Nutropin AQ®; q) prostaglandinas (para osteo); r) inhibidor de proteína quinasa p38; s) proteína morfogenética ósea; t) inhibidor del antagonismo de BMP; u) inhibidor de la HMG-CoA reductasa; v) vitamina K o derivado; w) ipriflavona; x) sales de fluoruro; y) suplemento de calcio en la dieta; y z) osteoprotegerina).

En el presente documento, se desvela que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos causados por o asociados con un trastorno, una alteración o un desequilibrio hormonales. En una realización, el trastorno, la alteración o el desequilibrio hormonales comprenden un exceso de una hormona. En otra realización, el trastorno, la alteración o el desequilibrio hormonales comprenden una deficiencia de una hormona. En una realización, la hormona es una hormona esteroide. 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 la hormona luteinizante (LH). En otra realización, la hormona es la hormona estimulante de folículos (FSH). En otra realización, la hormona es cualquier otra hormona conocida en la técnica. En otra realización, el trastorno, la alteración o el desequilibrio hormonales se asocian con la menopausia. En otra realización, el trastorno, la alteración o el

desequilibrio hormonales se asocia con la andropausia, síntomas vasomotores de la andropausia, ginecomastia andropáusica, resistencia y/o función muscular, resistencia y/o función ósea, e ira. En otra realización, la deficiencia hormonal se produce como consecuencia de una manipulación específica, como un subproducto del tratamiento de una enfermedad o de un trastorno en el sujeto. Por ejemplo, la deficiencia hormonal puede producirse como consecuencia del agotamiento de andrógenos en un sujeto, como una terapia para el cáncer de próstata en el sujeto.

En otra realización, la invención se dirige al tratamiento de la sarcopenia o la caquexia, y las afecciones relacionadas con las mismas, por ejemplo, enfermedades o trastornos del hueso.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable o cualquier combinación de los mismos, para su uso en 1) el tratamiento de un trastorno de debilitamiento muscular; 2) la prevención de un trastorno de debilitamiento muscular; 3) el tratamiento, la prevención, la supresión, la inhibición o la reducción de la pérdida de masa muscular debido a un trastorno de debilitamiento muscular; 4) el tratamiento, la prevención, la inhibición, la reducción o la supresión del debilitamiento muscular debido a un trastorno de debilitamiento muscular; y/o 5) el tratamiento, la prevención, la inhibición, la reducción o la supresión del catabolismo de las proteínas musculares debido a un trastorno de debilitamiento muscular; y/o el tratamiento, la prevención, la inhibición, la reducción o la supresión de una enfermedad renal en fase terminal; y/o 6) el tratamiento, la prevención, la inhibición, la reducción o la supresión de la fragilidad.

En el presente documento, se desvela que el tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno de debilitamiento muscular, o cualquiera de los trastornos descritos en el presente documento, puede incluir el uso de una composición farmacéutica que incluya un compuesto como se describe en el presente documento. En otra realización, la composición farmacéutica se puede formular para la administración intravenosa, intraarterial o inyección intramuscular a dicho sujeto en forma líquida; se puede formular para la implantación subcutánea en dicho sujeto en forma de un microgránulo; se puede formular para la administración oral a dicho sujeto en una forma líquida o sólida; o se puede formular para la aplicación tópica en la superficie de la piel de dicho sujeto.

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

Una afección o un trastorno de debilitamiento se definen en el presente documento como una afección o un trastorno que se caracterizan, al menos en parte, por una pérdida anormal y progresiva de masa corporal, orgánica o tisular. Una afección de debilitamiento puede producirse como resultado de una patología tal como, por ejemplo, cáncer, o una infección, o se puede deber a un estado fisiológico o metabólico, tal como el descondicionamiento por desuso que puede ocurrir, por ejemplo, debido a una permanencia prolongada en la cama o cuando se inmoviliza un miembro, tal como en una escayola. Una afección de debilitamiento también puede estar asociada con la edad. La pérdida de masa corporal que se produce durante una afección de debilitamiento se puede caracterizar por una pérdida de peso corporal total o una pérdida de peso de los órganos tal como la pérdida de masa ósea o muscular debido a una disminución de la proteína tisular.

En una realización, las expresiones "debilitamiento del músculo" o "debilitamiento muscular", usadas en el presente documento indistintamente, se refieren a la pérdida progresiva de masa muscular y/o al debilitamiento progresivo y la degeneración de los músculos, incluyendo los músculos esqueléticos o voluntarios que controlan el movimiento, los músculos cardíacos que controlan el corazón y los músculos lisos. En una realización, la afección o el trastorno de debilitamiento muscular son una afección o un trastorno de debilitamiento muscular crónico. "Desgaste muscular crónico" se define en el presente documento como la pérdida progresiva crónica (es decir, que persiste durante un largo período de tiempo) de masa muscular y/o el debilitamiento progresivo crónico y degeneración de músculo.

La pérdida de masa muscular que se produce durante el debilitamiento muscular puede caracterizarse por una descomposición o degradación de la proteína muscular, por el catabolismo de proteínas musculares. El catabolismo proteico se produce debido a una tasa inusualmente alta de degradación de proteínas, una tasa inusualmente baja de síntesis de proteínas o una combinación de ambas. El catabolismo o agotamiento de las proteínas, ya esté causado por un alto grado de degradación de proteínas o un bajo grado de síntesis de proteínas, conduce a una reducción de la masa muscular y al debilitamiento muscular. El término "catabolismo" tiene su significado comúnmente conocido en la técnica, en concreto, una forma de quemar energía del metabolismo.

El debilitamiento muscular puede ocurrir como resultado de una patología, una enfermedad, una afección o un trastorno. En una realización, la patología, la enfermedad o la afección son crónicas. En otra realización, la patología, la enfermedad o la afección son genéticas. En otra realización, la patología, la enfermedad o la afección son neurológicas. En otra realización, la patología, la enfermedad o la afección son infecciosas. Como se describe en el presente documento, las patologías, las enfermedades, las afecciones o los trastornos para los que se administran los compuestos y las composiciones de la presente invención son aquellos que producen directa o

indirectamente un debilitamiento (es decir, pérdida) de masa muscular, es decir, un trastorno de debilitamiento muscular.

5 En una realización, el debilitamiento muscular en un sujeto se produce como consecuencia de que el sujeto tiene distrofia muscular; atrofia muscular; atrofia muscular espinal-bulbar ligada al cromosoma X (SBMA).

10 Las distrofias musculares son enfermedades genéticas que se caracterizan por una debilidad y degeneración progresivas de los músculos esqueléticos o voluntarios que controlan el movimiento. Los músculos del corazón y algunos otros músculos involuntarios también se ven afectados en algunas formas de distrofia muscular. Las principales formas de distrofia muscular (DM) son: la distrofia muscular de Duchenne, distrofia miotónica, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular del anillo óseo, distrofia muscular facioscapulhumeral, distrofia muscular congénita, distrofia muscular óculo-faríngea, distrofia muscular distal y distrofia muscular de Emery-Dreifuss.

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

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

25 Otro tipo de AM es la atrofia muscular espinal-bulbar ligada al cromosoma X (SBMA - también conocida como la enfermedad de Kennedy). Esta enfermedad surge de un defecto en el gen del receptor de andrógenos del cromosoma X, afecta solo a los varones, y su inicio se produce en la edad adulta. Debido a que la causa de la enfermedad primaria es una mutación del receptor de andrógenos, el reemplazo de andrógenos no es una estrategia terapéutica actual. Hay algunos estudios de investigación en los que se está administrando propionato de testosterona exógeno para aumentar los niveles de andrógenos con la esperanza de superar la insensibilidad a los andrógenos y de, quizás, proporcionar un efecto anabólico. Aún así, el uso de niveles suprafisiológicos de testosterona para la suplementación tendrá limitaciones y otras posibles complicaciones graves.

35 La sarcopenia es una enfermedad debilitante que afecta a los pacientes de edad avanzada y con enfermedades crónicas, y se caracteriza por la pérdida de masa y de función muscular. Además, el aumento de la masa magra corporal se asocia con una disminución de la morbilidad y la mortalidad de ciertos trastornos de debilitamiento muscular. Además, otras circunstancias y afecciones están relacionadas con y pueden causar trastornos de debilitamiento muscular. Por ejemplo, los estudios han demostrado que, en los casos graves de dolor crónico de lumbares, se produce debilitamiento de músculo paraespinal.

40 El debilitamiento muscular y el debilitamiento de otros tejidos también se asocian con la edad avanzada. Se cree que la debilidad general en la vejez se debe a la pérdida de masa muscular. A medida que el cuerpo envejece, una proporción creciente del músculo esquelético es reemplazado por tejido fibroso. El resultado es una reducción significativa de la fuerza, del rendimiento y de la resistencia muscular.

45 La hospitalización a largo plazo debido a una enfermedad o una lesión, o el descondicionamiento por desuso que se produce, por ejemplo, cuando un miembro está inmovilizado, también puede conducir al debilitamiento muscular o debilitamiento de otros tejidos. Los estudios han demostrado que, en los pacientes que sufren lesiones, enfermedades crónicas, quemaduras, traumatismo o cáncer, que están hospitalizados durante largos períodos de tiempo, se produce un debilitamiento muscular unilateral de larga duración y una reducción de la masa corporal.

50 Las lesiones o los daños en el sistema nervioso central (SNC) también están asociados con el debilitamiento muscular y otros trastornos de debilitamiento. Las lesiones o el daño en el SNC pueden estar causados, por ejemplo, por enfermedades, traumatismos o productos químicos. Son ejemplos la lesión o el daño del nervio central, la lesión o el daño de los nervios periféricos, y la lesión o el daño de la médula espinal. En una realización, el daño o la lesión en el SNC comprenden la enfermedad de Alzheimer (AD); la ira (estado de ánimo); anorexia, anorexia nerviosa, anorexia asociada con el envejecimiento y/o la asertividad (estado de ánimo).

55 En otra realización, el debilitamiento muscular u el debilitamiento de otro tejido pueden producirse como consecuencia del alcoholismo, y se pueden tratar con los compuestos y las composiciones de la invención que representan realizaciones de la misma.

60 En una realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I como se describe en el presente documento o su isómero óptico, o sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección de debilitamiento en un sujeto.

65

En una realización, la enfermedad, el trastorno o la afección de debilitamiento que se están tratando están asociados con una enfermedad crónica.

5 La presente invención se dirige al tratamiento, en algunas realizaciones, de cualquier trastorno de debilitamiento que se pueda reflejar en el debilitamiento muscular, la pérdida de peso, la desnutrición, el hambre o cualquier debilitamiento o pérdida del funcionamiento debida a una pérdida de la masa tisular.

10 En algunas realizaciones, las enfermedades o los trastornos de debilitamiento tales como caquexia; desnutrición, tuberculosis, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, insuficiencia renal en fase terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia o cardiomiopatía, se pueden tratar mediante el compuesto SARM descrito en el presente documento, las composiciones que comprende el mismo, con o sin fármacos, compuestos o agentes adicionales, que proporcionen un efecto terapéutico para la afección que se esté tratando.

15 En algunas realizaciones, el debilitamiento se debe a la infección por enterovirus, virus de Epstein-Barr, herpes zóster, VIH, tripanosomas, gripe, *Coxsackie*, *Rickettsia*, *Trichinella*, *Schistosoma* o micobacterias, y en el presente documento, se desvela el tratamiento de las mismas.

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

25 La caquexia también se observa en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y la miopatía y/o la debilidad/desgaste muscular asociados al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una manifestación clínica relativamente común del SIDA. Las personas con miopatía o debilidad muscular o desgaste muscular asociados al VIH suelen experimentar una pérdida significativa de peso, debilidad muscular generalizada o proximal, ablandamiento y atrofia muscular.

30 En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o abrogación de los síntomas asociados con una infección en un sujeto. En una realización, las composiciones comprenden un compuesto de la invención y un agente inmunomodulador, un agente antiinfeccioso, un agente de terapia génica, o una combinación de los mismos.

35 En algunas realizaciones, las infecciones comprenden actinomycosis, anaplasmosis, ántrax, aspergilosis, bacteriemia, micosis bacterianas, infecciones por *Bartonella*, botulismo, brucelosis, infecciones por *Burkholderia*, infecciones por *Campylobacter*, candidiasis, enfermedad por arañazo de gato, infecciones por *Chlamidia*, cólera, infecciones por *Clostridium*, coccidioidomicosis, infección cruzada, criptococosis, dermatomicosis, difteria, ehrlichiosis, infecciones por *Escherichia coli*, fascitis necrotizante, infecciones por *Fusobacterium*, gangrena gaseosa, infecciones por bacterias gram-negativas, infecciones por bacterias gram-positivas, histoplasmosis, impétigo, infecciones por *Klebsiella*, legionelosis, lepra, leptospirosis, infecciones por *Listeria*, enfermedad de Lyme, maduromicosis, melioidosis, infecciones por micobacterias, infecciones por micoplasma, micosis, infecciones por *Nocardia*, onicomycosis, peste, infecciones neumocócicas, infecciones por *Pseudomonas*, psitacosis, fiebre Q, fiebre por mordedura de rata, fiebre recurrente, fiebre reumática, infecciones por *Rickettsia*, fiebre de las Montañas Rocosas, infecciones por *Salmonella*, fiebre escarlatina, tífus de los matorrales, sepsis, enfermedades de transmisión sexual, infecciones estafilocócicas, infecciones estreptocócicas, tétanos, enfermedades transmitidas por garrapatas, tuberculosis, tularemia, fiebre tifoidea, tífus, infecciones transmitidas por piojos, infecciones por *Vibrio*, pián, infecciones por *Yersinia*, zoonosis, zigomicosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, infecciones por *Adenoviridae*, infecciones por alfavirus, infecciones por arbovirus, enfermedad de Borna, infecciones por *Bunyaviridae*, infecciones por *Caliciviridae*, varicela, infecciones por *Coronaviridae*, infecciones por virus *Coxsackie*, infecciones por citomegalovirus, dengue, infecciones por el virus de ADN, ectima contagioso, encefalitis, arbovirus, infecciones por el virus de Epstein-Barr, eritema infeccioso, infecciones por hantavirus, fiebres hemorrágicas, hepatitis viral, virus del herpes simple humano, herpes zóster, herpes zóster ótico, infecciones por *Herpesviridae*, mononucleosis infecciosa, fiebre de Lassa humana, sarampión, molusco contagioso, paperas, infecciones por *Paramyxoviridae*, fiebre *Phlebotomus*, infecciones por poliomavirus, rabia, infecciones por el virus sincitial respiratorio, fiebre del valle del Rift, infecciones por virus de ARN, rubéola, enfermedades causadas por virus lentos, viruela, panencefalitis esclerosante subaguda, infecciones por virus tumoral, verrugas, fiebre del Nilo Occidental, enfermedades virales, fiebre amarilla, amebiasis, anisakiasis, ascariasis, babesiosis, infecciones por *Blastocystis hominis*, picadura de insecto, infecciones por cestodos, enfermedad de Chagas, criptosporidiosis, ciclosporiasis, cisticercosis, dientamoebiasis, difilobotriosis, dracunculosis, equinococosis, infestaciones de ectoparásitos, filariasis, giardiasis, helmintiasis, infecciones por anquilostoma, larva migrans, leishmaniasis, infestaciones por piojos, loasis, malaria, infestaciones por ácaros, miasis, oncocercosis, infecciones por protozoos, sarna, esquistosomiasis, enfermedades de la piel, parásitos, estrongiloidiasis, teniasis, toxocariasis, toxoplasmosis, triquinosis, infecciones por tricomonas, tripanosomiasis, tripanosomiasis africana o infecciones de *T. trichiura*.

65

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o abrogación de los síntomas asociados con una enfermedad musculoesquelética en un sujeto. En una realización, las composiciones comprenden un compuesto de la invención y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente de tratamiento del sistema nervioso central, un agente de tratamiento de una enfermedad metabólica, un agente de tratamiento de una enfermedad debilitante, un agente de terapia génica, un agente de tratamiento del sistema endocrino, vitaminas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las enfermedades musculoesqueléticas comprenden acondroplasia, síndrome de hiperostosis adquirida, acrocefalosindactilia, artritis, artrogriposis, artropatía, bursitis neurogénica, enfermedades de cartílago, displasia cleidocraneal, pie zambo, síndromes de compartimiento, disostosis craneofacial, craneosinostosis, dermatomiositis, contractura de Dupuytren, enanismo, síndrome de Ellis Van Creveld, encondromatosis, síndrome de eosinofilia-mialgia, exostosis, fascitis, síndrome de fatiga, fibromialgia, displasia fibrosa de hueso, displasia fibrosa, poliostótica, pie plano, deformidades de los pies, enfermedad de Freiberg, pecho de embudo, síndrome de Goldenhar, gota, hallux valgus, luxación de cadera, hiperostosis, desplazamiento del disco intervertebral, síndrome de maquillaje de Kabuki, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Langer-Giedion, enfermedad de Legg-Perthes, lordosis, disostosis mandibulofacial, melorreostosis, miopatías mitocondriales, calambres musculares, espasticidad muscular, distrofias musculares, alteraciones del aparato locomotor, enfermedades músculo-esqueléticas, miositis, miositis osificante, miopatía miotubular, osteítis deformante, osteoartritis, osteocondritis, osteogénesis imperfecta, osteomielitis, osteonecrosis, osteopetrosis, osteoporosis, síndrome de Polonia, policondritis (recaída), polimialgia reumática, polimiositis, rabdomiólisis, enfermedades reumáticas, síndrome de Russell-Silver, enfermedad de Scheuermann, escoliosis, enfermedad/apofisitis calcárea de Sever, enfermedades de la columna vertebral, osteofitosis espinal, estenosis espinal, espondilitis (anquilosante), espondilolistesis, deformidad de Sprengel, sinovitis, tendinitis, codo de tenista, tenosinovitis, displasia tanatofórica o síndrome de Tietze.

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o abrogación de los síntomas asociados con una enfermedad del sistema digestivo en un sujeto. En una realización, las composiciones comprenden un compuesto de la invención y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente de tratamiento del sistema nervioso central, un agente de tratamiento del sistema gastrointestinal, un agente antiinfeccioso, un agente de tratamiento de una enfermedad metabólica, un agente de terapia génica, un agente de tratamiento del sistema endocrino, vitaminas, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las enfermedades gastrointestinales comprenden poliposis coli adenomatosa, síndrome de Alagille, enfermedades anales, apendicitis, esófago de Barrett, atresia biliar, enfermedades del tracto biliar, enfermedad de Caroli, enfermedad celíaca, colangitis, colecistitis, coledoclitiasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trastornos de la deglución, úlcera duodenal, disentería, enterocolitis pseudomembranosa, acalasia esofágica, atresia de esófago, esofagitis, insuficiencia pancreática exocrina, hígado graso, incontinencia fecal, gastritis, gastritis hipertrófica, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, gastroparesia, hemorroides, trombosis de la vena hepática, hepatitis, hepatitis crónica, hernia diafragmática, hernia de hiato, enfermedad de Hirschsprung, hipertensión portal (HTN), enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades intestinales, neoplasias intestinales, displasia neuronal intestinal, obstrucción intestinal, síndrome del intestino irritable, intolerancia a la lactosa, cirrosis hepática, enfermedades hepáticas, divertículo de Meckel, enfermedades pancreáticas, tumores de páncreas, pancreatitis, úlcera péptica, síndrome de Peutz-Jeghers, proctitis, enfermedades del recto, prolapso rectal, síndrome del intestino corto, fístula traqueoesofágica, enfermedad de Whipple o síndrome de Zollinger-Ellison.

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o abrogación de los síntomas asociados con una enfermedad del sistema nervioso en un sujeto. En una realización, la composición comprende un compuesto y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente de tratamiento del sistema nervioso central, un agente antiinfeccioso, un agente de tratamiento de una enfermedad metabólica, un agente de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente de tratamiento del sistema endocrino, vitaminas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las enfermedades del sistema nervioso comprenden enfermedades del sistema nervioso autónomo, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades nerviosas craneales, enfermedades desmielinizantes, malformaciones del sistema nervioso, manifestaciones neurológicas o enfermedades neuromusculares.

En algunas realizaciones, las enfermedades del sistema nervioso autónomo comprenden causalgia o distrofia simpática refleja.

En algunas realizaciones, las enfermedades del sistema nervioso central comprenden la enfermedad de Alzheimer, aracnoiditis, absceso cerebral, isquemia cerebral, infecciones del sistema nervioso central, parálisis cerebral, degeneración ganglionar corticobasal (CBGD), síndrome de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Dandy-Walker, demencia, encefalitis, encefalomiелitis, epilepsia, hipogonadismo y/o estado hipermetabólico inducidos por la epilepsia, temblor esencial, ataxia de Friedreich, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, síndrome de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Huntington, hidrocefalia, hipoxia, insomnio, ataque isquémico, kuru, síndrome de Landau-Kleffner, enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de Meige, meningitis, meningitis bacteriana, trastornos de migraña virales, trastornos del movimiento, atrofia sistémica múltiple, mielitis,

atrofias olivopontocerebelosas, enfermedad de Parkinson, trastornos parkinsonianos, poliomielitis, síndrome de postpoliomielitis, enfermedades priónicas, seudotumor cerebral, síndrome de Shy-Drager, espasmos, enfermedades infantiles de la médula espinal, parálisis supranuclear, siringomielia, enfermedades del tálamo, trastornos de tics, síndrome de Tourette o síndrome uveomeningoencefálico. En algunas realizaciones, la enfermedad del sistema nervioso central es hipogonadismo inducido por fibrosis quística.

En algunas realizaciones, las enfermedades de los nervios craneales comprenden parálisis de Bell, enfermedades de los nervios craneales, hemiatrofia facial, neuralgia facial, enfermedades del nervio glossofaríngeo, síndrome de Moebius o neuralgia del trigémino.

En algunas realizaciones, las enfermedades del sistema nervioso central comprenden lesiones o daños en el sistema nervioso central (SNC). En algunas realizaciones, las lesiones o los daños en el SNC pueden estar asociados con trastornos de debilitamiento muscular. Las lesiones o los daños en el SNC pueden estar causados, por ejemplo, por enfermedades, traumatismos o productos químicos. Son ejemplos la lesión o el daño del nervio central, lesión o daño de los nervios periféricos y la lesión o el daño de la médula espinal.

Los estudios realizados en pacientes con lesiones de la médula espinal (SCI) han demostrado que los neurotransmisores centrales se pueden alterar tras SCI causantes de la disfunción del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, cuya interrupción condujo a una reducción significativa de la testosterona y de niveles de otras hormonas. La SCI u otra enfermedad o traumatismo agudo incluye característicamente catabolismo elevado en combinación con la actividad anabólica reducida, lo que genera una afección que predispone a la pérdida de tejido corporal magro, que suele ir acompañada de una alteración de la utilización de nutrientes. Los efectos de la pérdida de masa corporal magra incluyen el desarrollo de heridas y los mecanismos de cicatrización anómalos, lo que agrava aún más el problema. Debido a la mala nutrición y al bajo nivel de proteínas, combinados con la inmovilización, los pacientes con lesión de la médula espinal se encuentran en alto riesgo de sufrir úlceras por presión.

En una realización, se puede tratar una amplia variedad de lesiones del SNC según lo desvelado en el presente documento. La lesión del SNC puede referirse, en una realización, a una ruptura de la membrana de una célula nerviosa o, en otra realización, a la incapacidad del nervio para producir y propagar impulsos nerviosos, o en otra realización, a la muerte de la célula. Una lesión incluye daños que afectan directa o indirectamente al funcionamiento normal del SNC. La lesión puede ser un deterioro estructural, físico o mecánico, y puede estar causada por un impacto físico, como en el caso del aplastamiento, de la compresión o del estiramiento de las fibras nerviosas. Como alternativa, la membrana celular se puede destruir o degradar por una enfermedad, un desequilibrio químico o un mal funcionamiento fisiológico tal como anoxia (por ejemplo, apoplejía), aneurisma o reperfusión. Una lesión del SNC incluye, por ejemplo y sin limitación, daño en las células ganglionares de la retina, una lesión cerebral traumática, una lesión relacionada con la apoplejía, una lesión relacionada con el aneurisma cerebral, una lesión de la médula espinal, incluyendo monoplejía, diplejía, paraplejía, hemiplejía y cuadriplejía, un trastorno neuroproliferativo o síndrome de dolor neuropático.

Con la lesión de la médula espinal de un mamífero, se rompen las conexiones entre los nervios de la médula espinal. Dichas lesiones bloquean el flujo de impulsos nerviosos de los tractos nerviosos afectados por la lesión, con un deterioro resultante tanto de la función sensorial como motora. Las lesiones de la médula espinal pueden surgir de la compresión o de otra contusión de la médula espinal, o de un aplastamiento o ruptura de la médula espinal. Una ruptura de la médula espinal, también denominada en el presente documento "transección", puede ser una ruptura completa o puede ser una ruptura incompleta de la médula espinal.

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece una lesión del SNC o, en otras realizaciones, lesión de la médula espinal, que pueden ir acompañados del tratamiento del sujeto con estimulación eléctrica de la zona de la lesión y la administración de un nucleósido de purina, o análogo del mismo, por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º de publicación 20040214790A1.

En algunas realizaciones, las enfermedades desmielinizantes comprenden adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Canavan, enfermedad desmielinizante, esclerosis cerebral difusa de Schilder, leucodistrofia de células globoides, leucodistrofia metacromática, esclerosis múltiple o neuromielitis óptica.

En algunas realizaciones, las malformaciones del sistema nervioso comprenden la malformación de Amold-Chiari, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, encefalocele, neuropatías motoras y sensoriales hereditarias, displasia septo-óptica, espina bífida oculta y disrafismo espinal.

En algunas realizaciones, las manifestaciones neurológicas comprenden agnosia, amnesia, anomia, afasia, apraxias, dolor de espalda, síndrome de Brown-Sequard, ataxia cerebelosa, corea, trastornos de la comunicación, confusión, mareos, dislexia, distonía, parálisis facial, fasciculaciones, trastornos de la marcha, dolor de cabeza neurológico, hemiplejía, trastornos de la memoria, retraso mental, mutismo, mioclonos, dolor de cuello, trastorno del aprendizaje no verbal, trastornos del olfato, dolor, parálisis del miembro fantasma, prosopagnosia, cuadriplejía,

convulsiones, espasmos, trastornos del habla, sinestesia, discinesia tardía, trastornos del gusto, tortícolis, temblor, trismo, pérdida del conocimiento o vértigo.

En algunas realizaciones, las enfermedades neuromusculares comprenden esclerosis lateral amiotrófica, neuritis del plexo braquial, neuropatías del plexo braquial, parálisis bulbar, síndrome del túnel carpiano, síndrome del túnel cubital, neuropatías diabéticas, disautonomía, síndrome guillain-barré, neuropatías sensoriales y autónomas hereditarias, síndrome de Miller Fisher, enfermedad de las neuronas motoras, atrofia muscular, espinal, miastenia grave, miopatías, síndromes de compresión nerviosa estructurales congénitos, neuralgia, enfermedades neuromusculares, parálisis, enfermedades del sistema nervioso periférico, familiares periódicas, síndrome POEMS, polineuropatías, polirradiculopatía, enfermedad de Refsum, ciática, atrofia muscular espinal de la infancia, síndrome de la persona rígida, síndrome de salida torácica o síndromes de compresión del nervio cubital.

En el presente documento, se desvela que el tratamiento de un sujeto con una enfermedad del sistema nervioso engloba el tratamiento de cualquier afección secundaria en el sujeto, que surge debido a que el sujeto tiene una enfermedad del sistema nervioso, algunas de las cuales se describen en el presente documento.

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o la abrogación de los síntomas asociados con una enfermedad oftálmica en un sujeto. En una realización, la composición comprende un compuesto de la invención y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente de tratamiento del sistema cardiovascular, un agente antiinfeccioso, un agente de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente de tratamiento del sistema endocrino, vitaminas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las enfermedades oftálmicas comprenden retinopatía externa oculta zonal aguda, síndrome de Adie, albinismo, amaurosis ocular, ambliopía fugaz, aniridia, anisocoria, anoftalmos, afaquia, astigmatismo, blefaritis, blefaroptosis, blefaroespasmo, ceguera, cataratas, chalazión, coriorretinitis, coroideremia, coloboma, defectos de la visión del color, conjuntivitis, enfermedades de la córnea, distrofias corneales, edema corneal, úlcera corneal, retinopatía diabética, diplopía, distiquiasis, síndromes de ojo seco, síndrome de retracción de Duane, ectropión, entropión, endotropía, síndrome de exfoliación, exotropía, hemorragia ocular, neoplasias oculares, enfermedades de los párpados, flotadores, síndrome de fibrosis general, glaucoma, atrofia girada, hemianopsia, síndrome de Hermanski-Pudlak, orzuelo, síndrome de Homer, hipermetropía, hifema, iritis, síndrome de Kearns-Sayer, queratitis, queratocono, enfermedades del aparato lacrimal, obstrucción del conducto lagrimal, enfermedades del cristalino, degeneración macular, microftalmia, miopía, nistagmo, trastornos de la motilidad ocular patológicos, enfermedades del nervio oculomotor, oftalmoplejia, atrofia óptica, enfermedades del nervio óptico, neuritis óptica, neuropatía óptica, celulitis orbital, edema de papila, anomalía de Peter, presbicia, pterigión, trastornos de la pupila, defectos de refracción, desprendimiento de retina, enfermedades de la retina, oclusión venosa de la retina, retinitis pigmentosa, retinopatía del prematuro, retinosquiasis, escleritis, escotoma, estrabismo, queratitis punteada superficial de Thygeson, tracoma, uveítis, síndrome del punto blanco, trastornos de la visión o trastornos del vítreo.

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o la abrogación de los síntomas asociados con un trastorno endocrino en un sujeto. En una realización, la composición comprende un compuesto de la invención y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antiinfeccioso, un agente de tratamiento del sistema cardiovascular, un agente de tratamiento del sistema gastrointestinal, un agente de tratamiento de un trastorno dermatológico, un agente de tratamiento del sistema nervioso central, un agente antiinfeccioso, un agente de tratamiento del hígado, un agente de tratamiento del riñón, un agente de tratamiento de una enfermedad metabólica, un agente de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente de tratamiento del sistema endocrino, vitaminas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los trastornos endocrinos comprenden acromegalia, enfermedad de Addison, enfermedades de las glándulas suprarrenales, hiperplasia suprarrenal, síndrome de insensibilidad androgénica congénita, hipotiroidismo congénita, síndrome de Cushing, diabetes insípida, diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, cetoacidosis diabética, síndrome de silla turca vacía, neoplasias de las glándulas endocrinas, enfermedades del sistema endocrino, gigantismo, trastornos gonadales, enfermedad de Graves, hermafroditismo, hiperaldosteronismo, coma no cetónico hiperosmolar hiperglucémico, hiperpituitarismo, hiperprolactinemia, hipertiroidismo, hipogonadismo, hipopituitarismo, hipotiroidismo, síndrome de Kallmann, síndrome de Nelson, enfermedades paratiroideas, enfermedades de la pituitaria, poliendocrinopatías autoinmunes, retraso de la pubertad, pubertad precoz, osteodistrofia renal, enfermedades de la tiroides, síndrome de resistencia de la hormona tiroidea, tumores de tiroides, nódulos de tiroides, tiroiditis, tiroiditis autoinmune, tiroiditis subaguda o síndrome de Wolfram. En una realización, el "hipogonadismo" es una afección producida como consecuencia de o caracterizada por la disminución anómala de la actividad funcional de las gónadas, con retraso del crecimiento y del desarrollo sexual.

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o la abrogación de los síntomas asociados con una enfermedad urogenital y/o de fertilidad en un sujeto. En una realización, la composición comprende un compuesto de la invención y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antiinfeccioso, un agente de tratamiento del riñón, un agente de terapia génica, un agente de tratamiento del sistema endocrino, vitaminas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las enfermedades urogenitales y/o las enfermedades

de fertilidad comprenden aborto, adherencias pélvicas espontáneas, candidiasis vulvovaginal, depresión postparto, diabetes gestacional, dispareunia, distocia, eclampsia, endometriosis, muerte fetal, retraso del crecimiento fetal, ruptura prematura de las membranas fetales, enfermedades genitales femeninas, neoplasias genitales femeninas, mola hidatiforme, hiperemesis gravídica, infertilidad, quistes ováricos, torsión de ovario, enfermedad inflamatoria

5 pélvica, enfermedades de la placenta, insuficiencia placentaria, síndrome de ovario poliquístico, polihidramnios, hemorragia postparto, complicaciones del embarazo, embarazo ectópico, prurito vulvar, trastornos puerperales, infección puerperal, salpingitis, neoplasias trofoblásticas, incompetencia cervical uterina, inversión uterina, prolapso uterino, enfermedades vaginales, enfermedades vulvares y liquen escleroso vulvar.

10 En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o la abrogación de los síntomas asociados con una enfermedad del tejido conjuntivo en un sujeto. En una realización, la composición comprende un compuesto de la invención y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente de tratamiento de un trastorno dermatológico, un agente antiinfeccioso, un agente de tratamiento de una enfermedad metabólica, un agente de

15 tratamiento de una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente de tratamiento del sistema endocrino, vitaminas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las enfermedades del tejido conjuntivo comprenden espondilitis anquilosante, síndrome de Ehlers-Danlos, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Marfan, poliarteritis nodosa, polimiositis, artritis psoriásica, artritis reactiva, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, xeroftalmia, enfermedad de Still, lupus eritematoso

20 sistémico, enfermedad de Takayasu o granulomatosis de Wegener.

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o la abrogación de los síntomas asociados con una enfermedad metabólica en un sujeto. En una realización, la composición comprende un compuesto de la invención y un agente antidiabético, un agente de tratamiento del sistema gastrointestinal, un agente de tratamiento de un trastorno dermatológico, un agente de tratamiento del sistema nervioso central, un agente antiinfeccioso, un agente de tratamiento del hígado, un agente de tratamiento del riñón, un agente de tratamiento de una enfermedad metabólica, un agente de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente de

25 tratamiento del sistema endocrino, vitaminas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las enfermedades metabólicas comprenden desequilibrio de ácido-base, acidosis, alcalosis, alcaptonuria, alfa-manosidosis, errores innatos del metabolismo de aminoácidos, amiloidosis, anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de ácido ascórbico, avitaminosis, beriberi, deficiencia de biotinidasa, síndrome de glicoproteína deficiente en hidratos de carbono, trastornos de carnitina, cistinosis, cistinuria, deshidratación, enfermedad de Fabry, trastornos de la oxidación de ácidos grasos, fucosidosis, galactosemias, enfermedad de Gaucher, enfermedad de

30 Gilbert, deficiencia de glucofosfato deshidrogenasa, acidemia glutárica, enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Hartnup, hemocromatosis, hemosiderosis, degeneración hepatolenticular, histidinemia, homocistinuria, hiperbilirrubinemia, hipercalcemia, hiperinsulinismo, hiperpotasemia, hiperlipidemia, hiperoxaluria, hipervitaminosis A, hipocalcemia, hipoglucemia, hipocalemia, hiponatremia, hipofosfatemia, resistencia a la insulina, deficiencia de yodo, sobrecarga de hierro, ictericia, idiopática crónica, enfermedad de Leigh, síndrome de Lesch-Nyhan, trastornos del metabolismo de la leucina, enfermedades de almacenamiento lisosomal, deficiencia de

35 magnesio, enfermedad de orina de jarabe de arce, síndrome MELAS, síndrome del cabello ensortijado de Menkes, enfermedades metabólicas, síndrome metabólico X, errores innatos del metabolismo, enfermedades mitocondriales, mucopolisacaridosis, enfermedades de Niemann-Pick, obesidad, enfermedad por deficiencia de ornitina carbamoiltransferasa, osteomalacia, pelagra, trastornos peroxisomales, fenilcetonurias, porfiria eritropoyética, porfiria, progeria, enfermedad pseudo Gaucher, enfermedad de Refsum, síndrome de Reye, raquitismo, enfermedad de Sandhoff, hambre, enfermedad de Tangier, enfermedad de Tay-Sachs, deficiencia de tetrahidrobiopterina, trimetilaminuria, tirosinemias, trastornos del ciclo de la urea, desequilibrio hidroelectrolítico, encefalopatía de Wernicke, deficiencia de vitamina A, deficiencia de vitamina B12, deficiencia de vitamina B,

40 enfermedad de Wolman o síndrome de Zellweger.

50

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o la abrogación de los síntomas asociados con una enfermedad renal en un sujeto. En una realización, la composición comprende un compuesto de la invención y agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente de tratamiento del sistema gastrointestinal, un agente antiinfeccioso, un agente de tratamiento del riñón, un agente de tratamiento de una enfermedad metabólica, un agente de terapia génica, un agente de tratamiento del sistema endocrino, vitaminas, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las enfermedades renales comprenden

55 acromegalia, amiloidosis por insuficiencia renal aguda (IRA), enfermedad renal poliquística autosómica dominante, cálculos renales, quistes renales, enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedad renal crónica, síndrome de Coffin-Lowry, cor pulmonale, crioglobulinemia, nefropatía diabética, dislipidemia, enfermedad de Gaucher, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, hepatitis, cáncer de riñón, cálculos renales, leucemia, lipoproteinemia, lupus, mieloma múltiple, nefritis, quistes poliarterrenales, glomerulonefritis post-estreptocócica, glomerulonefritis, dolor en los riñones, preeclampsia, tuberculosis renal, pielonefritis, enfermedad renal de acidosis tubular renal, síndrome de choque tóxico estreptocócico, tromboembolismo, toxoplasmosis, infecciones del tracto urinario, reflujo vesicoureteral o síndrome de

60 Williams.

En una realización, la enfermedad o el trastorno renal son agudos, o en otra realización, son crónicos. En una realización, las indicaciones clínicas de una enfermedad o de un trastorno renal, en el que puede ser útil el tratamiento incluyen desechos urinarios, la GFR medida u otros marcadores de la función renal.

5 Los tratamientos desvelados en el presente documento pueden ser útiles en sujetos con predisposición a las enfermedades o los trastornos renales. En una realización, la expresión "predisposición a una enfermedad o un trastorno renal" con respecto a un sujeto es sinónimo de la expresión "sujeto en riesgo", e incluye un sujeto en riesgo de padecer insuficiencia renal aguda o crónica, o en riesgo de necesitar terapia de reemplazo renal, si se espera razonablemente que el sujeto sufra una pérdida progresiva de la función renal asociada con la pérdida progresiva del funcionamiento de las unidades de nefrones. La determinación de si un cierto paciente está en riesgo puede ser realizada rutinariamente por un experto habitual en la materia médica o veterinaria pertinente.

15 En una realización, los sujetos con enfermedad renal, en particular, los sujetos varones con enfermedad renal en fase terminal (ESRD) sufren hipogonadismo, y algunos tienen desnutrición proteico-energética (MPE) de moderada a grave concomitante, que conduce a la necesidad de dosis más altas de EPO, menor calidad de vida (CdV) y una mayor mortalidad. Muchos de ellos tienen otros síntomas asociados con el hipogonadismo, incluyendo fatiga, falta de apetito, debilidad muscular, etc. En algunas realizaciones, los tratamientos desvelados en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento de los síntomas asociados con el hipogonadismo, provocados en el sujeto por deficiencia de andrógenos en una mujer (ADIF); deficiencia de andrógenos en un varón de edad avanzada (ADAM) incluyendo fatiga, depresión, disminución de la libido, disfunción eréctil, disminución de la cognición, disminución del estado de ánimo; insuficiencia androgénica (masculina o femenina), deficiencia de andrógenos (masculina o femenina).

25 En una realización, la nefropatía diabética es una complicación de la diabetes que evoluciona temprano, por lo general, antes de que se haga el diagnóstico clínico de la diabetes. La evidencia clínica más temprana de la nefropatía es la aparición de niveles bajos, pero anómalos (> 30 mg/día o 20 μ g/min) de albúmina en la orina (microalbuminuria), seguidos de albuminuria (> 300 mg/24 h o 200 μ g/min) que se desarrolla durante un período de 10-15 años. En pacientes con diabetes de tipo 1, la hipertensión diabética normalmente se manifiesta desde el principio, en el momento en que los pacientes desarrollan microalbuminuria. Una vez que se manifiesta la nefropatía, la tasa de filtración glomerular (GFR) cae en el transcurso de períodos temporales que pueden ser de varios años, dando lugar a la enfermedad renal en fase terminal (ESRD) en individuos diabéticos.

35 La hipertensión es un factor de comórbido para la enfermedad renal. En algunas realizaciones, el tratamiento de la enfermedad renal de acuerdo con la presente divulgación puede comprender el tratamiento concomitante con un compuesto de la presente invención y un agente que trate la hipertensión.

40 En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o la abrogación de los síntomas asociados con una enfermedad de debilitamiento en un sujeto. En una realización, la composición comprende un compuesto de la invención y agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente de tratamiento del sistema cardiovascular, un agente de tratamiento del sistema gastrointestinal, un agente de tratamiento del sistema nervioso central, un agente de tratamiento de una enfermedad metabólica, un agente de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente de tratamiento del sistema endocrino, vitaminas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las enfermedades de debilitamiento comprenden lesión muscular, reposo en cama, inmovilidad, lesión nerviosa, neuropatía, neuropatía diabética, neuropatía alcohólica, degeneración combinada subaguda de la médula espinal, diabetes, artritis reumatoide, enfermedades de las neuronas motoras, distrofia muscular de Duchenne, síndrome del túnel carpiano, infección crónica, tuberculosis, enfermedad de Addison, sma en la edad adulta, atrofia muscular de extremidades, neuropatía alcohólica, anorexia, anorexia nerviosa, anorexia asociada con la caquexia, anorexia asociada con el envejecimiento, tumor de espalda, dermatomiositis, cáncer de la cadera, miositis de cuerpos de inclusión, incontinencia pigmentaria, neuralgias intercostales, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Legg-Calve-Perthes, atrofia muscular, neuropatía motora multifocal, síndrome nefrótico, osteogénesis imperfecta, síndrome post-polio, tumor de costilla, atrofia muscular espinal, síndrome de distrofia simpática refleja o Tay-Sachs.

55 Una afección o un trastorno de debilitamiento se definen en el presente documento como una afección o un trastorno que se caracterizan, al menos en parte, por una pérdida anómala y progresiva de masa corporal, orgánica o tisular. Una afección de debilitamiento se puede producir como consecuencia de una patología tal como, por ejemplo, cáncer, o se puede deber a un estado fisiológico o metabólico, tal como el descondicionamiento por desuso, que puede ocurrir, por ejemplo, debido a una estancia prolongada en la cama o cuando una extremidad se inmoviliza tal como en una escayola, o con la aparición de múltiples heridas, incluyendo, por ejemplo, la amputación, como ocurre en los diabéticos, y otras afecciones, como apreciará el experto en la materia. Una afección de debilitamiento también puede estar asociada a la edad. La pérdida de masa corporal que se produce durante una afección de debilitamiento se puede caracterizar por una pérdida de peso corporal total, o una pérdida del peso de los órganos, tal como la pérdida de masa ósea o muscular debida a una disminución de la proteína tisular.

65

En una realización, las expresiones "debilitamiento del músculo" o "debilitamiento muscular", se refieren a la pérdida progresiva de masa muscular y/o al debilitamiento progresivo y la degeneración de los músculos, incluyendo los músculos esqueléticos o voluntarios que controlan el movimiento, los músculos cardiacos que controlan el corazón y los músculos lisos. En una realización, la afección o el trastorno de debilitamiento muscular son una afección o un trastorno de debilitamiento muscular crónico. El "debilitamiento muscular crónico" se define en el presente documento como la pérdida progresiva crónica (es decir, que persiste durante un largo período de tiempo) de masa muscular y/o al debilitamiento y la degeneración progresivos crónicos del músculo.

La pérdida de masa muscular que se produce durante el debilitamiento muscular puede caracterizarse por una descomposición o degradación de las proteínas musculares por el catabolismo de las proteínas musculares. El catabolismo de las proteínas se produce debido a una tasa inusualmente elevada de degradación proteica, una tasa inusualmente baja de síntesis de proteínas o una combinación de ambas. El catabolismo o agotamiento de las proteínas musculares, ya esté causado por un alto grado de degradación de proteínas o un bajo grado de síntesis de proteínas, conduce a una reducción de la masa muscular y al debilitamiento muscular. El término "catabolismo" tiene su significado comúnmente conocido en la técnica, en concreto, una forma de quemar la energía del metabolismo.

El debilitamiento muscular puede producirse como consecuencia de patologías, enfermedades, afecciones o trastornos, incluyendo trastornos que se tratan mediante los compuestos y las composiciones de la presente invención, tales como, por ejemplo, insuficiencia renal en fase terminal.

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en la prevención del fallo o de la insuficiencia renal o hepática inducida por estatinas. En algunas realizaciones, la composición comprende un compuesto de la presente invención y una estatina.

En una realización, la enfermedad de debilitamiento es caquexia o pérdida involuntaria de peso en un sujeto. En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la prevención, la inhibición, la reducción o la supresión del debilitamiento muscular en un sujeto que padece una enfermedad renal. En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la prevención, la inhibición, la reducción o la supresión del catabolismo proteico en un sujeto que padece una enfermedad o un trastorno renal.

La caquexia es la debilidad y la pérdida de peso causadas por una enfermedad o un efecto secundario de la enfermedad. La hospitalización a largo plazo debido a la enfermedad o lesión, al descondicionamiento por desuso que ocurre, por ejemplo, cuando se inmoviliza un miembro, también puede conducir al debilitamiento muscular. Los estudios han demostrado que en los pacientes que padecen lesiones, enfermedades crónicas, quemaduras, traumatismos o cáncer, que están hospitalizados durante largos períodos de tiempo, hay un debilitamiento muscular unilateral de larga duración, con la consiguiente reducción de la masa corporal. La lesión del sistema nervioso, por ejemplo, la lesión de la médula espinal, como se describe además en el presente documento, puede ser un factor que también contribuya.

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o la abrogación de los síntomas asociados con las enfermedades o los trastornos de debilitamiento en un sujeto. En otra realización, las enfermedades y los trastornos de debilitamiento incluyen entre otros: a) debilitamiento por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); b) debilitamiento asociado con el reposo en cama; c) bulimia y/o debilitamiento asociado con la bulimia; c) caquexia; d) caquexia por cáncer; e) debilitamiento por el VIH; f) reducción de la caquexia y pérdida de proteínas debida a una enfermedad crítica prolongada, disfunción pulmonar, dependencia de la ventilación artificial, envejecimiento, SIDA, traumatismo, cirugía, insuficiencia cardiaca congestiva, miopatía cardiaca, quemaduras, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trastornos de la alimentación tales como bulimia, anorexia nerviosa, pérdida de apetito, hambre y/o depresión.

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o la abrogación de los síntomas asociados con un estado de hipogonadismo en un sujeto. En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o la abrogación de los síntomas asociados con un estado de hipogonadismo inducido por farmacoterapia en un sujeto. En algunas realizaciones, el hipogonadismo está causado por tratamientos que alteran la secreción de hormonas de las glándulas sexuales en varones y mujeres. En algunas realizaciones, el hipogonadismo puede ser "primario" o "central". En el hipogonadismo primario, los ovarios o los testículos no funcionan correctamente. En algunas realizaciones, el hipogonadismo puede estar inducido por cirugía, radiación, trastornos genéticos y de desarrollo, enfermedades hepáticas y renales, infección, o ciertos trastornos autoinmunes. En algunas realizaciones, la menopausia es una forma de hipogonadismo. La menopausia puede causar, en algunas realizaciones, amenorrea, sofocos, sequedad vaginal o irritabilidad, debido a la caída de los niveles de estrógeno en la mujer. En una realización, la composición comprende un compuesto de la presente invención y agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente de tratamiento del sistema cardiovascular, un agente de tratamiento del sistema gastrointestinal, un agente de tratamiento del sistema nervioso central, un agente de

tratamiento de una enfermedad metabólica, un agente de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente de tratamiento del sistema endocrino, un agente de tratamiento de un trastorno dermatológico, un agente antiinfeccioso, un agente de tratamiento del hígado, un agente de tratamiento del riñón, vitaminas, o una combinación de los mismos.

5 En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o la abrogación de los síntomas asociados con el estado de osteopenia en un sujeto. En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o la abrogación de los síntomas asociados con el estado de osteopenia inducido por farmacoterapia en un sujeto. En algunas realizaciones, la osteopenia es un adelgazamiento leve 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 DE de 2,5 por debajo de la densidad ósea de un adulto joven normal. En una realización, la composición comprende un compuesto de la presente invención y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente de tratamiento del sistema cardiovascular, un agente de tratamiento del sistema gastrointestinal, un agente de tratamiento del sistema nervioso central, un agente de tratamiento de una enfermedad metabólica, un agente de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente de tratamiento del sistema endocrino, un agente de tratamiento de un trastorno dermatológico, un agente antiinfeccioso, un agente de tratamiento del hígado, un agente de tratamiento del riñón, vitaminas, o una combinación de los mismos.

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o la abrogación de los síntomas asociados con un estado de sarcopenia en un sujeto. En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o la abrogación de los síntomas asociados con un estado de sarcopenia inducido por farmacoterapia en un sujeto. En algunas realizaciones, la sarcopenia es una pérdida importante de masa muscular. En una realización, la definición de sarcopenia es el hecho de tener una masa corporal magra inferior a dos desviaciones estándar por debajo de la media para los 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. En una realización, la composición comprende un compuesto SARM y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente de tratamiento del sistema cardiovascular, un agente de tratamiento del sistema gastrointestinal, un agente de tratamiento del sistema nervioso central, un agente de tratamiento de una enfermedad metabólica, un agente de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente de tratamiento del sistema endocrino, un agente de tratamiento de un trastorno dermatológico, un agente antiinfeccioso, un agente de tratamiento del hígado, un agente de tratamiento del riñón, vitaminas o una combinación de los mismos.

45 En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición o la progresión, o la reducción y/o la abrogación de los síntomas asociados con una combinación de enfermedades y/o trastornos en un sujeto como se describe anteriormente en el presente documento. En una realización, la composición comprende un compuesto de la presente invención y un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente de tratamiento del sistema cardiovascular, un agente de tratamiento del sistema gastrointestinal, un agente de tratamiento del sistema nervioso central, un agente de tratamiento de una enfermedad metabólica, un agente de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente de tratamiento del sistema endocrino, un agente de tratamiento de un trastorno dermatológico, un agente antiinfeccioso, un agente de tratamiento del hígado, un agente de tratamiento del riñón, vitaminas o una combinación de los mismos.

55 Se ha de entender que cualquier compuesto descrito en el presente documento, o una composición que comprende el mismo, se puede usar para tratar la enfermedad, el trastorno o la afección indicadas. Los tratamientos descritos en el presente documento pueden comprender además la administración de un agente terapéutico adicional como se describe en el presente documento, y como se apreciará por un experto en la materia.

60 En el presente documento, se desvela un método de mejora de la producción, tal como leche, esperma o huevo. En el presente documento, se desvela un método de mejora de la producción de carnes magras o huevos. En el presente documento, se desvela un método de mejora de la productividad de los alimentos o el ganado semental, por ejemplo, aumento del recuento de espermatozoides, mejora de la morfología de los espermatozoides, etc. En el presente documento, se desvela un método de ampliación de la vida productiva de los animales de granja, por

ejemplo, gallinas ponedoras, vacas productoras de leche, etc., y/o mejora de la salud del rebaño, por ejemplo, mejora de animales más fuertes con aclaramiento inmune.

5 En el presente documento, se desvelan compuestos, composiciones y métodos de uso de los mismos para la mejora de la productividad de la carne de animales destinados para el consumo. En el presente documento, se desvelan compuestos, composiciones y métodos de uso de los mismos para la modulación del apetito para animales de engorde intensivo. En el presente documento, se desvelan compuestos, composiciones y métodos de uso de los mismos para la mejora de la eficiencia de la alimentación. En el presente documento, se desvelan compuestos, composiciones y métodos de uso de los mismos para reducir el tiempo en el mercado de los animales de engorde
10 intensivo. En el presente documento, se desvelan compuestos, composiciones y métodos de uso de los mismos para el aumento de peso terminal de los animales de engorde intensivo. En el presente documento, se desvelan compuestos, composiciones y métodos de uso de los mismos para reducir el tiempo hasta el peso terminal de los animales de engorde intensivo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos y composiciones, y en el presente documento, se desvelan métodos de uso de los mismos para aumentar la masa magra de los animales de engorde intensivo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos y composiciones, y en el presente documento, se desvelan métodos de uso de los mismos para reducir la masa grasa corporal de animales de engorde intensivo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos, composiciones y métodos de uso de los mismos para la modulación de la calidad de la carne en animales de engorde intensivo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos y
20 composiciones, y en el presente documento, se desvelan métodos de uso de los mismos para aumentar la producción de carne.

En algunas realizaciones, la expresión "animales de engorde intensivo" se refiere a, entre otros, cualquier animal cuya carne se considera comestible en una cultura o en un país determinado. En algunas realizaciones, dicha
25 expresión puede incluir, sin limitación, animales porcinos (cerdo doméstico, jabalíes), bovinos (bisontes, vacas, yaks), cérvidos (ciervos, alce europeo, alce americano), ovinos (ovejas/cordero), caprinos (cabras), lagomorfos (conejo, pika), aviáres (pollo, pavo, pato, aves de caza, emu/avestruz), peces (bagre, tilapia, salmón, corvina roja), mariscos (crustáceos tales como cangrejo, langosta, camarones, y moluscos tales como almejas, pulpo, calamar), productores de huevas (caviar), anfibios (ranas, salamandras), reptiles (serpientes, tortugas, cocodrilo), cánidos (perros, zorros), felinos (gatos), equinos (caballos, burros, cebras), marsupiales (canguro, zarigüeya), insectos (saltamontes, escarabajos, larvas), primates (gorilas, monos), roedores (rata, ratón, ardilla, castor), cetáceos (ballenas, delfines), pinnípedos (morsa, sello), varios (oso, mapache, elefante) u otros como será apreciado por un experto en la materia.

35 En una realización, los compuestos, las composiciones o los métodos de uso de los mismos pueden encontrar aplicación en el aumento del rendimiento de todos los productos de venta al por menor derivados de dichos animales de engorde intensivo. Por ejemplo, cada uno de los animales destinados para el consumo anteriores tiene diferentes tipos de tejidos y preparados de los mismos tales como los del cerdo: jamón, bacon, salchichas, panceta de cerdo, chuleta de cerdo, costillas, cerebro, zarajos, callos, lomo, etc.

40 Las prácticas de engorde intensivo suelen incluir la castración destinada a controlar mejor el comportamiento de los animales de engorde intensivo y mejorar la calidad de la carne (más tierna, con vetas de grasa y coloreada). Esto genera una pérdida de la productividad que se podría compensar usando andrógenos no esteroideos, que representan una realización de un mecanismo mediante el que los compuestos y la composición encuentran
45 aplicación en el mismo.

En algunas realizaciones, las medidas de mejora de la productividad en los animales de engorde intensivo pueden comprender el aumento del número de animales por camada, camadas por animal de cría al año, recuento de cabezas para el matadero por animal de cría al año, producción de productos cárnicos (en libras) por animal de cría
50 al año, crecimiento medio diario en libras, peso vivo (en libras), porcentaje neto (% del peso vivo), peso neto en libras, carne al por menor en libras por recuento de cabezas, rendimiento de la carne al por menor (porcentaje de peso vivo) o cualquier combinación de los mismos.

55 En una realización, los compuestos, las composiciones o los usos de los mismos pueden encontrar aplicación en la productividad del ganado semental. Se conocen andrógenos (esteroideos y no esteroideos) para mejorar el deseo sexual en machos y hembras de manera que, en algunas realizaciones, los sementales sean productivos en términos de tiempo de apareamiento "abierto" o nacimientos por cada apareamiento. En algunas realizaciones, el soporte de los órganos sexuales y los tejidos auxiliares (y los beneficios para la salud) de los compuestos/las composiciones de la presente invención puede aumentar la vida productiva de un semental, lo que le permite
60 "mantener un semental" (es decir, mantenerlo disponible para la reproducción) durante un período más largo de tiempo. La receptividad femenina es mayor, en algunas realizaciones, en términos de frecuencia, en respuesta al contacto con el/la administración de un compuesto/una composición de la presente invención.

65 En el presente documento, se desvela la aplicación de cualquier método descrito en el presente documento para uso veterinario, en cualquier animal tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento de dichas afecciones o enfermedades en los animales puede encontrar aplicación para el placer y/o

beneficio de los animales, puede aumentar el tamaño de los animales de caza mediante la suplementación, etc., como un experto en la materia apreciará.

5 En algunas realizaciones, los compuestos/las composiciones se pueden administrar a cualquier animal descrito en el presente documento, por ejemplo, a ganado. Dicha administración, en algunas realizaciones, se realiza a través de, entre otros, la suplementación en piensos, la formulación en los piensos, los implantes de liberación controlada, la disolución en el agua potable; las formulaciones estables en el rumen, incluyendo recubrimientos y derivados, inyección repetida, y otros medios como será conocido por el experto en la materia.

10 En algunas realizaciones, se ajustarán las dosis descritas en el presente documento para los seres humanos para adaptarse al tamaño variable de los animales. Dicha modificación de la dosis es bien conocida en el campo de la técnica veterinaria, y está disponible en los manuales comunes de veterinaria, pudiendo variar en una escala que varía de miligramos a gramos en función de dicho tamaño variable.

15 En algunas realizaciones, los compuestos/las composiciones se pueden administrar a cualquier animal descrito en el presente documento, en combinación con cualquier otro agente descrito en el presente documento, acorde con el animal y el estado en particular del animal que se esté tratando. En algunas realizaciones, dicha terapia de combinación puede comprender la administración de los compuestos/de las composiciones con dietas ricas en grasas tales como suplementadas con ácidos grasos o aceites para mejorar la calidad de la carne; varias combinaciones con andrógenos, progestinas, antiglucocorticoides, estrógenos, hormona del crecimiento, etc., se pueden adaptar para producir un rendimiento máximo del aumento de peso en los diferentes tipos de animales (vacas frente a cerdos; intactos frente a castrados), cuyas características específicas son conocidas por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, *Environ Qual Saf Suppl.* 1976; (5): 89-98).

25 En algunas realizaciones, los compuestos/las composiciones se pueden administrar a cualquier animal descrito en el presente documento, que sea una fuente de alimento para los seres humanos, y en algunas realizaciones, la selectividad por el tejido y las semividas más cortas de los compuestos descritos en el presente documento reducen de manera significativa los efectos ambientales anticipados. En algunas realizaciones, el riesgo para el consumo humano, por lo tanto, en comparación con el uso agrícola de los andrógenos esteroideos tales como el acetato de trenbolona, cuya semivida es de 3 días, se reduce mucho, comprendiendo, por tanto, una realización de una ventaja de los compuestos de la presente invención.

35 En algunas realizaciones, una ventaja de los compuestos/de las composiciones de la presente invención puede comprender la actividad anabólica del compuesto, mediante la que se producen animales de mayor tamaño en menor tiempo. Los factores que contribuyen al aumento de la productividad pueden incluir, en algunas realizaciones, la mejora de la absorción de minerales (y de otros nutrientes) en el intestino; un mayor aumento de proteína corporal y metabolismo de las reservas de grasa que dan lugar al aumento de las tasas de crecimiento de la masa magra; el aumento de la absorción del nitrógeno por los músculos, que conduce a un aumento de la tasa de síntesis de proteínas y crecimiento muscular/óseo.

40 En algunas realizaciones, los compuestos/las composiciones de la presente invención potencian los procesos anabólicos, limitando al mismo tiempo los procesos androgénicos; presentan potencia, eficacia y márgenes de seguridad mayores lo que, en algunas realizaciones, representa ventajas de la presente invención.

45 En algunas realizaciones, los compuestos/las composiciones de la presente invención aumentan la productividad en la ganadería y compensan las pérdidas de productividad producidas como consecuencia de castrar a los animales de engorde intensivo. En algunas realizaciones, los compuestos son hipermioanabólicos, aceleran el crecimiento de los animales destinados para el consumo, aumentando así la productividad en términos de crecimiento medio diario y necesidades de alimentación. En algunas realizaciones, esto se consigue sin inducir un comportamiento agresivo ni comprometer la calidad de la carne en dichos animales. En algunas realizaciones, dicho uso de los compuestos/de las composiciones de la invención tienen un impacto medioambiental mínimo, en función de su presencia en lagos y corrientes, debido a los efluentes de los corrales de engorde, y en algunas realizaciones, debido a la corta semivida de los compuestos de la presente invención, lo que permite su administración y biodegradación antes de ser excretados. En algunas realizaciones, los efectos androgénicos reducidos y la incapacidad para ser aromatizados en agentes estrogénicos disminuye el impacto farmacológico sobre la fauna de los compuestos/de las composiciones de la invención. Dichos compuestos se podrían formular en el pienso de los animales destinados para el consumo, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica (documentos US 4.447.421 y US 4.211.781), y, por lo tanto, administrados diariamente.

50 En algunas realizaciones, los efectos anabólicos que pueden aumentar la productividad del ganado pueden aumentar la absorción de minerales y nutrientes de los alimentos, aumentar la retención de nitrógeno y la captación de nitrógeno en los músculos, facilitando la acumulación de proteínas y el crecimiento muscular, y aumentar el metabolismo de las reservas de grasa. En algunas realizaciones, estos efectos permiten una mayor producción de carne (en libras) por animal de cría al año, un aumento del crecimiento medio diario en libras y del peso vivo (en libras). El agrandamiento del tejido muscular como consecuencia de los compuestos/de las composiciones de la presente invención y su uso puede aumentar, por lo tanto, el porcentaje neto (% del peso vivo), el peso neto en libras, la carne de venta al por menor en libras por recuento de cabezas y el rendimiento de la carne de venta al por

menor (porcentaje de peso vivo), a la vez que, de forma concomitante, reduce las necesidades de pienso y acorta el tiempo hasta el sacrificio. La carne resultante sería más magra y, por lo tanto, debería ser más saludable para el consumo.

5 En algunas realizaciones, los compuestos/las composiciones de la presente invención soportan los procesos androgénicos, por ejemplo, soportando los órganos sexuales y los tejidos auxiliares (y beneficios para la salud), lo que, a su vez, en algunas realizaciones, es beneficioso en el tratamiento del ganado destinado al consumo aumentando potencialmente el número de crías por camada, las camadas por animal de cría al año, o el recuento de cabezas sacrificadas por animal de cría al año. En algunas realizaciones, ventajas adicionales pueden comprender
10 aumentos en la vida productiva de un animal semental, que le permitan "seguir siendo semental" (es decir, disponible para la reproducción) durante un período de tiempo más largo. También se puede mejorar la receptividad femenina. Estos y otros beneficios del uso de los compuestos/de las composiciones de la presente invención en agricultura pueden ser apreciados por los expertos en la materia (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.º 3.949.085, 3.946.109, 3.256.096, 4.670.249) y, en general, son aplicables a cualquier animal de granja, tal como, sin limitación, animales porcinos (cerdo doméstico, jabalíes), bovinos (bisontes, vacas, yaks), cérvidos (ciervos, alce europeo, alce americano), ovinos (ovejas/cordero), caprinos (cabras), lagomorfos (conejo, pika), aviaries (pollo, pavo, pato, aves de caza, emu/avestruz), peces (bagre, tilapia, salmón, corvina roja), mariscos (crustáceos tales como cangrejo, langosta, camarones, y moluscos tales como almejas, pulpo, calamar), productores de huevos (caviar), anfibios (ranas, salamandras), reptiles (serpientes, tortugas, cocodrilo), cánidos (perros, zorros), felinos (gatos), equinos (caballos, burros, cebras), marsupiales (canguro, zarigüeya), insectos (saltamontes, escarabajos, larvas), primates (gorilas, monos), roedores (rata, ratón, ardilla, castor), cetáceos (ballenas, delfines), pinnípedos (morsa, sello) y varios (oso, mapache, elefante).

25 Dependiendo del animal en cuestión, hay una amplia variedad de métodos de administración de los compuestos/de las composiciones de la presente invención que son viables, tales como la administración de suplementos en los piensos, la formulación en los piensos, los implantes de liberación controlada, la disolución en el agua potable; las formulaciones estables en el rumen, incluyendo recubrimientos y derivados, inyección repetida, y otros métodos conocidos por el experto en la materia (véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.º 3.991.750, 4.837.004, 6.022.137, 4.849.447, 5.030.657, 4.904.473). Los requisitos, las condiciones para lograr un rendimiento de aumento
30 de peso máximo pueden variar en función del tipo de animal y del estado sexual (intacto frente a castrado). Se prevén varias combinaciones de los compuestos de la presente invención con otros agentes potenciadores del crecimiento, que representan una realización de la presente invención, incluyendo, entre otros, hormona del crecimiento, antibióticos, enzimas digestivas, vitaminas, suplementos nutricionales, o se pueden adaptar otras hormonas tales como andrógenos, progestinas, glucocorticoides, estrógenos, etc. para optimizar la productividad y/o la calidad de cualquier producto comercial específico (véase, por ejemplo, *Environ Qual Saf Supl.* 1976; (5): 89-98; patente de EE.UU. n.º 5.288.496).

40 En el presente documento, se desvelan composiciones para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística y estados de hipogonadismo inducidos como resultado de la misma, epilepsia y estados de hipogonadismo y/o hipermetabólicos inducidos como resultado de la misma, angioedema hereditario, lupus eritematoso y reducción de la BMD como resultado del mismo, osteoporosis inducida por el alcohol y el tabaco, en un sujeto, comprendiendo los métodos la administración de un SARM descrito en el presente documento al sujeto.

45 En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de la deficiencia de andrógenos inducida por opioides (OPIAD), comprendiendo el método la administración al sujeto de un compuesto descrito en el presente documento y, opcionalmente, opiáceos, opioides, narcóticos, etc. metadona, opiáceos/opioides de acción prolongada tales como Kadian®, morfina de liberación prolongada, todos los agentes opiáceos/opioides/narcóticos aprobados por la FDA, opiáceos/opioides usados en el tratamiento de la adicción a la heroína, opiáceos/opioides usados en el tratamiento del dolor crónico por tumor, opiáceos/opioides usados en el
50 tratamiento no maligno de los síndromes de dolor crónico.

55 En el presente documento, se desvelan composiciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección del sistema nervioso, que comprenden un compuesto como el descrito en el presente documento y, opcionalmente, antipsicóticos tales como, por ejemplo, zotepina, haloperidol, amisulprida, risperidona, otros antagonistas de los receptores de la dopamina D₂; antiepilépticos tales como ácido valproico, carbamazepina, oxcarbazepina, etc., o combinaciones de los mismos.

60 En el presente documento, se desvelan composiciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección dependiente de las hormonas, que comprende un compuesto como el descrito en el presente documento y, opcionalmente, agentes y terapias quimioterapéuticos (metotrexato, ciclofosfamida, ifosfamida, adriamicina, doxorubicina, glucocorticoides, ciclosporina, L-tiroxina, SERM, AI, fulvestrant, agentes de GnRH, ADT, interrupción de la terapia de reemplazo 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
65

antidopaminérgicos tales como metoclopramida, antagonistas del receptor H₂ tales como cimetidina y ranitidina, estrógenos, anfetaminas, antagonistas parciales del AR (quetozonazol, espironolactona, eplerenona).

5 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto descrito en el presente documento para reducir una masa de grasa en un sujeto. En el presente documento, se desvela el uso del compuesto descrito en el presente documento o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable o cualquier combinación de los mismos, o una composición que comprende el mismo.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto descrito en el presente documento o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable o cualquier combinación de los mismos, o una composición que comprende el mismo, en el tratamiento de la acumulación de grasa abdominal; la mejora de la composición corporal; la reducción del contenido de grasa corporal; la reducción de la masa grasa; la mejora del perfil de lípidos en sangre, el aumento de la masa/resistencia/función muscular el aumento de la masa/DMB/resistencia/función ósea; la reducción de la grasa corporal; hiperinsulinemia congénita; enfermedad de Cushing (hipercortisolismo); obesidad o diabetes asociada con un síndrome metabólico en un sujeto.

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

20 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto descrito en el presente documento para aumentar una masa magra en un sujeto. En otra realización dicho uso comprende un compuesto descrito en el presente documento o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable o cualquier combinación de los mismos.

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

30 El Ejemplo 4 demuestra que un compuesto de fórmula (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 (I) demostró estimular el crecimiento muscular, ya sea en presencia o ausencia de testosterona mientras ejercía efectos antiproliferativos en la próstata; por lo tanto, en una realización, la invención desvelada en el presente documento proporciona el restablecimiento de la masa muscular perdida en pacientes con sarcopenia o caquexia.

35 En una realización, los compuestos descritos en el presente documento alteran los niveles de leptina en un sujeto. En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento reducen los niveles de leptina. En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento aumentan los niveles de leptina en un sujeto. La leptina se sabe que tiene un efecto sobre el apetito en la pérdida de peso en ratones obesos y, por lo tanto, se ha implicado en la obesidad.

40 Los compuestos descritos en el presente documento, en una realización, afectan a los niveles en circulación, o en otra realización, a los niveles tisulares de la leptina. En una realización, la expresión "nivel/s de leptina" se refiere al nivel de leptina en suero. Como se contempla en el presente documento, los compuestos de la presente invención tienen un efecto sobre la leptina *in vitro* e *in vivo*. Los niveles de leptina se pueden medir mediante métodos conocidos por un experto en la materia, por ejemplo, mediante kits de ELISA disponibles en el mercado. Además, los niveles de leptina se pueden determinar en ensayos *in vitro*, o en ensayos *in vivo*, por cualquier método conocido por el experto en la materia.

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

55 El término "obesidad" se define, en una realización, como un aumento del peso corporal más allá de la limitación de las necesidades esqueléticas y físicas, como resultado de la acumulación excesiva de grasa en el organismo.

60 La expresión "trastorno metabólico asociado con la obesidad" se refiere, en una realización, a un trastorno que resulta de, es una consecuencia de o se ve agravado por o es secundario a la obesidad. Los ejemplos no limitantes de dicho trastorno son la osteoartritis, diabetes mellitus de tipo II, aumento de la presión arterial, apoplejía y enfermedades del corazón.

65 El colesterol, el triacilglicerol y otros lípidos son transportados en los fluidos corporales por las lipoproteínas, que pueden clasificarse en función de su densidad, por ejemplo, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL).

5 Se ha demostrado que los niveles altos de colesterol LDL en la sangre se correlacionan con la aterosclerosis, que es una enfermedad progresiva que se caracteriza, en parte, por la sedimentación de los lípidos en las paredes internas de las arterias, especialmente, de las arterias coronarias. También se ha demostrado que un nivel alto en sangre de colesterol LDL se correlaciona con la enfermedad cardíaca coronaria. Además, existe una correlación negativa entre los niveles en sangre de colesterol HDL y la enfermedad cardíaca coronaria.

El nivel de colesterol total en sangre, que es la suma del colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol VLDL y colesterol quilomicroónico, no es necesariamente predictivo del riesgo de enfermedad coronaria y aterosclerosis.

10 La correlación entre la aterosclerosis y los niveles de colesterol LDL, sin embargo, es mucho más alta que una correlación similar entre la aterosclerosis y los niveles de colesterol en suero totales.

15 Se desvelan los compuestos descritos en el presente documento para su uso en la mejora del perfil de lípidos y/o la reducción de los niveles de lípidos circulantes en un sujeto. En algunas realizaciones, de acuerdo con este aspecto de la invención, el sujeto padece una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en: aterosclerosis y sus enfermedades asociadas, envejecimiento prematuro, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, hepatitis tóxica, hepatitis viral, insuficiencia vascular periférica, enfermedad renal e hiperglucemia, y la invención proporciona la administración de un compuesto o de una composición que comprende el mismo, como se describe en el presente documento, que, en algunas realizaciones, afecta positivamente a un perfil de lípidos en el sujeto, que es un medio por el cual el método es útil en el tratamiento de las enfermedades, los trastornos y las afecciones indicados.

20 En una realización, la invención proporciona compuestos y composiciones para el tratamiento de la aterosclerosis y sus enfermedades asociadas, tales como, por ejemplo, trastornos cardiovasculares, trastornos cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos, trastornos vasculares intestinales o combinaciones de los mismos.

25 En una realización, los trastornos cardiovasculares comprenden hipertensión (HTN), enfermedad arterial coronaria (CAD) o perfusión miocárdica. Se desvelan compuestos SARM descritos en el presente documento para su uso en potenciar la proliferación de células del músculo liso aórtico. Se desvelan los compuestos descritos en el presente documento para tratar la arteriosclerosis. Se desvelan los compuestos descritos en el presente documento para su uso en la reducción de la presión sanguínea. En el presente documento, se desvelan los compuestos descritos en el presente documento para el tratamiento de enfermedades y trastornos cardíacos que comprenden cardiomiopatía, disfunciones cardíacas tales como infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca cognitiva. En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos descritos en el presente documento para su uso en la cardioprotección que comprende la cardioprotección en la resistencia a la insulina; el tratamiento de la diabetes de tipo I y II, síndrome metabólico, síndrome X y/o la presión arterial alta.

30 En el presente documento, se desvela un compuesto de fórmula (I) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende el mismo para su uso en el tratamiento, la prevención, la reducción del riesgo de mortalidad por una enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular en un sujeto. En una realización, el compuesto se caracteriza por la estructura de fórmula (I).

35 En una realización, los compuestos de fórmulas I reducen los niveles de colesterol LDL y total. En otra realización, el compuesto de fórmula (I) reduce los niveles de colesterol LDL y total en un sujeto.

40 En otra realización, los compuestos de fórmulas I se administran junto con agentes de elevación del HDL. En otra realización, un compuesto de fórmula (I) se administra junto con agentes de elevación del HDL. En otra realización, los agentes de elevación de HDL incluyen niacina. En otra realización, los agentes de elevación de HDL incluyen fibratos, incluyendo gemfibrozil (Lopid®), análogos de gemfibrozil a base de tiourea y fenofibrato (TriCor®). En otra realización, los agentes de elevación de HDL incluyen estatinas. En otra realización, los agentes de elevación del HDL incluyen 1-hidroxiálquil-3-feniltiourea, y análogos de los mismos.

45 En el presente documento, se desvela un compuesto de fórmula (I) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende el mismo para su uso en la reducción de los niveles de lípidos circulantes en un sujeto. En una realización, el sujeto padece aterosclerosis y sus enfermedades asociadas, envejecimiento prematuro, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, hepatitis tóxica, hepatitis viral, insuficiencia vascular periférica, enfermedad renal, hiperglucemia, o cualquier combinación de los mismos.

50 En el presente documento, se desvela un compuesto de fórmula (I) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende el mismo para su uso en el tratamiento de la aterosclerosis y sus enfermedades asociadas, tales como, por ejemplo, trastornos cardiovasculares, trastornos cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos, o trastornos vasculares intestinales en un sujeto. El tratamiento puede comprender además la administración conjunta, posterior o previa con un agente o agentes que son conocidos por su utilidad en el tratamiento de los trastornos cardiovasculares, trastornos cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos o trastornos vasculares intestinales.

El término "artritis" se refiere, en otra realización, a una enfermedad de las articulaciones no inflamatoria degenerativa que ocurre principalmente en los ancianos, que se caracteriza por la degeneración del cartílago articular, hipertrofia de los huesos y de los márgenes, cambios en la membrana sinovial, etc. Se acompaña, en otras realizaciones, de dolor y rigidez, en particular, después de una actividad prolongada.

El término "diabetes", en una realización, se refiere a una carencia relativa o absoluta de insulina que conduce al metabolismo no controlado de los hidratos de carbono. La mayoría de los pacientes se pueden clasificar clínicamente como los que tienen bien diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM o diabetes de tipo I) o diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM o diabetes de tipo II).

La expresión "aumento de la presión arterial" o "hipertensión" se refiere, en otras realizaciones, a una presión arterial varias veces superior a 140 por encima de 90 mmHg. La presión arterial elevada crónica puede causar cambios en los vasos sanguíneos de la parte posterior del ojo, engrosamiento del músculo cardíaco, insuficiencia renal y daño cerebral.

El término "apoplejía" se refiere, en otras realizaciones, al daño de las células nerviosas cerebrales debido a la falta de irrigación sanguínea a menudo causada por el estallido de un vaso sanguíneo o un coágulo de sangre. La expresión "enfermedad cardíaca", en otras realizaciones, se refiere a una alteración del funcionamiento y de la actividad normales del corazón, incluyendo la insuficiencia cardíaca.

Además, recientemente, se ha demostrado que los andrógenos participan en el compromiso de las células pluripotentes mesenquimales en el linaje miogénico y bloquean la diferenciación en el linaje adipogénico (Singh *et al.*, *Endocrinology*, 24 de julio de 2003). Por consiguiente, los compuestos pueden ser útiles en la adipogénesis de bloqueo y/o la alteración de la diferenciación de las células madre, según lo descrito en el presente documento.

En el presente documento, se desvela un compuesto de fórmula (I) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende el mismo para su uso en el fomento, el aumento o la facilitación de la pérdida de peso en un sujeto, para su uso en la reducción, supresión, inhibición o reducción del apetito de un sujeto, o para su uso en la alteración de la composición corporal de un sujeto. En una realización, la alteración de la composición corporal comprende la alteración de la masa corporal magra, la masa corporal exenta de grasa del sujeto, o una combinación de ambas.

En el presente documento, se desvela un compuesto de fórmula (I), su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende el mismo para su uso en un método de alteración de la masa corporal magra o la masa corporal exenta de grasa de un sujeto, para su uso en la conversión de la grasa en músculo magro en un sujeto, o para su uso en el tratamiento de un trastorno metabólico asociado con la obesidad en un sujeto, o para su uso en la prevención, supresión, inhibición o reducción de un trastorno metabólico asociado con la obesidad en un sujeto.

En una realización, el trastorno metabólico asociado con la obesidad es la hipertensión. En otra realización, el trastorno es la osteoartritis. En otra realización, el trastorno es diabetes mellitus de tipo II. En otra realización, el trastorno es el aumento de la presión arterial. En otra realización, el trastorno es apoplejía. En otra realización, el trastorno es la enfermedad cardíaca.

En el presente documento, se desvela un compuesto de fórmula (I), su isómero óptico o sal farmacéuticamente aceptable, y composiciones relacionadas, para su uso en la reducción, supresión, inhibición o reducción de la adipogénesis en un sujeto.

En una realización, los compuestos como los descritos en el presente documento son útiles en a) el tratamiento, la prevención, la supresión, la inhibición o la reducción de la obesidad; b) el fomento, el aumento o la facilitación de la pérdida de peso; c) la disminución, la supresión, la inhibición o la reducción del apetito; d) la modificación de la composición corporal; e) la modificación de la masa corporal magra o de la masa corporal exenta de grasa; f) la conversión de la grasa en músculo magro; g) el tratamiento, la prevención, la supresión, la inhibición o la reducción de un trastorno metabólico asociado con la obesidad, por ejemplo, hipertensión, artrosis, diabetes mellitus, diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY), aumento de la presión arterial, apoplejía o enfermedad cardíaca; h) disminución, supresión, inhibición o reducción de la adipogénesis; i) modificación de la diferenciación de las células madre; y/o j) modificación del nivel de leptina.

En una realización, los compuestos como los descritos en el presente documento encuentran utilidad en el tratamiento o la detención de la progresión de, o el tratamiento de los síntomas de la diabetes. En otra realización, los compuestos como los descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de comorbilidades relacionadas con la diabetes. Estas afecciones incluyen: hipertensión (HTN), enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, degeneración macular, retinopatía diabética (enfermedad ocular) y ceguera, cataratas-inflamación sistémica (caracterizada por la elevación de marcadores inflamatorios tales como la velocidad de sedimentación eritrocítica o proteína C reactiva), defectos de nacimiento, diabetes gestacional, preeclampsia e hipertensión gestacional, enfermedad renal (insuficiencia renal, fallo renal, etc.), enfermedad de los

nervios (neuropatía diabética), infecciones fúngicas superficiales y sistémicas, insuficiencia cardiaca congestiva, gota/hiperuricemia, obesidad, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso (esteatohepatitis no alcohólica o NASH), y enfermedades de la piel relacionadas con la diabetes tales como necrobiosis lipídica diabética (NLD), ampollas de la diabetes (Bullous Diabeticorum), xantomatosis eruptiva, esclerosis digital, granuloma diseminado anular y acantosis nigricans.

En el presente documento, se desvela un compuesto de fórmula (I), su isómero óptico o sal farmacéuticamente aceptable, y composiciones relacionadas, para su uso en el tratamiento, la supresión, la inhibición o la reducción de la incidencia de (a) la diabetes de tipo I; (b) la diabetes de tipo II; (c) la intolerancia a la glucosa; (d) la hiperinsulinemia; (e) la resistencia a la insulina (f) la nefropatía; (g) la neuropatía diabética; (h) la retinopatía diabética; (i) las afecciones de hígado graso; (j) MODY; y (k) la enfermedad cardiovascular en un sujeto humano.

En algunas realizaciones, los compuestos como los descritos en el presente documento y/o las composiciones que los comprenden se pueden usar para aplicaciones en, o el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con un sujeto que tenga diabetes. En una realización, el sujeto para quien se busca el tratamiento a través de los compuestos y de las composiciones de la presente invención es aquel que tiene diabetes de tipo I. La diabetes de tipo I se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas. Los marcadores de la destrucción inmune de la de las células beta están presentes en el momento del diagnóstico en el 90 % de los individuos, e incluyen anticuerpos frente a la células de los islotes (ICA), frente a la ácido glutámico decarboxilasa (GAD) y frente a la insulina (IAA). Si bien esta forma de diabetes generalmente se presenta en niños y adolescentes, puede ocurrir a cualquier edad. Las personas más jóvenes suelen tener una rápida velocidad de destrucción de las células beta y presentan cetoacidosis, mientras que los adultos suelen mantener suficiente secreción de insulina para prevenir la cetoacidosis durante muchos años. Con el tiempo, todos los pacientes diabéticos de tipo I requieren terapia con insulina para mantener la normoglucemia.

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo II. La diabetes de tipo II se caracteriza por resistencia a la insulina y, en alguna etapa de la patogénesis de la enfermedad, una deficiencia relativa de secreción de insulina. En términos absolutos, la concentración de insulina en plasma (tanto en ayunas como tras la estimulación con comida), por lo general, aumenta, aunque "en función" de la gravedad de la resistencia a la insulina, la concentración de insulina en plasma es insuficiente para mantener la homeostasis normal de la glucosa. Con el tiempo, sin embargo, hay insuficiencia progresiva de células beta y se produce deficiencia absoluta de insulina. La mayoría de las personas con diabetes de tipo II presenta obesidad intraabdominal (visceral), hígado graso, que está estrechamente relacionada con la presencia de resistencia a la insulina. El hígado del paciente se vuelve resistente a la insulina, y la degradación del glucógeno se descontrola, generando un suministro de glucosa mayor y no fisiológica al torrente sanguíneo. El colesterol y las partículas de VLDL generados por el hígado también se descontrolan. Además, la hipertensión, dislipidemia (niveles altos de triglicéridos y niveles bajos de colesterol HDL; hiperlipemia postprandial) y niveles elevados de PAI-1 suelen estar presentes en estos individuos. Esta agrupación de anomalías se conoce como el "síndrome de resistencia a la insulina" o el "síndrome metabólico" o los trastornos relacionados con la obesidad. Debido a estas anomalías, los pacientes con diabetes de tipo II tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares tales como infarto de miocardio y apoplejía.

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de la nefropatía diabética. La nefropatía diabética es una complicación de la diabetes que evoluciona temprano, normalmente, antes de que se haga el diagnóstico clínico de la diabetes. La evidencia clínica más temprana de la nefropatía es la aparición de niveles bajos, pero anómalos (> 30 mg/día o 20 μ g/min) de albúmina en la orina (microalbuminuria), seguidos de albuminuria (> 300 mg/24 h o 200 μ g/min) que se desarrolla durante un periodo de 10-15 años. En los pacientes con diabetes de tipo 1, la hipertensión diabética normalmente se manifiesta desde el principio, en el momento en que los pacientes desarrollan microalbuminuria. Una vez que se manifiesta la nefropatía, la tasa de filtración glomerular (GFR) cae en el transcurso del tiempo, que puede ser de varios años, dando lugar a la enfermedad renal en fase terminal (ESRD) en los individuos diabéticos.

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de la neuropatía diabética. La neuropatía diabética es una familia de trastornos nerviosos causados por la diabetes. Las neuropatías diabéticas causan el adormecimiento ya veces el dolor y la debilidad en las manos, los brazos, los pies y las piernas. Los problemas neurológicos de la diabetes pueden ocurrir en todos los sistemas orgánicos, incluyendo el tracto digestivo, el corazón y los genitales. Las neuropatías diabéticas se clasifican como periférica, autónoma, proximal y focal. La neuropatía periférica causa dolor o pérdida de sensibilidad en los dedos de los pies, pies, piernas, manos y brazos. La neuropatía autónoma genera cambios en la digestión, en el intestino y en la función de la vejiga, la respuesta sexual, y la transpiración, y también puede afectar a los nervios que suplen el corazón y controlan la presión arterial. La neuropatía proximal causa dolor en los muslos, las caderas o los glúteos, y conduce a la debilidad en las piernas. La neuropatía focal genera la debilidad repentina de un nervio, o un grupo de nervios, causando debilidad muscular o dolor. Cualquier nervio del cuerpo puede verse afectado.

En el presente documento, se desvelan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de la retinopatía diabética. El efecto de la diabetes en el ojo se denomina retinopatía diabética. Los pacientes con diabetes son más

propensos a desarrollar problemas oculares tales como cataratas y glaucoma. El efecto de la retinopatía diabética en la visión varía ampliamente, dependiendo de la etapa de la enfermedad. Algunos de los síntomas comunes de la retinopatía diabética son la visión borrosa (que suele estar relacionada con los niveles de azúcar en sangre), flotadores y destellos, y la pérdida repentina de la visión.

5 En una realización, el sujeto para quien se busca el tratamiento a través de los compuestos y de las composiciones desvelados en el presente documento es aquel con intolerancia a la glucosa. La intolerancia a la glucosa es un estado prediabético en el que la glucosa en sangre es más elevada de lo normal, pero no lo suficientemente como para justificar el diagnóstico de la diabetes.

10 En una realización, el sujeto para quien se busca tratamiento a través de los compuestos y de las composiciones desvelados en el presente documento es aquel con hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia es una afección que, en algunas realizaciones, sirve como indicador del mal funcionamiento subyacente del páncreas, que da lugar a la secreción de cantidades excesivas de insulina. Una de las causas más comunes de la hiperinsulinemia es la resistencia a la insulina, una afección en la que las células del organismo se vuelven resistentes a la actividad de la insulina, generando una compensación del páncreas mediante el aumento de la producción de insulina. La hiperinsulinemia está asociada con la diabetes de tipo II.

20 En una realización, el sujeto para quien se busca el tratamiento a través de los compuestos y de las composiciones desvelados en el presente documento es aquel con resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es una afección en la que las cantidades normales de insulina son insuficientes para producir una respuesta normal a la insulina a partir de las células de grasa, músculo e hígado. La resistencia a la insulina en las células de la grasa produce la hidrólisis de los triglicéridos almacenados, lo que eleva los ácidos grasos libres en el plasma sanguíneo. La resistencia a la insulina en el músculo reduce la absorción de la glucosa, mientras que la resistencia a la insulina en el hígado reduce el almacenamiento de la glucosa, sirviendo ambos efectos para elevar la glucosa en sangre. Los niveles elevados de insulina y glucosa en plasma debidos a la resistencia a la insulina suelen conducir al síndrome metabólico y a la diabetes de tipo II.

30 La diabetes y la obesidad hepática normalmente se asocian con niveles elevados de ácidos grasos libres (FFA), que potencian la acumulación de los lípidos y la resistencia a la insulina en los tejidos diana, es decir, reducen la acción de la insulina principalmente en el músculo esquelético y en el hígado. Un papel prominente de la insulina es reducir la producción de glucosa del hígado. Los FFA estimulan la gluconeogénesis hepática que, en sí, no conduce a un aumento de la producción de la glucosa hepática, siempre que sea paralela a una disminución de la glucogenólisis hepática, un proceso de compensación denominado "autorregulación hepática". Los FFA estimulan la secreción de insulina, y la insulina bloquea la glucogenólisis en parte por la inhibición de la secreción de glucagón, un inductor de la glucogenólisis. Sin embargo, los niveles elevados a largo plazo de FFA conducen a la resistencia a la insulina hepática y, por lo tanto, descomponen la autorregulación hepática, lo que resulta en una mayor producción de glucosa hepática y en el desarrollo de la diabetes de tipo II. El hígado graso y la resistencia a la insulina hepática es una importante fuerza impulsora detrás de la hiperglucemia y la diabetes de tipo II.

40 En el presente documento, se desvelan compuestos que inhiben (mejoran) el hígado graso, produciendo la inhibición de la resistencia a la insulina en el hígado (mejora) y resolviendo así el problema básico de la diabetes de tipo II.

45 En el presente documento, se desvela un compuesto de fórmula (I) de la invención, o su isómero óptico, o sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la supresión, inhibición o reducción de la incidencia de la diabetes en un sujeto humano.

50 En otra realización, la diabetes es una diabetes de tipo I. En otra realización, la diabetes es una diabetes de tipo II.

55 En el presente documento, se desvela un compuesto de fórmula (I) de la invención, o su isómero óptico, o sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de un sujeto humano que tiene intolerancia a la glucosa, o para su uso en el tratamiento de la hiperinsulinemia en un sujeto humano, o para su uso en el tratamiento de la resistencia a la insulina en un sujeto humano, o para su uso en el tratamiento de la nefropatía diabética en un sujeto humano, o para su uso en el tratamiento de la neuropatía diabética en un sujeto humano, o para su uso en el tratamiento de la retinopatía diabética en un sujeto humano, o para su uso en el tratamiento de afecciones del hígado graso en un sujeto humano, o para su uso en el tratamiento de la enfermedad vascular en un sujeto humano, o para su uso en el tratamiento, la prevención, la supresión, la inhibición de la aterosclerosis o para su uso en el tratamiento, la prevención, la supresión, la inhibición del daño hepático debido a depósitos de grasa.

60 En una realización, el compuesto como el descrito en el presente documento es útil en a) el tratamiento, la prevención, la supresión, la inhibición o la reducción de la aterosclerosis b) el tratamiento, la prevención, la supresión, la inhibición del daño hepático debido a los depósitos de grasa.

65 En una realización, la aterosclerosis se refiere a una enfermedad lenta y compleja que puede comenzar con el daño en la capa más interna de la arteria. En otra realización, las causas del daño en la pared arterial pueden incluir a)

niveles elevados de colesterol en sangre; b) presión arterial alta; c) el humo del tabaco; d) diabetes. En otra realización, la afección es tratable en un fumador, a pesar del hecho de que el humo del tabaco puede empeorar considerablemente la aterosclerosis y la velocidad de su crecimiento en las arterias coronarias, la aorta y las arterias de las piernas. Del mismo modo, en otra realización, los compuestos y las composiciones desvelados en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento de sujetos con una historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura que tienen un mayor riesgo de aterosclerosis.

En una realización, el daño hepático debido a los depósitos de grasa se refiere a la acumulación de grasa en las células del hígado formando un hígado graso que puede estar asociado con o puede conducir a la inflamación del hígado. Esto puede causar la cicatrización y el endurecimiento del hígado. Cuando la cicatrización se hace extensiva, se denomina cirrosis.

En otra realización, la grasa se acumula en el hígado en forma de obesidad. En otra realización, el hígado graso también se asocia con la diabetes mellitus, nivel alto de triglicéridos en sangre y el uso intensivo del alcohol. En otra realización, el hígado graso puede ocurrir con ciertas enfermedades tales como la tuberculosis y la desnutrición, cirugía de bypass intestinal para la obesidad, exceso de vitamina A en el organismo o el uso de ciertos fármacos, tales como el ácido valproico (denominaciones comerciales: Depakene/Depakote) y corticosteroides (cortisona, prednisona). A veces, el hígado graso se produce como una complicación del embarazo.

En una realización, los sujetos con enfermedad renal, en particular, los sujetos varones con enfermedad renal en fase terminal (ESRD) padecen hipogonadismo, teniendo algunos desnutrición proteico-energética (PEM) concomitante de moderada a grave, que conduce a la necesidad de dosis más altas de EPO, puntuaciones de calidad de vida más bajas y mayor mortalidad. Muchos de ellos tienen otros síntomas asociados con el hipogonadismo, incluyendo fatiga, falta de apetito, debilidad muscular, etc. En algunas realizaciones, los tratamientos desvelados en el presente documento son útiles en el tratamiento de los síntomas asociados con el hipogonadismo, provocados en el sujeto por la enfermedad o el trastorno renal.

En una realización, la nefropatía diabética es una complicación de la diabetes que evoluciona temprano, normalmente antes de que se haga el diagnóstico clínico de la diabetes. La evidencia clínica más temprana de la nefropatía es la aparición de niveles bajos, pero anómalos (> 30 mg/día o 20 μ g/min) de albúmina en la orina (microalbuminuria), seguidos de albuminuria (> 300 mg/24 h o 200 μ g/min) que se desarrolla durante un período de 10-15 años. En pacientes con diabetes de tipo 1, la hipertensión diabética normalmente se manifiesta desde el principio, en el momento en que los pacientes desarrollan microalbuminuria. Una vez que se manifiesta la nefropatía, la tasa de filtración glomerular (GFR) cae en el transcurso del tiempo, que puede ser de varios años, produciendo la enfermedad renal en fase terminal (ESRD) en los individuos diabéticos.

La hipertensión es otro factor comórbido para la enfermedad renal. En algunas realizaciones, el tratamiento de la enfermedad renal de acuerdo con la presente invención puede comprender el tratamiento concomitante con un compuesto de la presente invención y un agente que trata la hipertensión.

Las afecciones dependientes de los andrógenos que se pueden tratar con los compuestos y/o las composiciones como los descritos 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) la reversión o prevención del 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) la astenia; j) el síndrome de fatiga crónica; k) el deterioro cognitivo; y/o l) la mejora de la función cognitiva.

En una realización, el compuesto como el descrito en el presente documento es útil en el tratamiento de la inflamación y trastornos relacionados tales como: a) la prevención, el tratamiento o la inversión de la artritis; b) la prevención, el tratamiento o la inversión de una afección artrítica tal como la enfermedad de Behçet (vasculitis autoinmune), bursitis, cristal de pirofosfato cálcico dihidratado (CPPD), enfermedad por depósito (o pseudogota), síndrome del túnel carpiano, trastornos del tejido conjuntivo, enfermedad de Crohn, síndrome de Ehlers-Danlos (EDS), fibromialgia, gota, artritis infecciosa, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), artritis juvenil, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Lyme, síndrome de Marfan, miositis, artrosis, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática, psoriasis, psoriasis artritis, fenómeno de Raynaud, síndrome de distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögrens, tendinitis o colitis ulcerosa; c) la prevención, el tratamiento o la inversión de una enfermedad autoinmune.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) como el descrito en el presente documento es útil en la prevención de efectos iatrogénicos que comprenden los efectos secundarios inducidos por el síndrome de fatiga aguda (postquirúrgico) o la terapia de privación de andrógenos (ADT), tales como reducción de la masa muscular, reducción de la fuerza muscular, fragilidad, hipogonadismo, osteoporosis, osteopenia, reducción de la BMD y/o reducción de la masa ósea.

En una realización, los compuestos y/o las composiciones son para el tratamiento de sujetos humanos, siendo, en una realización, el sujeto un varón, o siendo, en otra realización, el sujeto una mujer.

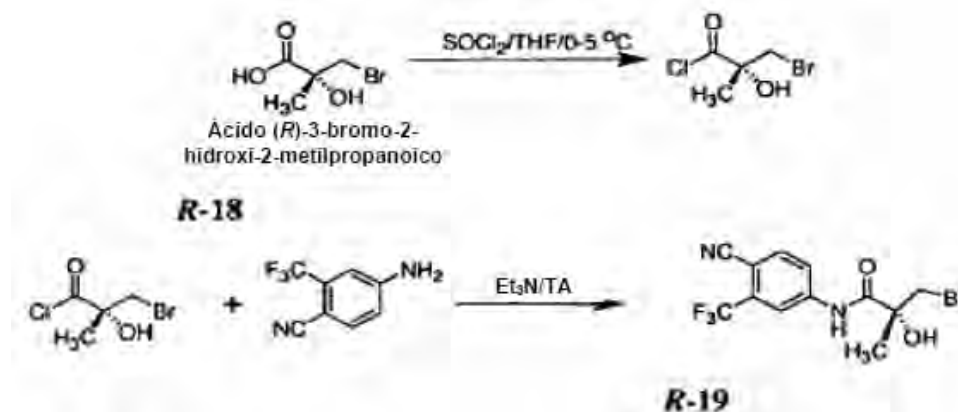
Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender un compuesto de la presente invención como el único principio activo. Sin embargo, también se desvelan composiciones y usos médicos para su uso en la diabetes y trastornos relacionados, terapia hormonal, ojo seco, obesidad, 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, anticoncepción masculina; tratamiento de la osteoporosis, tratamiento de afecciones asociadas con ADIF, y tratamiento y/o prevención de la pérdida de masa muscular crónica que comprenden administrar los compuestos en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Estos agentes incluyen, pero sin limitación: análogos de LHRH, antiandrógenos reversibles, antiestrógenos, fármacos anticancerosos, inhibidores de la 5-alfa reductasa, inhibidores de la aromatasas, progestinas, agentes que actúan a través de otros receptores de hormonas nucleares, moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), progesterona, estrógenos, inhibidores de la PDE5, apomorfina, bisfosfonato y uno o más SARM adicionales.

Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto de la presente invención en combinación con un fármaco para la diabetes, tal como troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto en combinación con un análogo de LHRH. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto en combinación con un antiandrógeno reversible. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto en combinación con un antiestrógeno. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto en combinación con un fármaco anticanceroso. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto en combinación con un inhibidor de la 5-alfa-reductasa. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto en combinación con un inhibidor de aromatasas. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto en combinación con una progestina. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto en combinación con un agente que actúa a través de otros receptores de hormonas nucleares. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto en combinación con moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM). Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto en combinación con una progesterona. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto en combinación con un estrógeno. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto en combinación con un inhibidor de PDE5. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto en combinación con apomorfina. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto en combinación con un bisfosfonato. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender el compuesto en combinación con uno o más SARM adicionales. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender preparaciones combinadas que comprenden el compuesto y un agente como se ha descrito anteriormente en el presente documento. En algunas realizaciones, las preparaciones combinadas se pueden variar, por ejemplo, para cubrir las necesidades de una subpoblación de pacientes que se vaya a tratar o las necesidades de un solo paciente cuyas necesidades diferentes pueden deberse a una determinada enfermedad, la gravedad de la enfermedad, el edad, el género, el peso corporal, como puede determinarse fácilmente por el experto en la materia. Las composiciones y los usos médicos desvelados en el presente documento pueden comprender tratamientos de medicina personalizados que traten las necesidades de un solo paciente. En una realización, las diferentes necesidades pueden deberse a la enfermedad en particular, la gravedad de la enfermedad, el estado de salud general de un paciente o la edad del paciente. En algunas realizaciones, la medicina personalizada es la aplicación de datos genómicos para dirigir mejor la aplicación de las intervenciones médicas. Los métodos de la medicina personalizada, en algunas realizaciones, sirven como una herramienta en el descubrimiento y el ensayo clínico de nuevos productos de la presente invención. En una realización, la medicina personalizada implica la aplicación de herramientas de diagnóstico clínicamente útiles que pueden ayudar a determinar la predisposición de un paciente a una determinada enfermedad o afección. En algunas realizaciones, la medicina personalizada es un enfoque integral que utiliza el análisis molecular tanto de los pacientes como de los individuos sanos para guiar las decisiones a lo largo de todas las etapas del descubrimiento y desarrollo de productos farmacéuticos y diagnósticos; y aplica este conocimiento en la práctica clínica para una administración más eficaz de la asistencia sanitaria precisa y de calidad mediante mejores métodos de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Se ha de entender que el compuesto como el descrito en el presente documento se puede usar en el tratamiento de cualquier enfermedad, trastorno o afección descrito en el presente documento, y que representa una realización de la presente invención.

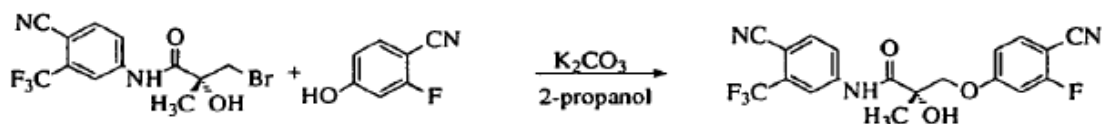
Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de ilustrar de manera más completa las realizaciones preferidas de la invención.

sequedad. La recristalización en tolueno proporcionó 10,2 g (86 %) del compuesto deseado en forma de cristales incoloros: p.f. = 107-109 °C (lit. [214] p.f. = 109-113 °C para el isómero S); RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 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) 3.434 (OH), 3.300-2.500 (COOH), 1.730 (C=O), 1.449, 1.421, 1.380, 1.292, 1.193, 1.085 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{26} + 10,5^\circ$ (c = 2,6, MeOH); Anal. Calc. para C₄H₇BrO₃: C: 26,25, H: 3,86; encontrada: C: 26,28, H: 3,75.



Síntesis de (2R)-3-Bromo-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida. Se añadió cloruro de tionilo (46,02 g, 0,39 mol) gota a gota a una solución enfriada (menos de 4 °C) de R-18 (51,13 g, 0,28 mol) en 300 ml de THF bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 3 h en las mismas condiciones. A esto, se añadió Et₃N (39,14 g, 0,39 mol), y se agitó durante 20 min en las mismas condiciones. Después de 20 min, se añadieron 5-amino-2-cianobenzotrifluoruro (40,0 g, 0,21 mol), 400 ml de THF y se dejó luego agitando la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, dando un sólido que se trató con 300 ml de H₂O, se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 300 ml) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida, dando un sólido que se purificó mediante cromatografía en columna usando CH₂Cl₂/EtOAc (80:20), dando un sólido. Este sólido se recristalizó en CH₂Cl₂/hexano, dando 55,8 g (73,9 %) de (2R)-3-bromo-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (R-18) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN de ^1H (CDCl₃/TMS) δ 1,66 (s, 3H, CH₃), 3,11 (s, 1H, OH), 3,63 (d, J = 10,8 Hz, 1H, CH₂), 4,05 (d, J = 10,8 Hz, 1H, CH₂), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,99 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H, ArH), 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H, ArH), 9,04 (sa, 1H, NH), masa calculada: 349,99; [M-H]⁻ 349,0. p.f.: 124-126 °C.



Síntesis de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-ciano-3-fluorofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida. Se calentó una mezcla de bromoamida ((2R)-3-bromo-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida, R-19 (2,0 g, 5,70 mmol), K₂CO₃ anhidro (2,4 g, 17,1 mmol) en 50 ml de acetona a reflujo durante 2 h y después se concentró a presión reducida, dando un sólido. El sólido resultante se trató con 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (1,2 g, 8,5 mmol), y se calentó K₂CO₃ anhidro (1,6 g, 11,4 mmol) en 50 ml de 2-propanol a reflujo durante 3 h y después 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 de EtOAc combinados se lavaron con NaOH al 10 % (4 x 100 ml) y salmuera, sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y después se concentró a presión reducida, dando un aceite que se cristalizó en CH₂Cl₂/hexano, dando 0,5 g (23 %) de (S)-N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-ciano-3-fluorofenoxi)-2-hidroxi-2-metilpropanamida en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CDCl₃/TMS) δ 1,63 (s, 3H, CH₃), 3,34 (sa, 1H, OH), 4,08 (d, J = 9,17 Hz, 1H, CH), 4,50 (d, J = 9,17 Hz, 1H, CH), 6,74-6,82 (m, 2H, ArH), 7,50-7,55 (m, 1H, ArH), 7,81 (d, J = 8,50 Hz, 1H, ArH), 7,97 (c, J = 2,03; 8,50 Hz, 1H, ArH), 8,11 (d, J = 2,03 Hz, 1H, ArH), 9,12 (s, 1H, NH), masa calculada: 407,1, [M+Na]⁺ 430,0. p.f. = 124-125 °C.

La Figura 1 representa esquemáticamente algunas realizaciones de los procesos de síntesis para la obtención de los compuestos de fórmula I.

EJEMPLO 2Estabilidad metabólica de los compuestos de la presente invención

Se realizaron ensayos de estabilidad metabólica para evaluar la semivida *in vitro* de los compuestos de fórmula I cuando se incuban con microsomas hepáticos humanos. Los datos generados se transformaron para determinar los valores de aclaramiento intrínseco, que se luego se usaron para clasificar por orden estos compuestos. En un experimento separado, se usó la permeabilidad a través de monocapas epiteliales intestinales humanas (células Caco-2) como una medida de la permeabilidad intestinal, así como un indicador de potencial de flujo de salida. Las células Caco-2 se suelen usar como un sustituto de la detección temprana de la biodisponibilidad oral. La semivida microsomal se puede convertir en 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 para metabolizar un fármaco u otro compuesto.

Materiales y métodos:

Estabilidad metabólica medida en microsomas hepáticos humanos:

Se incubaron los compuestos de fórmula I del presente estudio a una concentración final de 0,6 μM . Las reacciones con los microsomas se realizaron en cualquiera de las condiciones de la fase I o "fase I y II", según se indique. Se diluyeron inicialmente soluciones madre del compuesto (ACN 10 mM) hasta una concentración de 60 μM (en ACN al 60 %/H₂O) dando lugar a una solución "madre de trabajo" x100. Los microsomas hepáticos humanos se utilizaron 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 con agitación, y la concentración final del disolvente se mantuvo constante al 0,6 %. El volumen final para cada reacción fue de 600 μl , compuesto de 368 μl de tampón de KPO₄ 100 mM, (pH 7,4); 12,6 μl de HLM (de solución madre a 20 mg/ml); 6 μl de compuesto de fármaco de "solución madre de trabajo" x100 y 126 μl de solución de "mezcla maestra" NRS. En cada punto temporal, se retiraron 100 μl de reacción y se añadieron a un pocillo de muestra que contenía 100 μl de hielo frío, ACN al 100 % (más patrones internos), para detener la reacción. La "mezcla maestra" NRS es una solución de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, NADP⁺, MgCl₂ y glucosa-6-fosfato, preparada de acuerdo con las instrucciones del fabricante (BD Biosciences, Waltham, MA). Cada 6,0 ml de la solución de "mezcla maestra" NRS contienen 3,8 ml de H₂O, 1,0 ml de solución "A" (n.º de cat. 461220) y 0,2 ml de solución "B" (n.º de cat. 461200). Los microsomas hepáticos humanos (n.º de lote 0610279, Xenotech Corp.) representaban un grupo de 60 donantes.

Las muestras se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 minutos a 4 °C para eliminar los residuos y hacer precipitar la proteína. Posteriormente, se transfirieron aproximadamente 160 μl de sobrenadante a un nuevo bloque de muestras para su análisis. La concentración de fármaco precursor que queda en cada pocillo (expresada como el porcentaje restante frente al punto temporal "0", al comienzo de la reacción) se midió por LC/MS, como se detalla a continuación. Las tasas de aclaramiento intrínseco (CL_{int}) se calcularon a partir de los 0-60 minutos basándose en una cinética de desintegración de primer orden en función de la concentración de proteína microsomal.

Permeabilidad a través de monocapas epiteliales intestinales humanas:

La permeabilidad se midió en sentido apical (pH 6,6) a basolateral (pH 7,4) y basolateral (pH 7,4) a apical (pH 6,6) a través de monocapas epiteliales de Caco-2 polarizadas. Las soluciones madre de compuesto (acetonitrilo 10 mM) se ensayaron en el estudio a una concentración final de 10 μM . La concentración de fármaco en el pocillo receptor se midió mediante LC/MS/MS usando una curva estándar. Se calculó la permeabilidad aparente (P_{app}) para cada compuesto, y los valores (A-B) se clasificaron como: muy baja (P_{app} <1), baja (P_{app} 1-2), media (P_{app} 2-10) o alta (P_{app} > 10).

$$P_{app} \text{ (x } 10^{-6} \text{ cm/s)} = \text{Cantidad transportada}/(\text{Área x Concentración inicial x Tiempo}).$$

$$P_{app} \text{ (cm/s)} = [V/(A \times C_i)] \times (C_f/T)$$

V = volumen de la cámara receptora (ml o cm³)
 A = área de la inserción de la membrana (cm²)
 C_i = concentración inicial de fármaco (μM)
 C_f = concentración final de fármaco (μM)
 T = tiempo del ensayo (segundos).

Métodos analíticos:

Todas las muestras se analizaron en el sistema Trampa Q MDS/Sciex API4000 con ionización por electrospray (ESI) en el modo de SIM positivo o negativo, dependiendo de los compuestos. Las fases móviles eran isocrática a A al 30 % (ácido fórmico al 0,1 % en agua) y B al 70 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) con un caudal de 0,4 ml/min. Se usó una columna Phenomenex Luna de fenil-hexilo (60 x 2,0 mm de DI, 6 μ). El volumen de inyección fue de 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 fármaco precursor que permanece después de cada punto temporal en función de la concentración medida inicial al comienzo de la reacción (T_0 min).

Análisis de los datos:

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

$$Y = \text{Span} \times \exp(-K \times X) + \text{Meseta} \text{ (decae hasta la meseta con una constante de velocidad de primer orden, } K\text{)}.$$

10 "-K" es la pendiente de la curva. La semivida (minutos), $T_{1/2} = \ln 0,693 / -K$ y, por lo tanto, se define como $-0,693 / -K$ o $0,693 / K$, a/k/a $-0,693 / \text{pendiente}$). El aclaramiento intrínseco ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ de proteína) se define como: $Cl_{\text{int}} = 0,693 \times (I/T_{1/2}) \times (\text{ml de incubación}/\text{mg de proteína}) \times 1.000$; Esta ecuación también se puede expresar como $(K \times 1.000) / \text{concentración de microsomas}$.

15 Resultados:

Tabla 1. Estabilidad metabólica medida en microsomas hepáticos humanos:

Compuesto que tiene la fórmula	Semivida (minutos) Solo fase I	Cl_{int} ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$) Solo fase I	Semivida (minutos) fase I + II	Cl_{int} ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$) fase I + II
I	Estable	< 1	Estable	< 1

20 Los resultados han demostrado que la semivida *in vitro* determinada a partir de los ensayos de microsomas demostró el compuesto de fórmula (I) en afecciones metabólicas tanto de fase I y como de fase I/II. Como se muestra en la Tabla 1, el compuesto no mostró un valor de aclaramiento intrínseco (Cl_{int}) superior a $10 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$. En general, se acepta que un valor de Cl_{int} *in vitro* inferior a $10 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ de proteína representa estabilidad metabólica favorable del compuesto de ensayo. El Compuesto de fórmula I mostró un aclaramiento bajo en los microsomas hepáticos humanos. Por lo tanto, el Compuesto I mostró un perfil de estabilidad metabólica favorable.

EJEMPLO 3

30 Afinidad de unión al receptor de andrógenos de los SARM:

Materiales y métodos:

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

45 Se ensayó el compuesto de fórmula (I) en un intervalo de concentraciones de 10^{-11} a 10^{-6} M usando las condiciones descritas anteriormente. Después de la incubación, se recogieron las placas con filtros GF/B en el cosechador Unifilter-96 (PerkinElmer) y se lavaron tres veces con tampón B enfriado con hielo (Tris 60 mM, pH 7,2). Se secaron las placas filtrantes a temperatura ambiente, luego se añadieron 36 μl de cóctel Microscint-O a cada pocillo y se sellaron con TopSeal-A. A continuación, se determinó el radioligando unido al receptor con el contador de centelleo de microplacas TopCount® NXT (PerkinElmer).

55 Se determinó la unión específica de ^3H MIB a cada concentración de SARM restando la unión inespecífica de ^3H MIB (determinada mediante la incubación con MIB sin marcar 10^{-6} M), y se expresó como un porcentaje de la unión específica en ausencia de cada SARM. Se determinó la concentración de SARM necesaria para reducir la unión de ^3H MIB en un 60 %, valor de Cl_{60} , ajustando por ordenador los datos con SigmaPlot y regresión lineal con la curva logística de cuatro parámetros estándar. Entonces, se determinó la constante de unión en equilibrio (K_i) de cada compuesto con la siguiente ecuación:

$$K_i = K_d \times Cl_{60} / (K_d + L)$$

60 En la que 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).

Resultados:

Se analizó la afinidad de unión para el compuesto S-I en el ensayo de unión de radioligando con LBD de AR como receptor con K_i (nM) = 3,05. El Compuesto S-I resultó tener una unión demostradamente superior a la testosterona (3,05 nM, en comparación con 14,6 nM, respectivamente).

EJEMPLO 4Farmacología anabólica y androgénica preclínica de los compuestos (I) en ratas macho intactas y castradas

Se ensayó la eficacia anabólica y androgénica del Compuesto de fórmula (I) administrado por sonda oral diaria. El isómero S del compuesto (I) se sintetizó y se ensayó como se describe en el presente documento.

Materiales y Métodos:

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho con un peso aproximado 200 g en Harlan Bioproducts for Science (Indianápolis, IN). Se mantuvieron los animales en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h con alimento (dieta esterilizable de ratón/rata 7012C LM-485, Harlan Teklad, Madison, WI) y agua disponible a voluntad. El protocolo de trato de los animales fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Tennessee.

Se pesó el artículo de ensayo para este estudio y se disolvió en DMSO al 10 % (Fisher) diluido con PEG 300 (Acros Organics, NJ) para la preparación de las concentraciones de dosificación apropiadas. Los animales se alojaron en grupos de 2 a 3 animales por jaula. Los animales fueron asignados al azar a uno de los siete grupos que consistía en 4 a 5 animales por grupo. Los grupos de control (intacto y ORX) recibieron vehículo a diario. El Compuesto de fórmula (I) se administró a través de una sonda oral a dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75, y 1 mg/día a ambos grupos intactos y ORX. En su caso, los animales fueron castrados el primer día del estudio. El tratamiento con Compuesto de fórmula (I) comenzó nueve días después de ORX y se administró diariamente a través de una sonda oral durante catorce días.

Se sacrificaron los animales 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 con respecto al peso corporal y se expresaron como un porcentaje del control intacto. Se usó la prueba t de Student para comparar los grupos de dosis individuales con el grupo de control intacto. La significación se definió a priori como un valor de $p < 0,05$. Se evaluaron los pesos de la próstata ventral y las vesículas seminales como una medida de la actividad androgénica, mientras que el peso del músculo elevador del ano se evaluó como una medida de la actividad anabólica. Se recogió sangre de la aorta abdominal, se centrifugó, y los sueros se congelaron a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de la determinación de los niveles de hormonas en suero. Se determinaron las concentraciones de hormona luteinizante (LH) y de hormona estimulante de los folículos (FSH) en suero.

Resultados:

Se realizó una serie de estudios de dosis-respuesta en ratas intactas y castradas con el fin de evaluar la potencia y la eficacia del Compuesto de fórmula (I) tanto en tejido androgénico (próstata y vesículas seminales) como anabólico (elevador del ano muscular). En los animales intactos, el compuesto de tratamiento de fórmula (I) dio lugar a disminuciones en el peso tanto de la próstata como de las vesículas seminales, mientras que el peso del músculo elevador del ano aumentó de manera significativa. Los pesos de los músculos elevadores del ano después del tratamiento con el Compuesto I resultaron ser de $116\% \pm 7\%$, $134\% \pm 8\%$, $134\% \pm 21\%$, $134\% \pm 11\%$, $142\% \pm 10\%$ y $147\% \pm 10\%$ de los controles intactos, después del tratamiento con dosis de 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1,0 mg/día, respectivamente. Los pesos de las próstatas fueron de $98\% \pm 21\%$, $99\% \pm 8\%$, $85\% \pm 18\%$, $98\% \pm 22\%$, $126\% \pm 17\%$ y $126\% \pm 17\%$ de los controles intactos, después del tratamiento con 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/día, respectivamente. De igual manera, los pesos de las vesículas seminales fueron de $115\% \pm 12\%$, $109\% \pm 17\%$, $106\% \pm 13\%$, $121\% \pm 11\%$, $157\% \pm 5\%$ y $136\% \pm 3\%$ de los controles intactos después del tratamiento con 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/día, respectivamente. Los resultados se presentan gráficamente en la Figura 2. Estos resultados son significativos, pues las terapias con andrógenos actuales están contraindicadas en algunas poblaciones de pacientes debido a los efectos androgénicos proliferativos en tejidos de próstata y de mama. Sin embargo, muchos pacientes de estas poblaciones podrían beneficiarse de las acciones anabólicas de los andrógenos en el músculo y en el hueso. Dado que el compuesto de fórmula (I) presentó efectos anabólicos selectivos del tejido, puede ser posible tratar grupos de pacientes en los que los andrógenos estaban contraindicados en el pasado.

En los animales ORX, castrados, los pesos de las próstatas después del tratamiento con el Compuesto I fueron de $24\% \pm 4\%$, $37\% \pm 9\%$, $50\% \pm 11\%$, $88\% \pm 16\%$, $132\% \pm 16\%$ y $118\% \pm 12\%$ de los controles intactos tras las dosis de 0, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/día, respectivamente. Del mismo modo, los pesos de las vesículas seminales fueron de $15\% \pm 2\%$, $25\% \pm 9\%$, $67\% \pm 20\%$, $113\% \pm 6\%$, $155\% \pm 16\%$ y $160\% \pm 7\%$ de los controles intactos, después de las dosis de 0, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1 mg/día, respectivamente. Se observaron

5 aumentos significativos en los pesos de los músculos elevadores del ano de todos los grupos de dosis, en comparación con los controles intactos. Los pesos de los músculos elevadores del ano fueron de 71 % \pm 4 %, 101 % \pm 15 %, 125 % \pm 20 %, 126 % \pm 14 %, 151 \pm 9 % y 143 \pm 17 % de los controles intactos correspondientes a las dosis de 0, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 0,75 y 1,0 mg/día, respectivamente. Los resultados se presentan gráficamente en la Figura 3.

Un hallazgo inesperado fue que la administración de tan solo 0,03 mg/día fue capaz de restablecer por completo el peso del músculo elevador del ano.

10 La administración comparable de propionato de testosterona (TP) y S-3-(4-acetilaminofenoxi)-2-hidroxi-2-metil-N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)propionamida estimuló al máximo el peso del músculo elevador del ano hasta el 104 % y 101 %, respectivamente, lo que indica la eficacia y la potencia significativamente mejoradas del compuesto S-I. Tomados en conjunto, estos datos demuestran que el Compuesto I restablece la masa muscular perdida, lo que, en algunas realizaciones, encuentra una valiosa aplicación en pacientes con sarcopenia o caquexia, u otras enfermedades o trastornos de debilitamiento. Además, los efectos antiproliferativos del Compuesto de fórmula (I) en la próstata pueden permitir que algunas poblaciones de pacientes, en las que los andrógenos están contraindicados en la actualidad, tengan acceso a agentes anabólicos. Se obtuvieron valores de Emáx y fueron 147 % \pm 10 %, 188 % \pm 135 % y 147 % \pm 10 % para la próstata, las vesículas seminales y el músculo elevador del ano, respectivamente. La DE₅₀ de la próstata, las vesículas seminales y el músculo elevador del ano fue de 0,21 \pm 0,04, 0,2 \pm 0,04 y 0,03 \pm 0,01 mg/día, respectivamente. Estos resultados se representan gráficamente en la Figura 4.

EJEMPLO 5

Ensayo de inhibición de CYP *in vitro*

25 Materiales y métodos:

30 Se midió la inhibición de la enzima P450 usando las enzimas recombinantes CYP3A4 2D6, 2C19, 2C9 y A2 expresadas en ADNc humano y sustratos fluorogénicos (análogos de cumarina) que se convierten en productos fluorescentes. Los análogos utilizados para cada isoenzima son los siguientes: 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-metil-cumarina, (MFC) para 2C9. Estos sustratos se utilizaron a una sola concentración (bien 50 μ M o 75 μ M) en o cerca de la K_m aparente para cada sustrato. La intensidad de la fluorescencia se midió usando un modelo de contador de múltiples marcadores Wallac 1420 Victor³ (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). Las soluciones madre de los compuestos (10 mM en una proporción de 4:1 de acetonitrilo:DMSO) se ensayaron en este estudio usando una curva de respuesta a la dosis de 8 puntos por duplicado (variando de 0,15 μ M a 20,0 μ M). La concentración de acetonitrilo se mantuvo constante al 0,4 %, y la reacción se llevó a cabo a 37 °C durante 30 minutos. Se calcularon los valores medios (menos el fondo) y de CI₅₀.

40 Resultados:

Los resultados de detección *in vitro* para las posibles interacciones fármaco-fármaco (DDI) del compuesto SARM de fórmula I se presentan en la Tabla 2:

Tabla 2:

Compuesto	Inhibición de CYP (P450), CI ₅₀ (Mm)				
	3A4	2D6	2C19	2C9	1A2
I	>20	>20	1,9	1,1	>20

EJEMPLO 6

Farmacocinética del Compuesto (I) en los perros

50 Para determinar la farmacocinética del Compuesto I, se administró el compuesto a perros beagle por vía oral, y se determinaron los niveles circulantes en plasma, la semivida de eliminación terminal (T_{1/2}), el aclaramiento corporal total (CL), la distribución del volumen terminal (V_z) y la biodisponibilidad absoluta (% F) (Tabla 3). El Compuesto de fórmula I se absorbió rápida y completamente.

Tabla 3:

	Compuesto I
T _{1/2} (h)	8,75 \pm 1,95
CL (ml/min/kg)	1,85 \pm 0,06
V _z (ml/kg)	1.457 \pm 368
% F	109 %

EJEMPLO 7

Modulación de la hormona en suero por el Compuesto (I)

5 Para determinar los efectos de modulación de la hormona en suero del compuesto S-I, se administró el compuesto a los animales como se describe en el Ejemplo 4, y se evaluaron los niveles de hormona en suero mediante RIA.

10 Se observaron reducciones estadísticamente significativas de LH en el suero de los animales intactos a dosis de 0,3 mg/d o superiores, con los niveles de LH por debajo del límite de cuantificación (0,04 ng/ml) a las dos dosis más altas. Se observó una tendencia similar en los animales castrados, observándose la primera diferencia significativa a una dosis de 0,1 mg/d. No se observaron efectos sobre los niveles de FSH en los animales intactos. En los animales ORX, se observó una reducción dependiente de la dosis en los niveles de FSH hasta el nivel de los controles intactos (Tabla 4).

15 Tabla 4. Niveles de LH y FSH en suero de los animales intactos y castrados. ^aP < 0,05 frente a los controles intactos. ^bP < 0,05 frente a los controles ORX. LOQ para el ensayo de LH fue de 0,04 ng/ml.

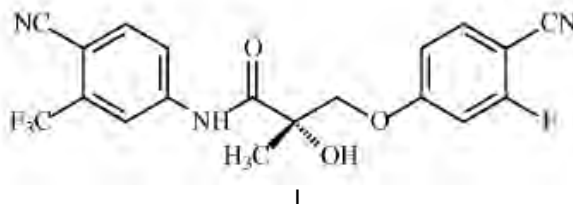
Compuesto S-I (mg/día)	Hormona luteinizante		Hormona estimulante de los folículos	
	Intacto (ng/ml)	ORX (ng/ml)	Intacto (ng/ml)	ORX (ng/ml)
Vehículo	0,483 ± 0,27 ^b	19,8 ± 4,27 ^a	5,40 ± 1,00 ^b	64,1 ± 12,7 ^a
0,01	0,632 ± 0,204 ^b	15,01 ± 2,59 ^a	5,48 ± 1,15 ^b	58,4 ± 12,5 ^a
0,03	0,401 ± 0,187 ^b	11,9 ± 2,05 ^{a,b}	5,30 ± 0,48 ^b	46,1 ± 15,0 ^a
0,1	0,458 ± 0,373 ^b	3,3 ± 1,13 ^{a,b}	6,57 ± 1,38 ^b	28,5 ± 6,8 ^{a,b}
0,3	0,173 ± 0,121 ^{a,b}	0,04 ± 0,006 ^{a,b}	7,13 ± 1,50 ^b	10,3 ± 1,3 ^{a,b}
0,75	< LOQ ^{a,b}	< LOQ ^{a,b}	4,48 ± 0,69 ^b	6,8 ± 1,2 ^b
1	< LOQ ^{a,b}	< LOQ ^{a,b}	4,62 ± 1,08 ^b	6,6 ± 1,3 ^b

Tomados en conjunto, estos resultados indican la actividad selectiva del tejido del Compuesto S-I y su mayor actividad anabólica, incluso a dosis bajas de administración.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la estructura de fórmula (I):



o su isómero óptico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o cualquier combinación de los mismos.

2. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1, y un vehículo, diluyente o sal farmacéuticamente aceptables, o una combinación de los mismos.

3. La composición de la reivindicación 2, en la que dicha composición comprende además un agente terapéutico que es un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un agente de tratamiento de la diabetes, un agente de tratamiento del sistema nervioso, un agente de tratamiento del sistema cardiovascular, un agente de tratamiento del sistema gastrointestinal, un agente de tratamiento de una enfermedad o afección dermatológica, un agente antiinfeccioso, un agente de tratamiento del hígado, un agente de tratamiento del riñón, un agente de tratamiento de una enfermedad metabólica, un agente de tratamiento de una enfermedad de debilitamiento, un agente de terapia génica, un agente de tratamiento del sistema endocrino, una vitamina, un agente estomatognático, un agente urogenital, un agente de modulación del comportamiento, un agente de tratamiento del sistema respiratorio, un agente de tratamiento del sistema hémico, un agente de tratamiento de una enfermedad oftálmica o cualquier combinación de los mismos.

4. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho agente terapéutico es un antiandrógeno, un antiestrógeno, un anticuerpo monoclonal, un agente quimioterapéutico, un agente inmunosupresor o antiinflamatorio, un agente inmunoestimulante, una sulfonilurea, meglitnida, insulina, biguanida, tiazolidindiona, inhibidor de la alfa-glucosidasa, un agente adrenomimético, antagonista de los receptores adrenérgicos, agente colinomimético, un bloqueador muscarínico, un bloqueador ganglionar, un agente anestésico, un agente analgésico, un agente de tratamiento de la transmisión neuromuscular, un estimulante del sistema nervioso, un agente sedante, medicación para trastorno neurodegenerativo, un agente antiepiléptico, un agente antipsicótico, un agente contra las adicciones, un agente antiarrítmico, un agente antianginoso, un agente vasoactivo, un bloqueador del canal de calcio, un agente antihipertensivo, un agente diurético, un agente anticoagulante o fibrinolítico, un agente hipocolesterolemizante, un opioide, un antagonista del receptor 5-HT₃, un agente adsorbente, un agente de carga, un agente de ablandamiento de las heces o laxante, un agente catártico, un agente antiemético, un agente emético, un agente antiácido, un antagonista del receptor H₂, un inhibidor de la bomba de protones, un agente de 5-aminosalicilato, una prostaglandina, un glucocorticosteroide, un retinoide, un agente fotoquimioterapéutico, un agente fotodinámico, ácido aminolevulínico, dapsona, piretrina, un piretroide, talidomida, un agente antipalúdico, un agente antimicrobiano, un agente antifúngico, un agente antiviral, una sulfonamida, un agente de trimetoprim, un agente de quinolona, un agente de oxazolidinona, un agente antiséptico, un agente beta-lactámico, un agente de aminoglucósido, un agente de tetraciclina, un agente de cloranfenicol, un agente de macrólido, un agente de lincosamida, un agente de bacitracina, un agente de glicopéptido, un agente de polimixina, un agente antiprotozoario, un agente antihelmíntico, cortisona, colchicina, metotrexato, ácido ursodesoxicólico, penicilamina, bicarbonato de sodio, un bisfosfonato, biotina, alopurinol, levodopa, diazepam, fenobarbital, haloperidol, ácido fólico, haptoglobina, carnitina, un esteroide, un cannabinoide, metoclopramida, cisaprida, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, ciproheptadina, sulfato de hidrazina, pentoxifilina, anticuerpos anti-citocinas, inhibidores de citocinas, ácido eicosapentaenoico, indometacina, ibuprofeno, melatonina, insulina, hormona del crecimiento, clenbuterol, extracto de páncreas, cabergolina, bromocriptina, tiroxina, una gonadotropina, un análogo de glucocorticoide, corticotropina, metirapona, aminoglutetimida, mitotano, quetoconazol, mifepristona, dexametasona, un análogo de somatostatina, un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, leuprolida, goserelina, hormona antidiurética, un análogo de hormona antidiurética, oxitocina, un estrógeno, una progestina, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), un estimulante uterino, un relajante uterino, un andrógeno, un antiandrógeno, una prostaglandina, un agonista de los receptores de dopamina, un bloqueador del receptor alfa-adrenérgico, un esteroide anabólico, un agente ansiolítico, un agente antipsicótico, un antidepresivo, un agonista beta-2, un broncodilatador anticolinérgico, teofilina, aminofilina, nedocromil sódico, cromoglicato sódico, un antagonista de los receptores de leucotrienos, un expectorante, un agente mucolítico, un antihistamínico, pseudoefedrina, un inhibidor de la neuraminidasa, Betagan®, Betimol®, Timoptic®, Betoptic®, Ocupress®, Optipranolol®, Xalatan®, Alphagan®, Azopt®, Trusopt®, Cosopt®, Pilocar®, Pilagan®, Propine®, Opticrom®, Acular®, Livostin®, Alomide®, Emadine®, Patanol®, Alrex®, Dexacidin®, Maxitrol®, Tobradex®, Blephamide®, Ocufer®, Voltaren®, Profenal®, Pred Forte®, Econpred Plus®, Eflone®,

Flarex®, Inflamase Forte®, Inflamase Mild®, Lotemax®, Vexol®, Polytrim®, Ilotycin®, Ciloxan®, Ocuflor®, Tobrex®, o Garamycin®, o cualquier combinación de los mismos.

- 5 5. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1, o su isómero óptico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o cualquier combinación de los mismos, para su uso como un medicamento.
- 10 6. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1, o su isómero óptico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o cualquier combinación de los mismos, para su uso en la anticoncepción en un sujeto varón; para su uso en terapia hormonal en un afección dependiente de los andrógenos; para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece cáncer de próstata: para su uso en el retraso de la progresión del cáncer de próstata; para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con los huesos o aumento de la masa ósea o potenciación de la formación ósea;
- 15 para su uso en el tratamiento, la reducción de la incidencia de, el retraso de la progresión de, la reducción de la gravedad de o el alivio de los síntomas asociados con un trastorno de debilitamiento muscular; para su uso en el tratamiento, la reducción de la gravedad de, la reducción de la incidencia de, el retraso de la aparición de o la reducción de la patogénesis de la diabetes, la intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, enfermedades asociadas con la diabetes, afecciones de hígado graso, enfermedad
- 20 cardiovascular o caquexia; para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección ocular; para su uso en la reducción de la masa grasa; o para su uso en el aumento de la masa magra.
- 25 7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el trastorno relacionado con los huesos se selecciona entre osteoporosis, osteopenia, aumento de la resorción ósea, fractura ósea, fragilidad ósea, pérdida de densidad mineral ósea (BMD) o cualquier combinación de los mismos.
- 30 8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en la que dicha composición aumenta la resistencia de un hueso, estimula o potencia la osteoblastogénesis, o inhibe la proliferación de osteoclastos.
- 35 9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicho trastorno de debilitamiento muscular se debe a una patología, enfermedad o afección.
- 40 10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicha patología, enfermedad o afección es neurológica, infecciosa, crónica o genética.
- 45 11. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en la que dicha patología, enfermedad o afección es una distrofia muscular, una atrofia muscular, atrofia muscular espinal-bulbar (SBMA) ligada al cromosoma X, una caquexia, desnutrición, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, insuficiencia renal en fase terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia, infección por VIH, SIDA o miocardiopatía.
- 50 12. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicha distrofia muscular es distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker o distrofia miotónica.
- 55 13. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el trastorno de debilitamiento muscular es un trastorno de debilitamiento muscular asociado con la edad; un trastorno de debilitamiento muscular asociado con el descondicionamiento por desuso; o el trastorno de debilitamiento muscular se debe a dolor lumbar crónico, quemaduras, lesión o daño del sistema nervioso central (SNC), lesión o daño de los nervios periféricos, lesión o daño de la médula espinal, lesión o daño químico o alcoholismo.
14. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la enfermedad o afección ocular comprende el síndrome de Sjögren o xeroftalmia.

I. Esquema de síntesis del Compuesto (S)-I

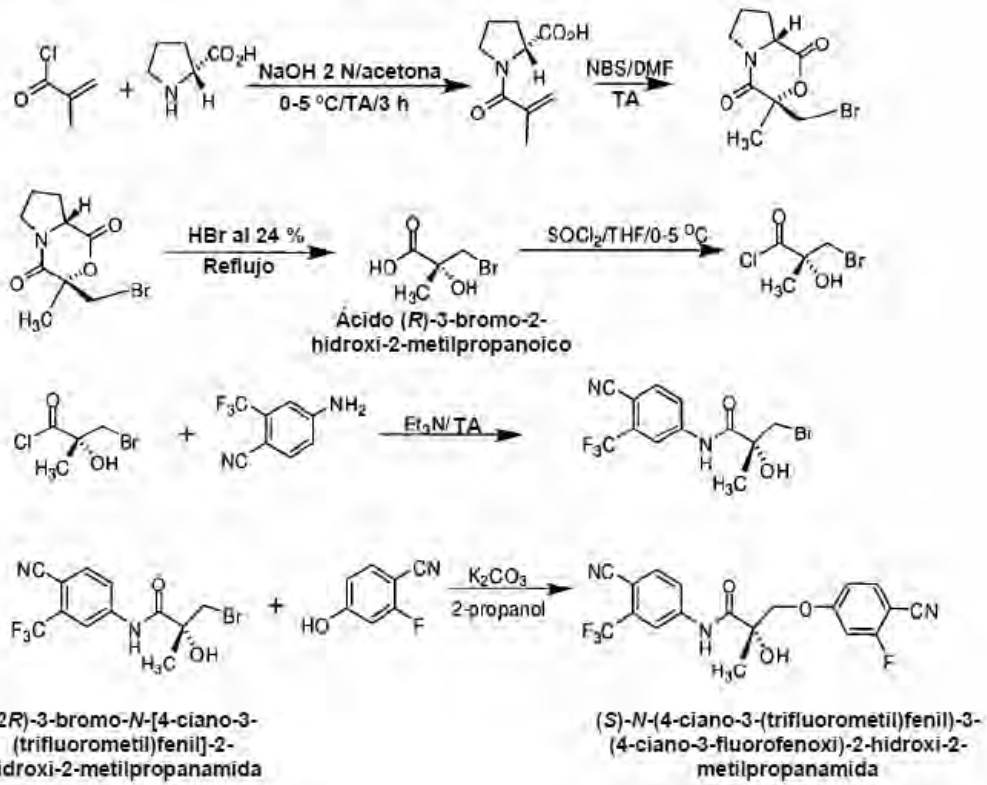


Figura 1A

II. Esquema de síntesis del Compuesto (R)-I

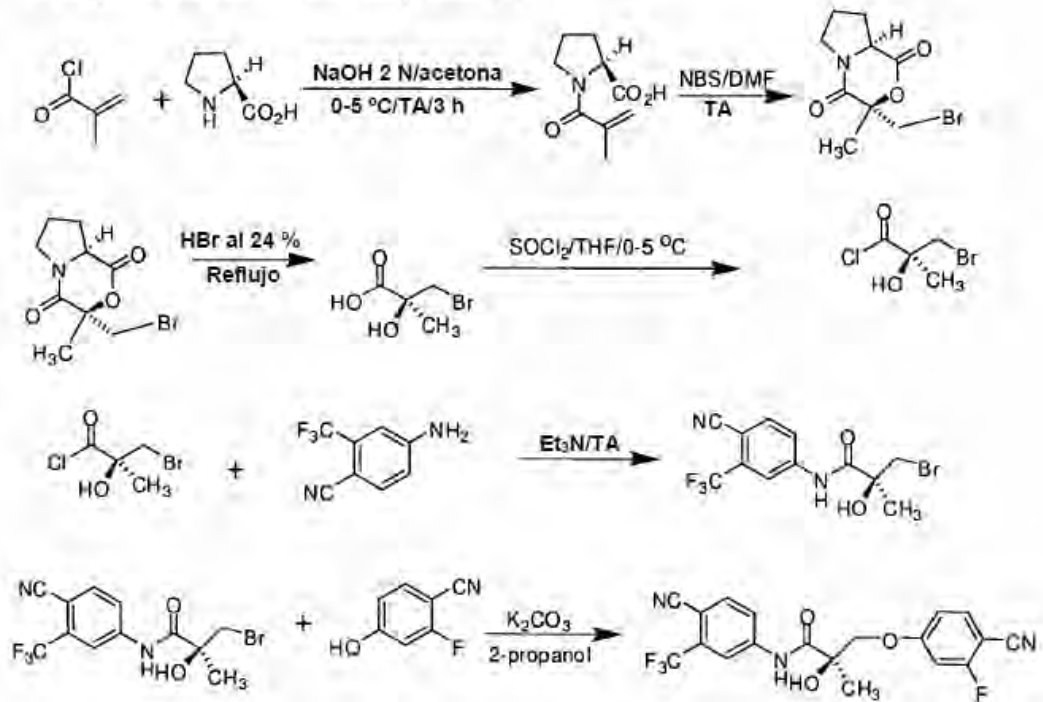


Figura 1B

III. Esquema de síntesis del Compuesto (intermedio de oxirano) (S)-I

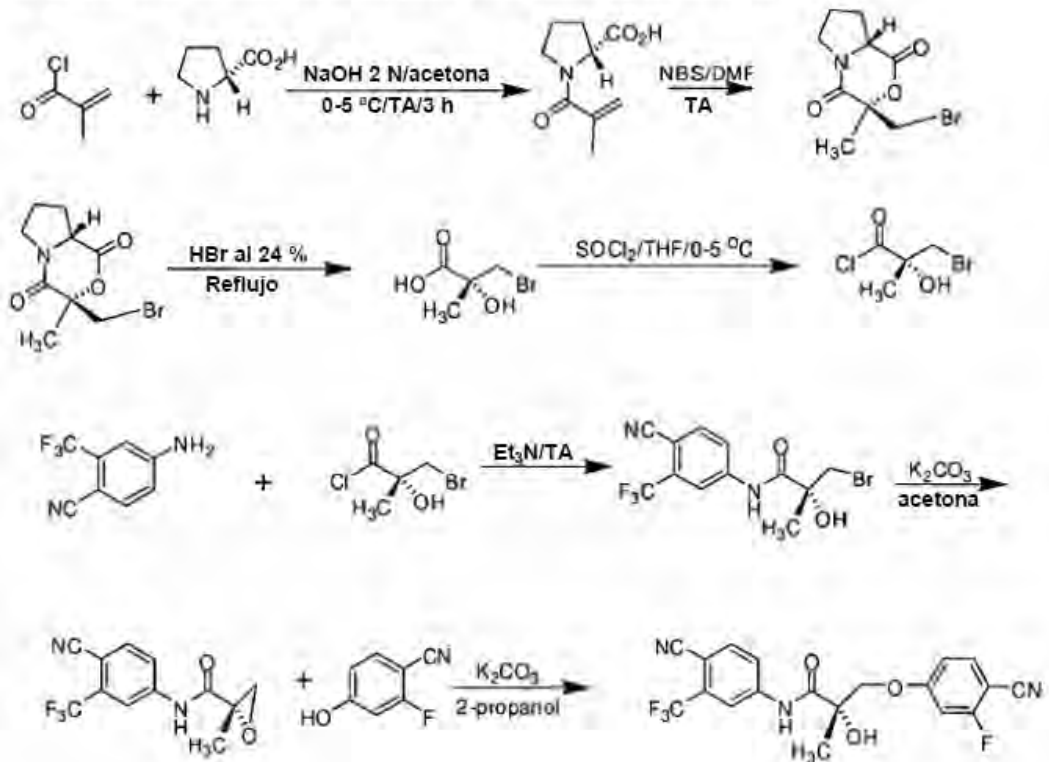


Figura 1C

IV. Esquema de síntesis del Compuesto (intermedio de oxirano) (R)-I

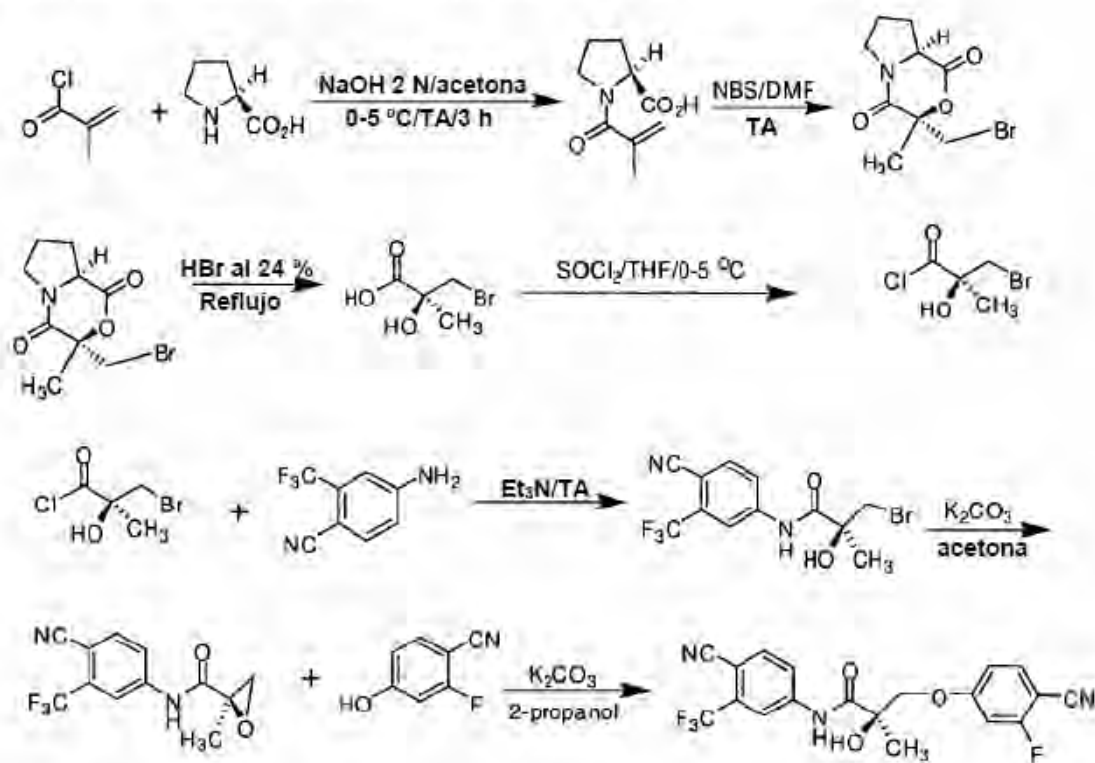


Figura 1D

V. Esquema de síntesis de (S)-I que implica la adición del anillo B antes de la adición del anillo A:

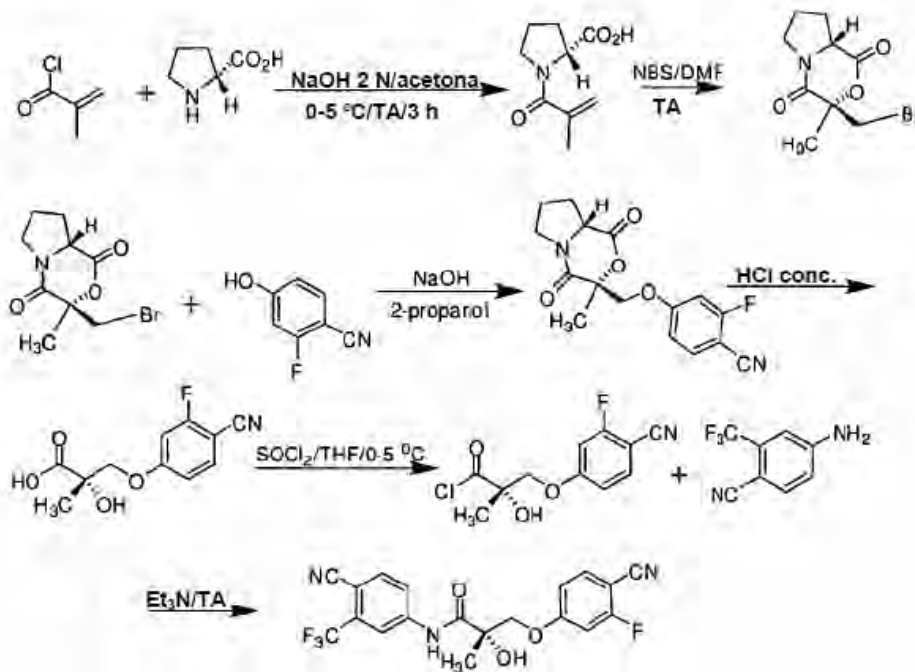


Figura 1E

VI. Esquema de síntesis de (R)-I que implica la adición del anillo B antes de la adición del anillo A:

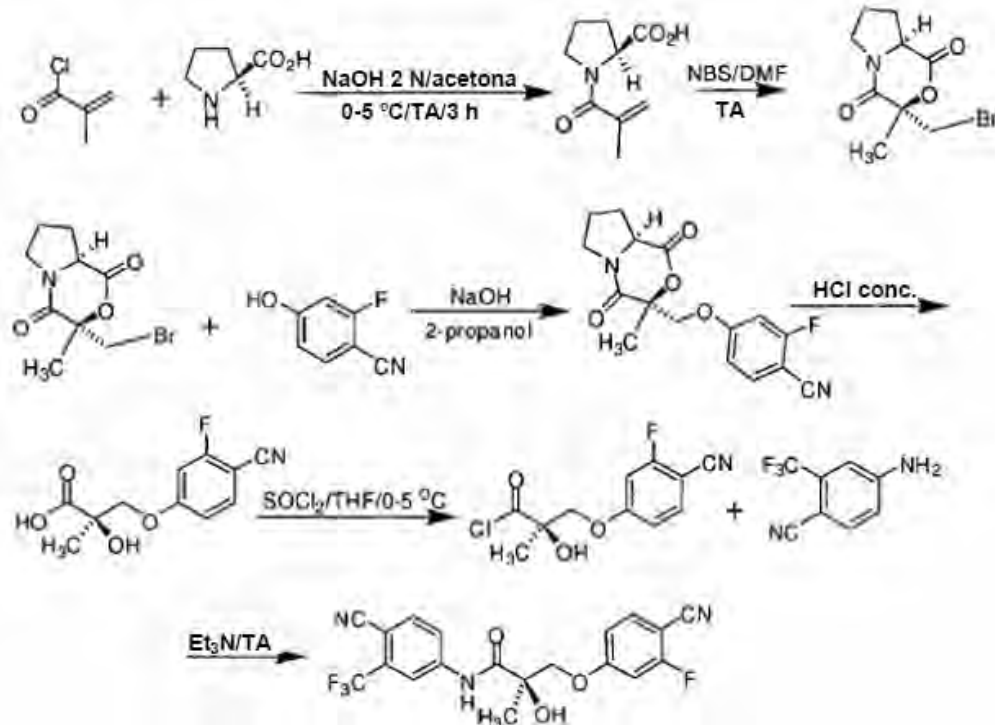


Figura 1F

VII. Esquema de síntesis de (S)-I usando compuesto intermedio quiral y que implica la adición del anillo B antes de la adición del anillo A:

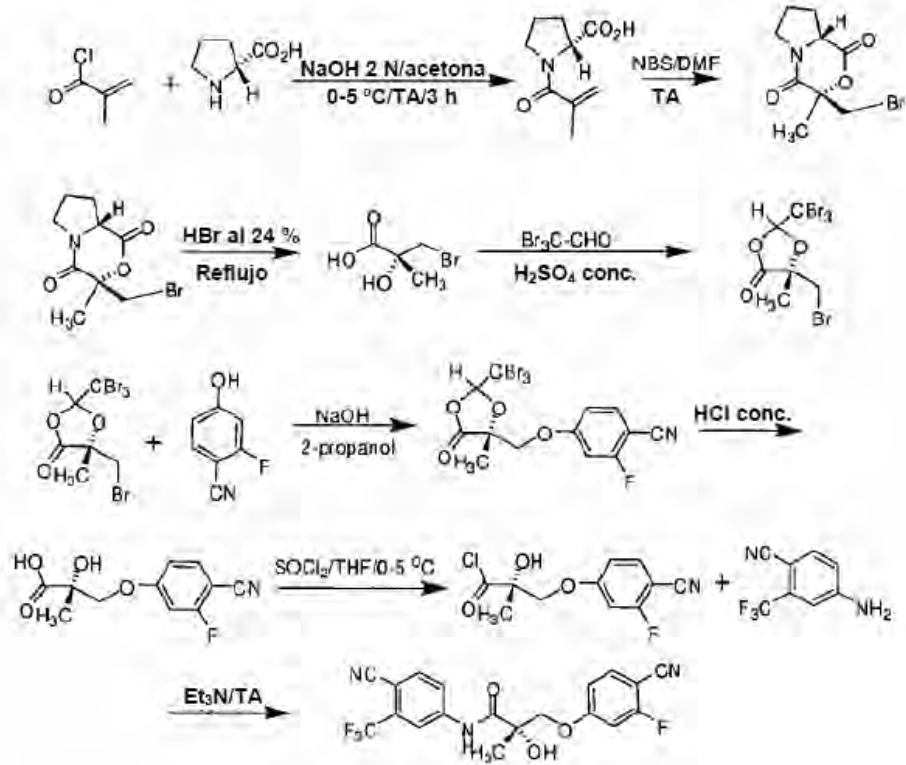


Figura 1G

VIII. Esquema de síntesis de (R)-I usando compuesto intermedio quiral y que implica la adición del anillo B antes de la adición del anillo A:

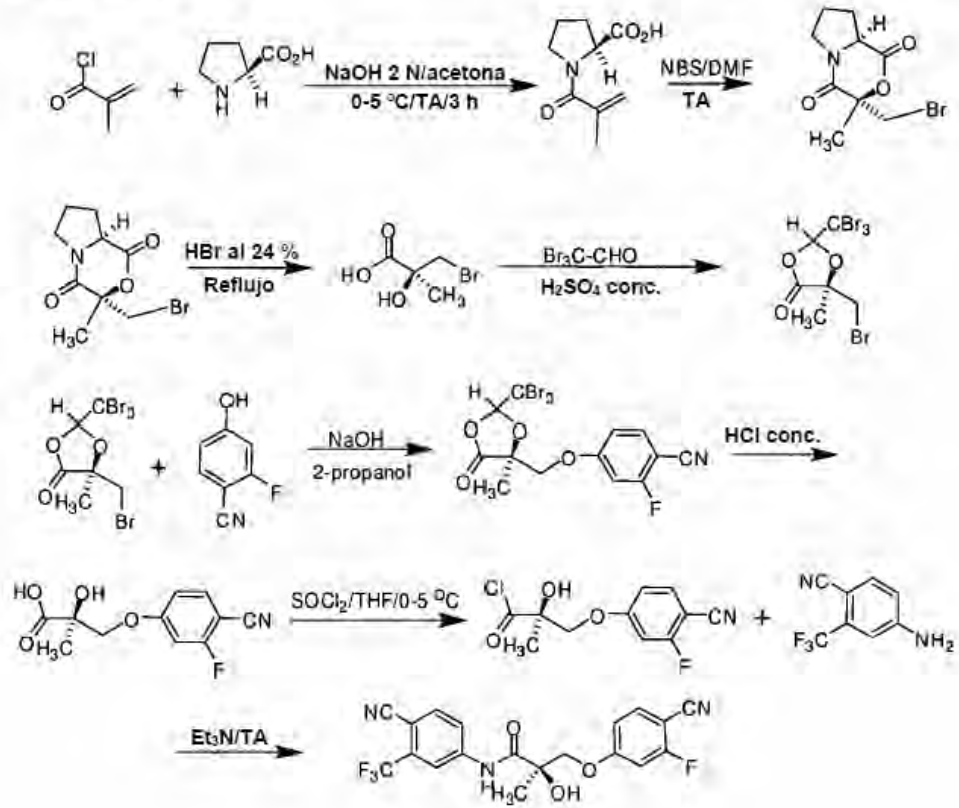


Figura 1H

IX. Esquema de síntesis del Compuesto I racémico que implica un producto intermedio de oxazolidindiona:

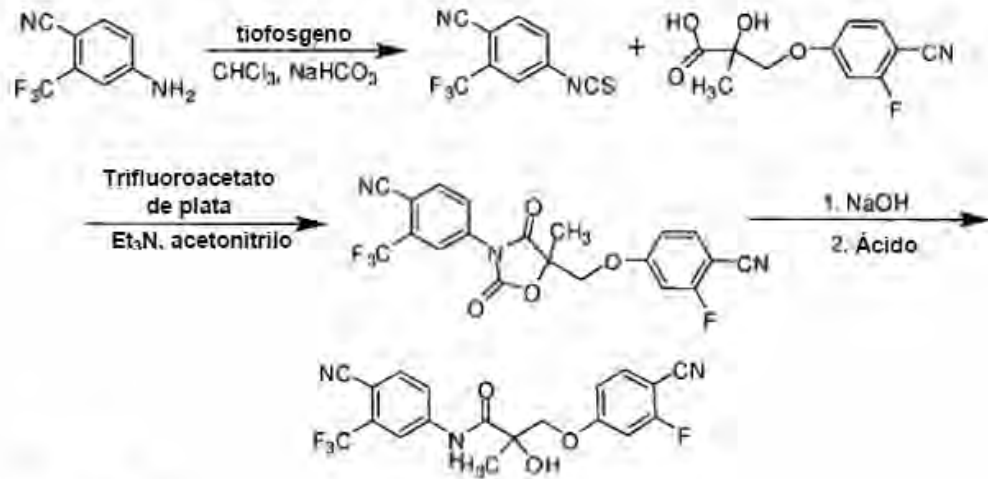


Figura 11

X. Esquema de síntesis del Compuesto I racémico:

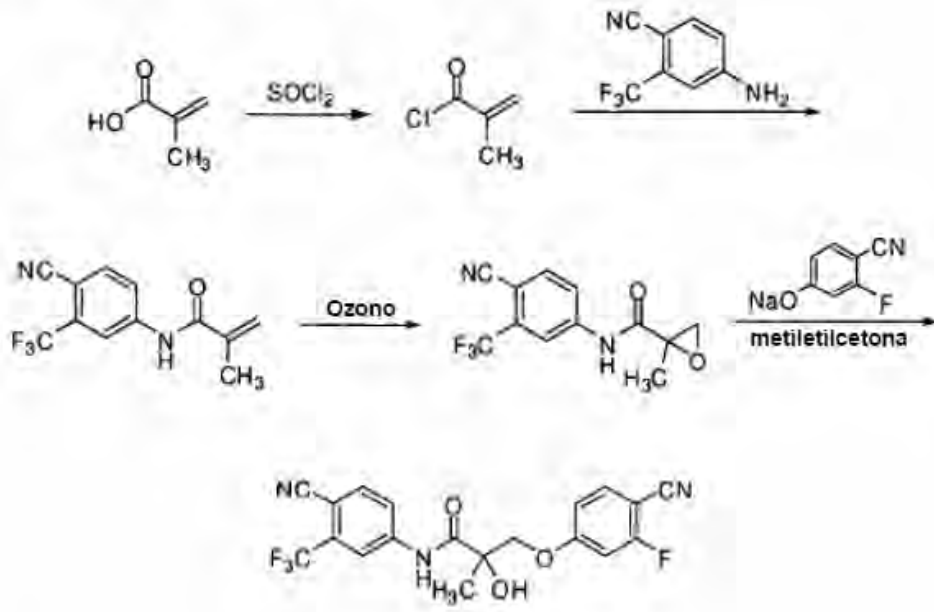


Figura 1J

XII. Esquema de síntesis a gran escala del Compuesto (S)-I:

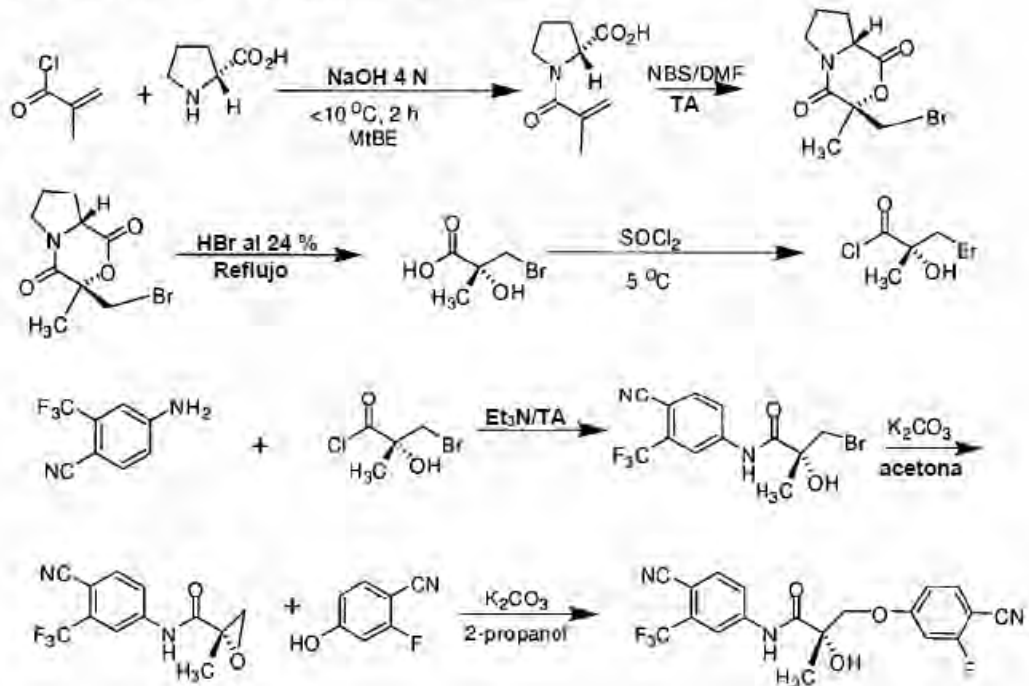


Figura 1L

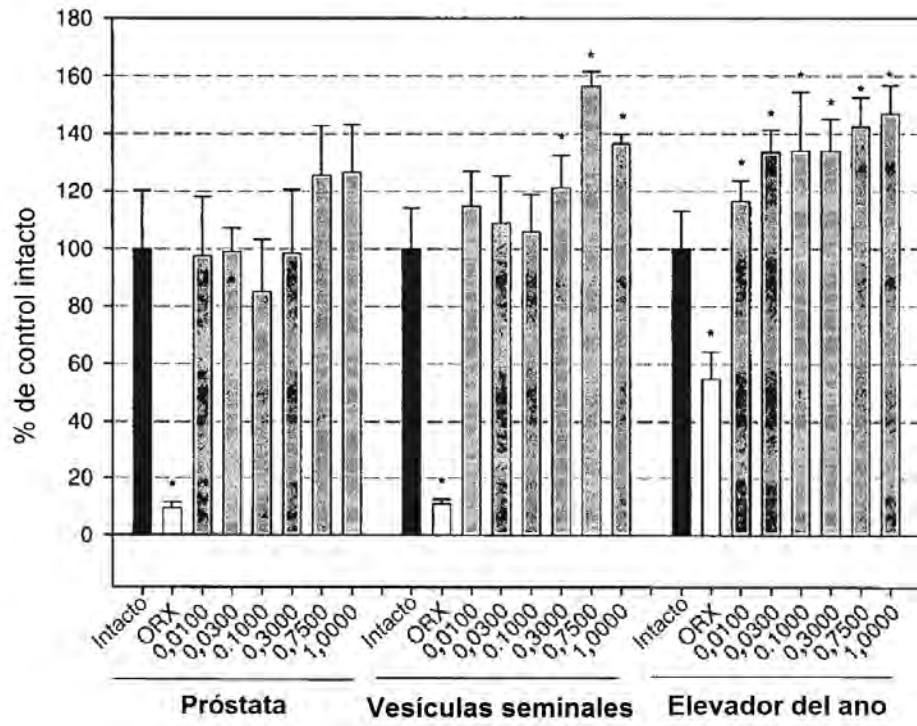


Figura 2

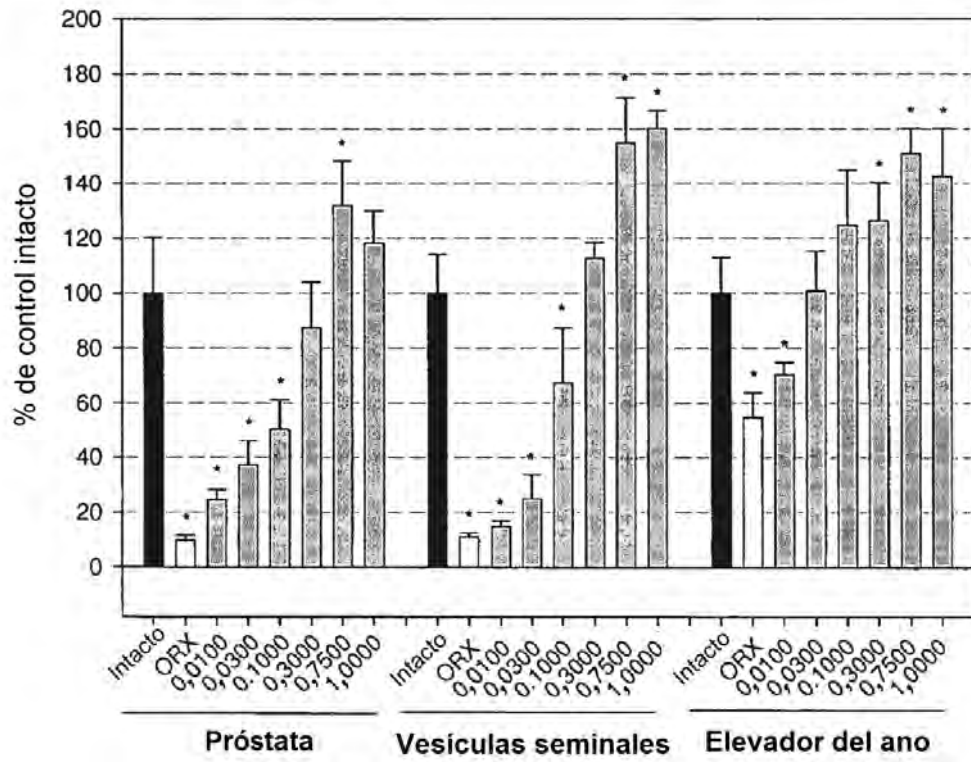


Figura 3

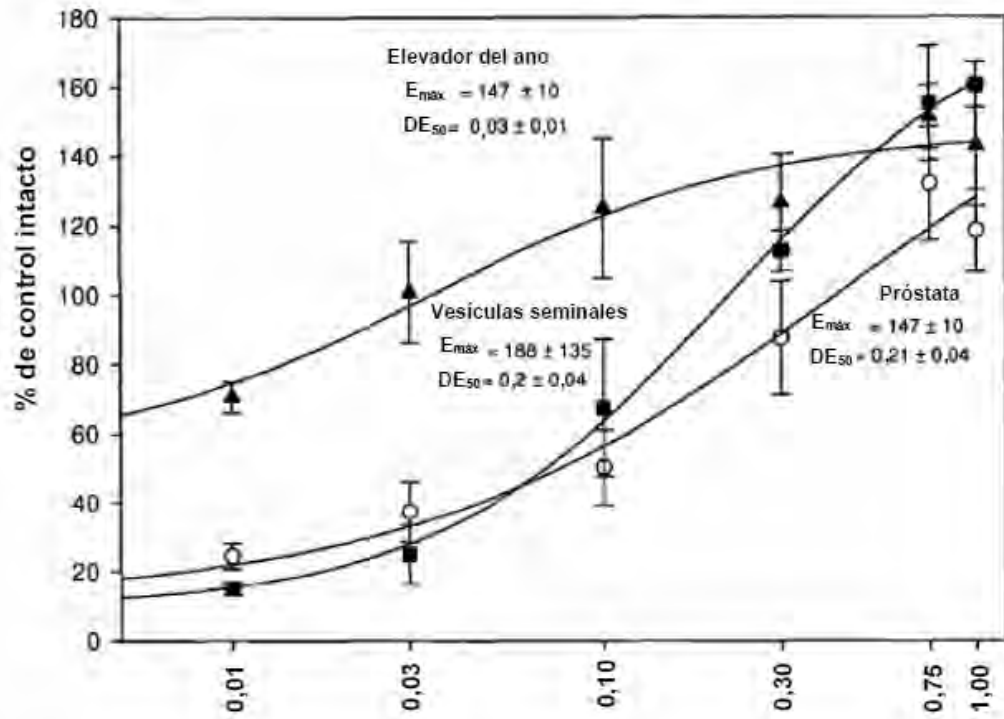


Figura 4