



00 97876

ESTUDIO DE
NUEVA INVENCIÓN

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 66397876 66398880
Fecha (RD): 2000-12-27 16:26:15
Trámite : 682 PATENTES D 1 REGISTRAR 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 274

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

WESLEY WARREN DAY, ANDREW GEORGE LEE, DAVID
DUANE THOMPSON.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(34) Título de la Invención COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE
AFECCIONES QUE RESPONDEN A UN AUMENTO DE TESTOSTERONA

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Enero 12, 2000

(31) No. Solicitud

60/175,704

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

AG/K 3/138
A 61 K 3/1003; 317/95

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Adjunto ☒
- Reserva de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina:
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista:
- Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción simple ☒
- Capítulo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☐
- Otros Documentos ☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 82097876 06368330 Folios: 274
Fecha (REC): 2000-12-27 16:25:15
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 71,727
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JOSÉ LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00110-6	3118627	12,160,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REMISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____


RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Nueva solicitud de Patente de Invención
Titulada : "COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA
EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES QUE RESPONDEN A
UN AUMENTO DE TESTOSTERONA".
Solicitante : PFIZER PRODUCTS INC.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá,
D.C. identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado
de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que
SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor CARLOS
R. OLARTE, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y con
la Tarjeta Profesional No. 74.295.

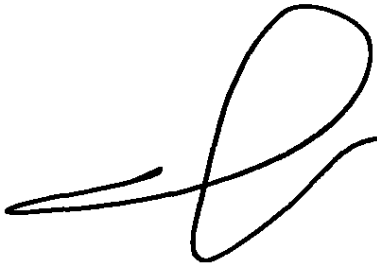
El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,


ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**
Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció Alfonso
Correa
Quién exhibió la C.C. No. 2743586
expedida en Ungayon T.P. 20281
y declaró que la firma y Huella que aparecen en
el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.
Memorial dirigido a Interesado

Santafé de Bogotá, D.C. **22 DIC 2000**

Firma del Declarante  
HUELLA
Autorizó la exterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ



PODER

A los 8 días del mes de Octubre de 1997

dichas sustituciones.
 New York, N. Y., 10 de Mayo de 1968.
 CIRCULO HAITIANO
 FOTOGRAFIA
 100-8-100-010-200
 RDB RTJ M. OLARTE GARCIA
 Traductor e Interpretación
 Resolución No. 100-8-100-010-200
 100-8-100-010-200

6

PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de
1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

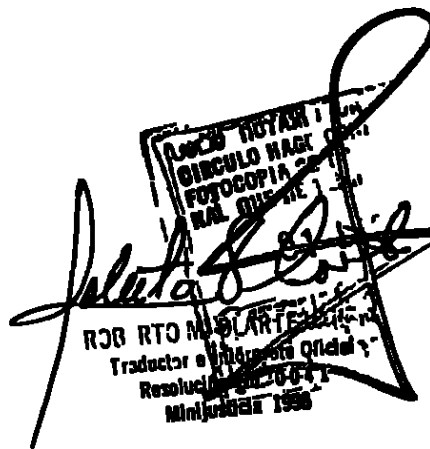
Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



7

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

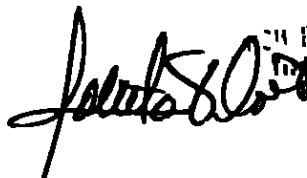
CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997


Notario
Resolución No. 0041
Bogotá 1997

b.i.

No. 21320

1

•

2

Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Firma ilegible

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.

Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

98 AUG 18 AM 9: 53

DEFE DE LEGITIMACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M. OLARTI
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución No. 0041
 1996

**MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES**

**CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) **NORMAN GOODMAN**, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que **JOHN ALPHONSO** es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por **ALLEN J. SPIEGEL** en su calidad de **VICEPRESIDENTE** de la firma **PFIZER PRODUCTS INC.**, compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

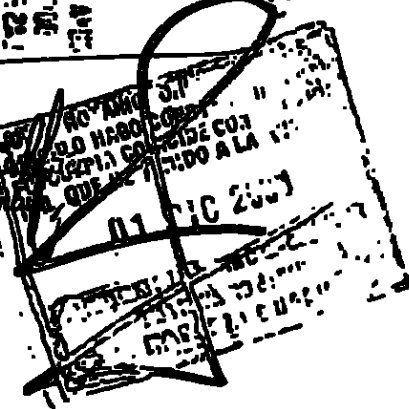
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 14881



Consul de Colombia



UNION DE ES
COMPTAR QUE ES
AL D. C. 11.0413
LUG. LA VILA
BIC 210J
VIA OLCH

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
fe de
065918
CUBA FIRMAR APARECE EN
DOCUMENTOS DESMORFIZ
LAS FUNDACIONES INDICAR

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUC 13/14 9:15
11/14
DESE DE LEYANZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

GENERAL DEC
C. 11.0413

State of New York
County of New York

ss:

NEW YORK

21320

I, NORMAN GOODMAN, County CLERK of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 7 1897

SEE PAID \$1.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

NOTARY PUBLIC
CIRCULO NRO. 10 DE ESTE
FOTOCOPIA CON: CIDE CON EL ORIG-
NAL QUE DE DE 15 NO A LA VISTA
01 DE 2000
NOTARY PUBLIC
FOTOCOPIA CON: CIDE CON EL ORIG-
NAL QUE DE DE 15 NO A LA VISTA



12 ~~12~~

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 288-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, **PFIZER PRODUCTS INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE**

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

**ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT**

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
**ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE**

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continuos atrasos, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

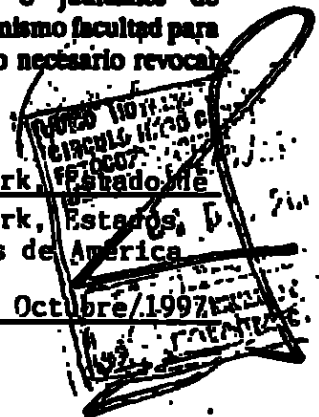
Dado y firmado en New York, New York, Estados Unidos de América

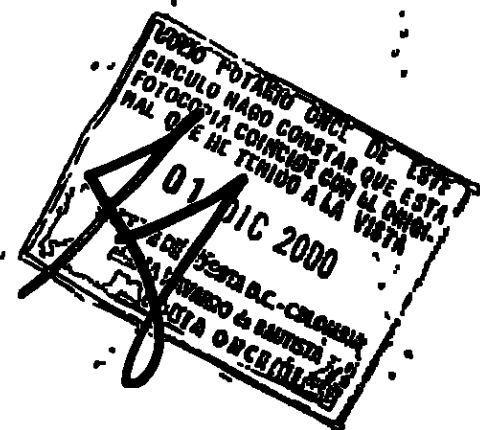
a los 8 días del mes de Octubre/1997

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.

**JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998**





Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.

Continuación...



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 268-1466

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is within the scope of its corporate
purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.



JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York
New York 59888

Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre

de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de:

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de America
está legalmente constituida, que la existencia legal actual y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que esta es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de
fecha 24 de febrero de 1997.

El Notario Público

14

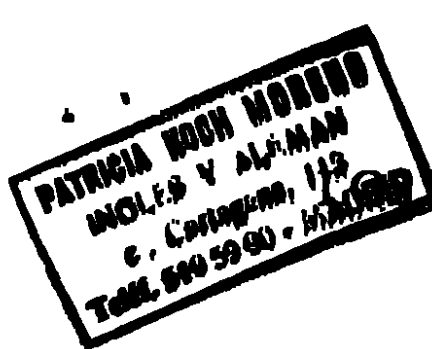
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. Cast. 113
Tel. 519 006 - MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a **31 OCT 2000**

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. Cast. 113
Tel. 519 006 - MADRID

[Handwritten signature]



57

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

19 de septiembre de 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/175,704 ✓

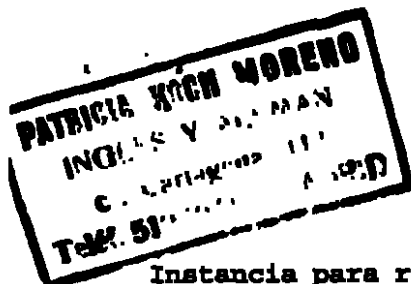
FECHA DE PRESENTACION: 12 de enero de 2000 ✓

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

R. BLAKENEY

Oficial de certificaciones



67

IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b)(2).

N° de Archivo PC10631BWC Escriba una cruz (+) en esta casilla +

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
Lee	Andrew	G.	Old Lyme, CT
Day	Wesley	W.	Old Lyme, CT
Thompson	David	D.	Gales Ferry, CT

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES QUE RESPONDEN A UN AUMENTO DE TESTOSTERONA

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Gregy C. Benson
Pfizer Inc.
Patent Department
Box 519, Eastern Point Road
Groton, CT 06340

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

☒ Descripción,	36
☒ Reivindicaciones,	16
☐ Dibujos	Núm. hojas
☒ Otros (especificar)	Resumen, 1 página

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

☐ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional	IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL (\$) \$150
☒ El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445	

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

☒ No

☐ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

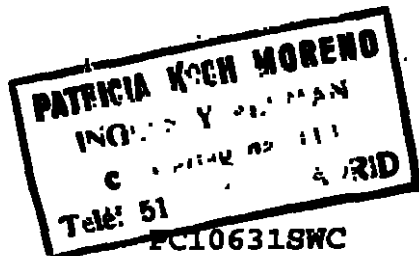
Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)
Steven W. Collier

FECHA 11 de enero de 2000
N° DE REGISTRO 42,429
(si proceda)

☐ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° EJ248205445US



17

1
US 60/175,704 solicitada el 12 de enero de 2000

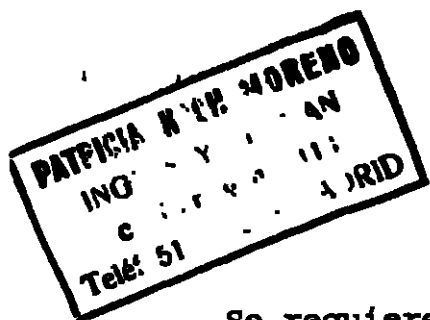
**COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE
AFECCIONES QUE RESPONDEN A UN AUMENTO DE TESTOSTERONA**

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a composiciones y
procedimientos para el tratamiento de afecciones que
responden a la administración de testosterona incluyendo
disfunción sexual en sujetos macho, libido disminuida en
sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas y timidez
10 en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas. Las
composiciones y procedimientos utilizan compuestos
agonistas/antagonistas de estrógenos.

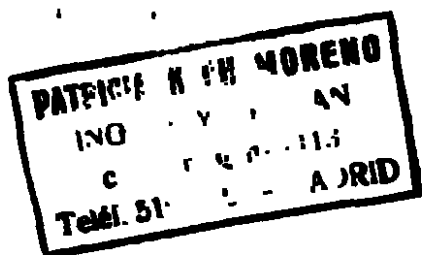
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La testosterona, el andrógeno principal, se sintetiza
en los testículos, los ovarios y el córtex adrenal. En la
circulación, la testosterona sirve como hormona precursora
para la formación de dos clases de esteroides: los andrógenos
5 α -reducidos, que actúan como mediadores intracelulares de
20 la mayor parte de las acciones de los andrógenos, y los
estrógenos, que potencian algunos efectos androgénicos y
bloquean otros. Así pues, el efecto neto de la acción de
andrógenos endógenos es la suma de los efectos de la hormona
segregada (testosterona), su metabolito 5 α -reducido
25 (dihidrotestosterona), y su derivado estrogénico (estradiol).



Se requieren cantidades adecuadas de estas hormonas para un desarrollo físico y una homeostasia fisiológica adecuados. Cuando disminuyen o están ausentes en el cuerpo, pueden aparecer afecciones patológicas en el mismo debido a una
5 deficiencia de testosterona que se puede tratar mediante una restitución de la misma. Pueden tratarse o mejorarse otras afecciones por medio de un suplemento de testosterona endógena.

10 Las afecciones que responden a un aumento de testosterona pueden aparecer en mujeres como resultado de la menopausia. La menopausia tiene lugar de forma natural a una edad promedio de 50 a 51 años en los Estados Unidos. Como resultado de la edad de los ovarios, decrece la respuesta a
15 las gonadotropinas de la pituitaria (hormona estimulante de los folículos [FHS] y hormona luteinizante [LH]), e inicialmente da lugar a unas fases foliculares más cortas (de esta forma, a ciclos menstruales más cortos), a un menor número de ovulaciones, a una menor producción de progesterona
20 y a más irregularidad en los ciclos. De forma eventual, el folículo no responde y no se produce estrógeno. La fase de transición, durante la cual una mujer sale de la etapa reproductiva comienza antes de la menopausia. Esta se denomina fase climatérica o perimenopausia, aunque muchas
25 personas se refieren a la misma como menopausia.



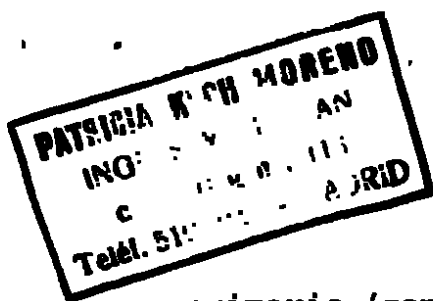
La menopausia prematura se refiere a un fallo de los ovarios por causas desconocidas que ocurre antes de los 40 años. Puede estar asociado al tabaquismo, a vivir a gran altitud o a un estado de nutrición deficiente. La menopausia artificial puede ser resultado de una ooforectomía, quimioterapia, radiación de la pelvis o algún proceso que dañe el suministro sanguíneo de los ovarios.

Los síntomas de la fase climacterica varían desde la ausencia a síntomas graves. Los sofocos (oleadas de calor) y la transpiración consecuencia de la inestabilidad vasomotora afectan al 75% de las mujeres. La mayoría de las mujeres presentan sofocos durante más de un año, y entre un 25 y un 50% durante más de cinco años. La mujer siente sofocación o calor y puede sudar, algunas veces de forma profusa. La piel, especialmente de la cabeza y del cuello, comienza a enrojecer y a calentarse. El sofoco, que puede durar de 30 segundos a 5 minutos puede ir seguido de escalofríos. Los síntomas vasomotores del sofoco coinciden con el comienzo de los pulsos de LH, pero no se asocia cada incremento de los pulsos de LH a un sofoco, lo que sugiere que el control hipotalámico de los pulsos LH es independiente de los citados flujos. La independencia se confirma por la existencia de sofocos en mujeres que han sufrido fallo de la pituitaria y no segregan LH y/o FSH.

Pueden tener lugar síntomas psicológicos y emocionales, incluyendo fatiga, irritabilidad, insomnio, incapacidad para concentrarse, depresión, pérdida de memoria, dolor de cabeza, ansiedad y nerviosismo y timidez. La alteración del sueño p r
5 sofocos recurrentes contribuye a la fatiga y a la irritabilidad. También puede tener lugar de forma intermitente aturdimiento, parestesias, palpitaciones y taquicardia. También son comunes las náuseas, estreñimiento, diarrea, artralgia, mialgia, manos y pies fríos y aumento de
10 peso.

Una gran reducción de los estrógenos lleva a cambios profundos en el tracto genital inferior; por ejemplo, la mucosa vaginal y la piel vulvar comienzan a ser más finas,
15 cambia la flora bacteriana normal y los labios menores, clítoris, útero y ovarios disminuyen de tamaño. La inflamación de la mucosa vaginal (vaginitis atrófica) puede causar que la mucosa presente una apariencia de piel de fresa y pueda desembocar en frecuencia y urgencia urinaria,
20 sequedad vaginal y dispareunia. La mujer tiende a perder el tono muscular de la pelvis y a desarrollar incontinencia urinaria, cistitis y vaginitis.

En hombres, la afecciones que responden a un aumento de
25 la testosterona pueden estar causadas por hipogonadismo



primario (congénito o adquirido) incluyendo fallo testicular debido a criptorquidismo, torsión bilateral, orquitis, síndrome de los testículos que se desvanecen o orquidectomía, síndrome de Klinefelter, quimioterapia o daño tóxico debido a alcohol o a metales pesados. También en hombres, estas afecciones pueden estar causadas por factores secundarios, es decir, por hipogonadismo hipogonadotrópico (congénito o adquirido), gonadotropina yodopática o deficiencia de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), o daño hipotalámico de la pituitaria por tumores, trauma o radiación. Estos hombres presentan concentraciones de testosterona bajas en suero sin aumento asociado de las gonadotropinas.

El ciclo de respuesta sexual está mediado por una interrelación equilibrada y delicada entre los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. La vasocongestión está en gran parte mediada por el flujo parasimpático de salida (colinérgico); el orgasmo es predominantemente simpático (adrenérgico). La eyaculación es casi en su totalidad simpática; la emisión incluye estimulación simpática y parasimpática. Estas respuestas se inhiben fácilmente por influencias corticales o por mecanismos hormonales, neuronales o vasculares dañados. Los bloqueadores β -adrenérgicos pueden desincronizar la emisión, la eyaculación

y las contracciones del músculo perineal durante el orgasmo, y los agonistas de la serotonina interfieren frecuentemente con el deseo y el orgasmo.

5 Los trastornos de la respuesta sexual pueden involucrar a una o más de las fases de ciclo. Por lo general, se distorsionan tanto los componentes subjetivos del deseo, la excitación y el placer como los componentes objetivos de la resolución, vasocongestión y orgasmo, aunque alguno de ellos
10 puede estar afectado de forma independiente.

Las disfunciones sexuales pueden ser para toda la vida (siempre sin efectividad, por lo general debido a problemas psíquicos) o adquiridas (después de un periodo de función
15 normal); generalizadas o limitados a ciertas situaciones o a ciertas parejas; y pueden ser totales o parciales.

La erección del pene se inicia por la estimulación neuropsicológica que en última instancia produce la
20 vasodilatación de los espacios sinusoidales y arterias dentro de los cuerpos cavernosos asociados. La erección está precedida normalmente del deseo sexual (o libido), que lo regulan, en parte, factores psicológicos dependientes de los andrógenos. Aunque la erecciones espontáneas nocturnas o
25 diurnas no tengan lugar en hombres con deficiencia de

andrógenos, las erecciones pueden continuar durante largos periodos en respuesta a una estimulación erótica. Así pues, la acción continua de los andrógenos testiculares parece que es requerida por la libido normal pero no por el mecanismo
5 eréctil en sí.

El pene está innervado por fibras simpáticas, parasimpáticas y somáticas. Las fibras somáticas en el nervio dorsal del pene forman el limbo aferente del reflejo eréctil
10 por transmisión de impulsos sensoriales desde la piel del pene y del glande a los ganglios de la raíz dorsal S2-S4 a través del nervio pudendo. A diferencia de las terminaciones de tipo corpuscular en la piel del eje peniano, la mayoría de los aferentes en el glande acaban en terminaciones
15 nerviosas libres. El limbo eferente comienza con fibras preganglionares parasimpáticas de S2-S4 que pasan de los nervios pélvicos al plexo pélvico. Las fibras simpáticas que emergen desde las áreas grises intermediolaterales de T11-L2 van a través de los ganglios de la cadena simpática
20 paravertebral, plexo hipogástrico superior y nervios hipogástricos para entrar en el plexo pélvico a lo largo de las fibras parasimpáticas. Las fibras eferentes somáticas de S3-S4 que van por el nervio pudendo a los músculos isquiocavernosos y bulbocavernosos y las fibras simpáticas
25 postganglionares que innervan el músculo liso de la epidermis,

vasos deferentes, vesícula seminal y esfínter interno de la vejiga median en la contracción rítmica de estas estructuras en el momento de la eyaculación.

5 Los impulsos de los nervios autónomos, integrados en el plexo pélvico, se proyectan al pene a través de los nervios carvernosos que discurren a lo largo de la cara posterolateral de la próstata antes de penetrar en los músculos del suelo pélvico inmediatamente al lado de la
10 uretra. Algunas fibras distales a la uretra membranosa, entran en el cuerpo esponjoso, mientras que el resto entran en los cuerpos cavernosos a lo largo de las ramas terminales de la arteria pudental y de las venas cavernosas salientes.

15 El cerebro ejerce una influencia moduladora importante sobre las vías reflejas espinales que controlan la función del pene. La respuesta eréctil la facilitan una serie de estímulos visuales, auditivos, olfativos e imaginativos que incluyen entradas corticales, talámicas, rinencefálicas y
20 límbicas al área hipotalámica preóptica media anterior que actúa como un centro integrador. Otras áreas del cerebro, tal como el complejo amigdalóide, pueden inhibir la función sexual.

25 Aunque el sistema nervioso parasimpático es el

responsable principal de la erección, la transformación del pene en un órgano erecto es un fenómeno vascular. En estado flácido las arterias, arteriolas y espacios sinusoidales dentro de los cuerpos cavernosos están contraídos debido a la contracción mediada simpáticamente del músculo liso de las paredes de estas estructuras. Las vénulas entre los sinusoides y la túnica albugínea densa que rodean a los cuerpos cavernosos se abren libremente a las venas emisarias. La erección comienza cuando la relajación de los músculos lisos sinusoidales lleva a la dilatación de los sinusoides y a una disminución de la resistencia periférica, causando un incremento rápido del flujo de sangre arterial a través de las arterias pudendal interna y carvernosa. La expansión del sistema sinusoidal comprime las vénulas contra la superficie interior de la túnica albugínea dando como resultado la oclusión de las venas. El incremento de la presión intracorpórea lleva a la rigidez; si la expansión de los espacios sinusoidales no llega a ser total la rigidez será menor que la máxima.

20

La erección tiene lugar cuando el tono sinusoide inducido adrenérgicamente es antagonizado por la estimulación parasimpática sacral que produce la relajación sinusoidal, fundamentalmente, por la síntesis y liberación de óxido nítrico (NO), un neurotransmisor no adrenérgico-no



colinérgico (NANC). No se conoce bien la contribución de la liberación de NO dependiente de acetilcolina a partir del endotelio vascular. La estimulación eléctrica in vitro de tiras de cuerpo cavernoso aisladas (con o sin endotelio) produce una relajación sinusoidal por la liberación de neurotransmisores dentro de terminales nerviosos que es resistente a bloqueos adrenérgicos y colinérgicos. Los inhibidores de la síntesis de NO o de monofosfato de guanosina (GMP), así como también eliminadores de óxido nítrico, bloquean la relajación sinusoidal. Una serie de neuropéptidos que se encuentran en tejidos corporales, incluyendo péptidos intestinales vasoactivos (VIP) y péptidos relacionados con el gen de la calcitonina (CGRP) producen tumescencia cuando se inyectan en el pene pero no se conoce el papel fisiológico que desempeñan. Los agentes elevadores de cGMP estimulan o facilitan la tumescencia. Se ha encontrado que ciertos compuestos que bloquean o inhiben las enzimas fosfodiesterasas que actúan sobre el cGMP (monofosfato de guanosina cíclico) son una terapia oralmente activa para la impotencia. La norepinefrina juega un papel importante en el mecanismo adrenérgico de la detumescencia.

La emisión seminal y la eyaculación están bajo el control del sistema nervioso simpático. La emisión resulta de la contracción mediada α -adrenérgicamente de la epidermis, vasos

deferentes, vesículas seminales y próstata que hace que el fluido seminal entre en la uretra prostática. El cierre concomitante del cuello de la vejiga evita el flujo retrógrado de semen a la vejiga y la eyaculación en la dirección normal .
5 resulta de la contracción de los músculos del suelo pélvico .
incluyendo los músculos pélvicos bulbocavernosos e isquiocavernosos.

El orgasmo es un fenómeno psicosensoal en el que la
10 contracción rítmica de los músculos de la pelvis se percibe de forma agradable. El orgasmo puede tener lugar sin erección o eyaculación o con eyaculación retrógrada.

Se entiende completamente la detumescencia después del
15 orgasmo y la eyaculación. Presumiblemente, el tono activo de los vasos de los espacios sinusoidales se restablece por la contracción (probablemente mediada adrenérgicamente) de los músculos lisos, que disminuye el flujo entrante de sangre al pene y provoca el vaciado del tejido eréctil. Seguidamente
20 al orgasmo, hay un periodo refractario cuya duración varía con la edad, el estado físico y factores psíquicos y durante el cual se inhiben la erección y la eyaculación (McConnell J. D. y Wilson J.D., *Impotence*, Capítulo 51, en Harrison's Principles of Internal Medicine, edición 14, 1998).

Los hombres con disfunción sexual sufren, por separado o combinados, una variedad de trastornos: pérdida de deseo (lóbido), incapacidad para iniciar o mantener una erección, insuficiencia en la eyaculación, eyaculación precoz o 5 incapacidad para llegar al orgasmo. La disfunción sexual puede provenir de una enfermedad sistémica o de su tratamiento, de trastornos específicos de los sistemas urogenital o endocrino, o de trastornos psicológicos. Previamente se pensaba que la mayoría de los hombres con 10 impotencia eréctil tenían un etiología psicológica de la disfunción, pero ahora se cree que la mayoría de los hombres que padecen impotencia presentan una componente de una enfermedad orgánica subyacente. La impotencia es la insuficiencia en alcanzar la erección, la eyaculación o 15 ambos.

La disminución del deseo sexual, o lóbido, puede deberse a una deficiencia de andrógenos (proveniente de una enfermedad de la pituitaria o de los testículos), a un 20 trastorno psicológico o a algunos tipos de fármacos prescritos o de abuso habitual. La posibilidad de una deficiencia de andrógenos puede comprobarse mediante la medida de la testosterona y gonadotropina en plasma. Se desconoce el nivel mínimo de testosterona requerido para una 25 función eréctil normal. El hipogonadismo puede dar lugar

también a la ausencia de emisión, resultante de la menor secreción de eyaculado por parte de las vesículas seminales y la próstata.

5 Las causas orgánicas de la impotencia eréctil pueden agruparse en causas endocrinas, por fármacos, locales, neurológicas y vasculares. Con la excepción de la depresión grave, los hombres con impotencia psicogénica tienen normalmente erecciones nocturnas y matinales normales. Desde
10 la más tierna niñez hasta los ochenta años tienen lugar erecciones durante el sueño. Este fenómeno, denominado tumescencia peneana nocturna (NPT) ocurre durante la etapa del sueño del movimiento rápido de los ojos y el tiempo total de la NPT se promedia en unos 100 minutos por noche.
15 Consecuentemente si el hombre impotente presenta erecciones rígidas bajo alguna circunstancia (frecuentemente cuando se levanta por la mañana), los sistemas neurológico eferente y circulatorio que median la erección están intactos.

20 Si se cuestiona el historial de erecciones nocturnas, se pueden efectuar formalmente medidas de la NPT con la utilización de un calibrador de tensión en un laboratorio del sueño o de forma informal con la conexión a un registrador, por un dispositivo Snap-Gauge (R) o por control casero.
25 Aunque son posibles resultados negativos y positivos falsos

14

este procedimiento ayuda a diferenciar la impotencia psicogénica y la orgánica. Los pacientes con impotencia vasculogénica pueden presentar algún grado de tumescencia peneana sin el desarrollo de una rigidez adecuada, que puede
5 dar lugar a un ensayo de NPT falsamente positivo. El ensayo de estimulación sexual visual es una alternativa al ensayo de NPT, en el que se utiliza material erótico en cinta magnética de vídeo en un laboratorio equipado para registrar la erección mediante un calibrador de tensión.

10

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse para el tratamiento de la disfunción sexual en un sujeto macho bien por separado bien en combinación con agentes elevadores de cGMP. Los agentes que aumentan los
15 niveles de cGMP son bien conocidos y pueden actuar mediante distintos mecanismos. Un ejemplo lo constituyen los agentes que inhiben selectivamente una enzima predominantemente involucrada en la disminución de cGMP, por ejemplo una fosfodiesterasa dependiente de cGMP.

20

De forma particular, los inhibidores de la 3',5'-monofosfato de guanosina fosfodiesterasa (cGMP PDE) son ampliamente conocidos como agentes cardiovasculares para el tratamiento de afecciones tales como angina, hipertensión e
25 insuficiencia cardiaca congestiva. Más recientemente se ha

encontrado que los inhibidores de cGMP PDE capaces de inhibir la fosfodiesterasa de tipo V (cGMP PDE_v) son eficaces para el tratamiento de la impotencia, y lo que es más importante, mediante administración por vía oral. Véase, por ejemplo, el documento PCT/EP94/01580, publicado como WO 94/28902, el cual designa, *inter alia*, los Estados Unidos, y que se incorpora en el presente documento como referencia.

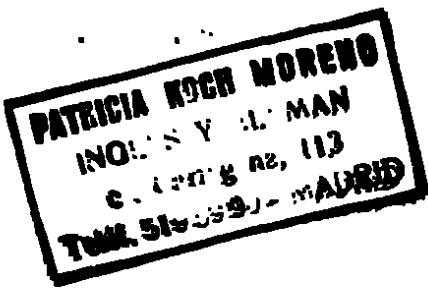
Las composiciones y procedimientos de la presente invención actúan para curar, mejorar o prevenir afecciones patológicas que responden a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo. El aumento de testosterona en el cuerpo puede medirse típicamente en la sangre, suero, plasma o en el lugar de acción. Sin fundamentarse en una teoría sencilla, se piensa que la administración de las composiciones de la presente invención da lugar a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo para curar, mejorar o prevenir las afecciones que responden a tales elevaciones de los niveles de testosterona.

20

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de afecciones que responden a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo. Las composiciones comprenden un agonista/antagonista

25



32

de estrógenos y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones son eficaces en el tratamiento de la disfunción sexual en sujetos macho y de la timidez en sujetos hembras incluyendo mujeres postmenopáusicas y son eficaces para aumentar la libido en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas. En el caso de sujetos con disfunción sexual, las composiciones pueden incluir también un compuesto que sea un elevador de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclica (cGMP). De forma adicional, las composiciones son eficaces en otras afecciones cuya etiología es consecuencia de la deficiencia de testosterona o que pueden mejorarse incrementando los niveles de testosterona en el cuerpo.

15 Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a procedimientos para tratar afecciones que responden al tratamiento que eleva los niveles de testosterona en el cuerpo. Estos procedimientos incluyen el tratamiento de la disfunción sexual en un sujeto macho y de la timidez en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas y el tratamiento que incrementa la libido en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas. En el caso del tratamiento de la disfunción sexual en sujetos macho, el procedimiento puede incluir la administración conjunta de un elevador de cGMP.

Un tercer aspecto de la presente invención es que las composiciones y procedimientos de tratamiento para las afecciones que responden a un aumento de la testosterona reducen sustancialmente el riesgo concomitante de efectos
5 adversos asociados a la administración de testosterona.

Como un cuarto aspecto, la presente invención proporciona estuches para su uso por un consumidor que sufre o que es susceptible de sufrir afecciones físicas que
10 responden a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo. El estuche comprende a) una composición farmacéutica que comprende un agonista/antagonista de estrógenos y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) instrucciones que describen un procedimiento de
15 utilización de la composición farmacéutica para el tratamiento de afecciones físicas que responden a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo. Estas instrucciones pueden indicar también que el estuche es para el tratamiento de afecciones que responden a la testosterona
20 al mismo tiempo que reducen sustancialmente el riesgo concomitante de efectos adversos asociados con la administración de testosterona. Las afecciones que responden a un aumento de testosterona incluyen disfunción sexual en un sujeto macho y timidez en un sujeto hembra incluyendo
25 mujeres postmenopáusicas y aumento de la libido en sujetos

hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas. La presente invención también proporciona un estuche que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista/antagonista de estrógenos y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria y, opcionalmente, a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un elevador de cGMP y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria.

10

Como un quinto aspecto, la presente invención proporciona para el uso de agonistas/antagonistas de estrógenos para la obtención de un medicamento para el tratamiento de afecciones que responden al tratamiento que eleva los niveles de testosterona en el cuerpo. Estas afecciones incluyen disfunción sexual en sujetos macho y timidez en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas y aumento de la libido en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas y pueden tratarse con medicamentos sin el riesgo concomitante de efectos adversos asociados a la administración de testosterona.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones y procedimientos para el tratamiento de afecciones que

25

responden a un aumento de testosterona. A menos que se especifique otra cosa, los siguientes términos tienen el significado que se da a continuación:

5 "Tratamiento" tal como se usa en el presente documento incluye tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico), curativo o paliativo y "tratar" tal como se usa en el presente documento incluye también tratamiento preventivo, curativo y paliativo.

10

Un "sujeto" es un animal, incluyendo la especie humana, que se puede tratar con las composiciones, procedimientos y estuches de la presente invención. Se pretende que el término "sujeto" o "sujetos" se refiera tanto al género masculino
15 como al femenino a menos que se indique específicamente un género.

La "administración conjunta" de una combinación de agonista/antagonista de estrógeno y/o un elevador de cGMP
20 significa que estos componentes pueden administrarse juntos como una composición o como parte de la misma forma de dosificación unitaria. La "administración conjunta" también incluye la administración de un agonista/antagonista de estrógenos y/o un elevador de cGMP de forma separada pero
25 como parte del mismo programa o régimen de tratamiento

terapéutico. No es necesario que los componentes se administren esencialmente al mismo tiempo aunque puede ser así si se desea. Por lo tanto la "administración conjunta" incluye, por ejemplo, la administración de un agonista/antagonista de estrógenos y/o un elevador de cGMP como dosificación o formas de dosificación separadas, pero al mismo tiempo. La "administración conjunta" también incluye la administración separada en diferentes momentos y en cualquier orden. Por ejemplo, cuando sea adecuado un paciente puede tomar uno o más componentes del tratamiento por la mañana y el otro u otros componentes restantes por la noche.

Las "afecciones que responden a un aumento de los niveles de testosterona" incluyen aquellas afecciones causadas por un déficit de testosterona. En la infancia, el déficit de andrógenos tiene algunas consecuencias, pero si tiene lugar en el momento esperado de la pubertad se obstaculiza el desarrollo sexual secundario. Los pacientes con hipogonadismo presentan un desarrollo muscular pobre, una voz aguda, crecimiento testicular y fállico inadecuado, escroto pequeño, vello axilar y púbico ralo y ausencia de vello corporal. Estos pacientes pueden desarrollar ginecomastia y alcanzar proporciones corporales eunucoides debido a la fusión retardada de la epífisis y al crecimiento de los huesos continuado. En la madurez, el déficit de

andrógenos presenta unas manifestaciones variadas que dependen del grado y gravedad del déficit. Son comunes una menor líbido, una menor potencia y un menor vigor general. Con hipogonadismo de larga duración pueden presentarse

5 atrofia testicular, arrugas finas de la piel en torno a los ojos y los labios y vello corporal ralo. También se puede desarrollar osteopenia y ginecomastia. Las indicaciones adicionales con respuesta al tratamiento con testosterona incluyen líbido disminuida en sujetos hembra incluyendo

10 mujeres postmenopáusicas, timidez en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas, estimulación de la eritropoyesis y tratamiento de anemia, tratamiento de edema angioneurótico hereditario, pequeña estatura, carcinoma de pecho, estimulación del crecimiento muscular e incremento del

15 balance del nitrógeno.

La "timidez" se define además como un temor inapropiado a circunstancias difíciles o a relaciones sociales o una reserva inapropiada atribuible a una afección

20 postmenopáusica. La timidez y otras tendencias sociales pueden evaluarse utilizando los cuestionarios de medida de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) que se complementa con un estudio clínico con control de placebo de doble ciego del tamaño adecuado. El MOS 36-Item Short Form

25 Health Survey (Encuesta sobre salud con formulario de

preguntas breves) (MOS SF-36) es un instrumento para la medida de la HRQL que desarrollaron A.L. Stewart, R. Hays y J.E. Ware (Ware, J.E. y Sherbourne C.D., Med Care; 30:473, 1992, Stewart A.L., y col., JAMA; 262:907, 1989, Tarlov A.R., y col., JAMA; 262:925, 1989, McHorney C.A., y col., Med Care; 32:40, 1994). El MOS SF-36 recoge información del paciente en las áreas de funcionalidad física; limitaciones de rol debidas a problemas físicos de salud; dolor corporal; funcionalidad social; salud mental general; limitaciones de rol debidas a problemas emocionales, de vitalidad, energía o fatiga y percepciones de salud en general. Otro instrumento de medida de la HRQL es el Perfil de Salud de Nottingham (Hunt S.M., y col., Soc Sci Med; 15 A:221, 1981, Hunt S.M., y col., J Royal Coll Gen Pract; 35:185, 1985), una escala de dos partes y de 46 puntos que mide los problemas de salud física, social y emocional y su influencia en la funcionalidad.

La "disfunción sexual en un sujeto macho" incluye la disminución de la libido (trastorno de deseo sexual hipoactivo) en el que las fantasías sexuales y el deseo de actividad sexual disminuyen o no existen de forma persistente o recurrente, causando un malestar fuerte o dificultades interpersonales. También se incluyen los trastornos orgásmicos en sujetos macho caracterizados por un retraso

ausencia persistente o recurrente de orgasmo después de la excitación sexual normal, y la disminución de la potencia (disfunción eréctil).

5 La "disminución de la libido en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas", es un trastorno de deseo sexual hipoactivo, al igual que se definió en el trastorno sexual del sujeto macho, en el que las fantasías sexuales y el deseo de actividad sexual disminuían o estaban
10 ausentes de forma persistente o recurrente en una mujer postmenopáusica.

"Los efectos adversos asociados a la testosterona" incluyen policitemia (y riesgo aumentado de apoplejía),
15 ginecomastia, agrandamiento prostático, retención de sodio y agua, deterioro de la función hepática, hipercolesteremia y eliminación de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad.

20 El término "sujeto hembra que incluye mujeres postmenopáusicas" se define para que incluya animales hembra incluyendo al ser humano, y entre estos, no solamente mujeres de avanzada edad que han pasado la menopausia sino también mujeres que han sufrido histerectomía o que por alguna otra
25 razón no presentan producción de estrógenos, tal como

aquellas que han sufrido durante largos periodos la administración de corticosteroides, que han sufrido el síndrome de Cushion o que presentan disgénesia gonadal.

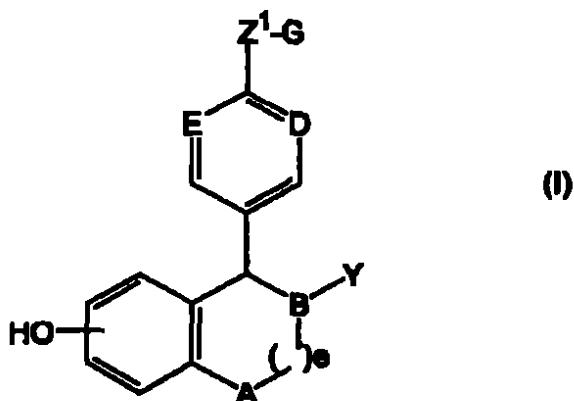
- 5 Un "agonista/antagonista de estrógenos" es un compuesto que afecta a algunos de los mismos receptores a los que afecta el estrógeno, pero no a todos, y en algunos casos, antagonizan o bloquean el estrógeno. Se conoce también como un "modulador del receptor de estrógenos selectivo" (SERM).
- 10 "Agonistas/antagonistas de estrógenos" puede hacer referencia también a los antiestrógenos aunque presenten alguna actividad estrogénica en algunos receptores de estrógenos. Los agonistas/antagonistas de estrógenos no son, por lo tanto, aquellos que se denominan comúnmente "antiestrógenos
- 15 "puros". Los antiestrógenos que pueden también actuar como agonistas se denominan antiestrógenos de tipo I. Los antiestrógenos de tipo I activan el receptor de estrógenos para unirse fuertemente en el núcleo durante un tiempo prolongado pero empeorando la regeneración del receptor
- 20 (Clark y col., Steroida 22:707, 1973, Capony y col., Mol Cell Endocrinol, 3:233, 1975).

Los agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos de la presente invención incluyen los compuestos descritos en

25 la Patente de Estados Unidos 5.552.412. Estos compuestos se

describen mediante la fórmula (I) que se da a continuación:

5



10

en la que

A se selecciona entre CH_2 y NR ;

15

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y N ;

Y es.

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3
20 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con de 1 a
3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(c) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, opcionalmente sustituido con
de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre
25 R^4 ;

(d) cicloalqueno C_3-C_6 , opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;
o

(g) un sistema de anillo biciclo constituido por un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo de fenilo, conteniendo el mencionado anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R^4 ;

20 Z^1 es

(a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

(b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$;

(c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;

(d) $-OCHR^2CHR^3-$; o

25

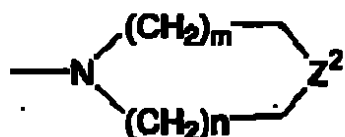
(e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G es

(a) $-NR^7R^8$;

(b)

5



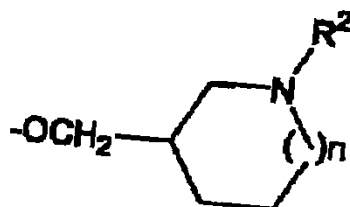
en la que n es 0, 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; Z² es -NH-,
10 -O-, -S- o -CH₂-; opcionalmente condensado por los átomos de
carbono adyacentes con uno o dos anillos de fenilo y,
opcionalmente sustituido independientemente sobre el carbono
con uno a tres sustituyentes y, opcionalmente,
independientemente sobre el nitrógeno con un sustituyente
15 químicamente adecuado seleccionado entre R⁴; o

(c) una amina bicíclica que contiene de cinco a
doce átomos de carbono, estando los anillos bien unidos
mediante puentes bien condensados y opcionalmente sustituida
con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente
20 entre R⁴; o

Z¹ y G en combinación pueden ser

5

W es



(a) $-\text{CH}_2-$

(b) $-\text{CH}=\text{CH}-$

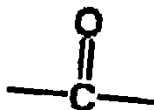
(c) $-\text{O}-$

(c) $-\text{NR}^2-$

10

(e) $-\text{S}(\text{O})_x-$

(f)



15

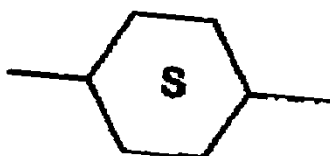
(g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$

(h) $-\text{CONR}^2-$

(i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$

(j)

20



o

25

(k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 y R^3 son independientemente

- (a) hidrógeno; o
- (b) alquilo C_1-C_4 ;

5 R_4 es

- (a) hidrógeno;
- (b) halógeno;
- (c) alquilo C_1-C_6 ;
- (d) alcoxi C_1-C_4 ;
- (e) aciloxi C_1-C_4 ;
- (f) (alquil C_1-C_4)tio;
- (g) (alquil C_1-C_4)sulfinilo;
- (h) (alquil C_1-C_4)sulfonilo;
- (i) hidroxialquilo C_1-C_4 ;

10

15

- (j) arilalquilo C_1-C_4 ;
- (k) $-CO_2H$;
- (l) $-CN$;
- (m) $-CONHOR$;
- (n) $-SO_2NHR$;
- (o) $-NH_2$;
- (p) (alquil C_1-C_4)amino;
- (q) di(alquil C_1-C_4)amino;
- (r) $-NHSO_2R$;
- (s) $-NO_2$;
- (t) -arilo; o

20

25

(u) -OH;

R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_8 o forman juntos un anillo carbocíclico C_3-C_{10} ;

R^7 y R^8 son independientemente

5 (a) fenilo;

(b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10} , saturado o insaturado;

(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre -O-, -N- y -S-;

(d) H;

10 (e) alquilo C_1-C_8 ; o

(f) forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno con R^5 y R^6 ;

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes
15 seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, alcoxi, hidroxil y carboxil;

un anillo formado por R^7 y R^8 que puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo;

e es 0, 1 ó 2;

20 m es 1, 2 ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1, 2 ó 3;

e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales
25 de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres, sales de amonio

cuaternarias farmacológicamente aceptables no tóxicos y profármacos de los mismos.

Por halo se entiende cloro, bromo, yodo o fluoro o por
5 halógeno se entiende cloro, bromo, yodo o flúor.

Por alquilo se entiende una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificada. Los ejemplos de tales grupos alquilo (suponiendo que la longitud designada incluya el
10 ejemplo particular) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo.

Por alcoxi se entiende una cadena de alquilo saturada
15 lineal o ramificada enlazada mediante un grupo oxo. Los ejemplos de tales grupos alcoxi (suponiendo que la longitud designada se incluya el ejemplo particular) son met xi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, hexoxi e isohexoxi.

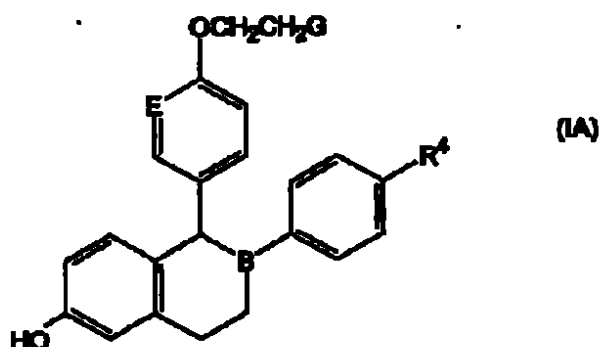
20

El signo negativo o positivo entre paréntesis usado en el presente documento en la nomenclatura indica la dirección en la que el estereoisómero en cuestión desvía el plano de la luz polarizada.

25

Además se prefieren los compuestos de la invención de fórmula (IA):

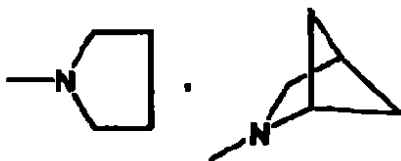
5



10

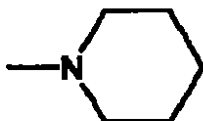
en la que G es:

15



o

20



R^4 es H, OH, F o Cl; y B y E se seleccionan independientemente entre CH y N.

25

Los compuestos especialmente preferidos de la invención

para la composiciones y procedimientos son:

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-
fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-
5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-
5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pirrolodinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

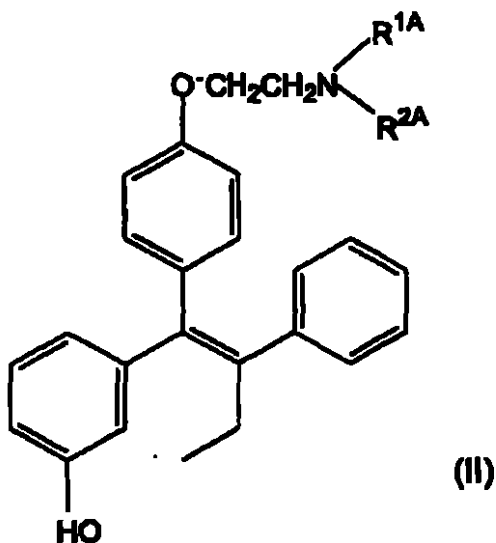
10 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-
fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol; y

15 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina y sales farmacéuticamente aceptables
de los mismos. Una sal especialmente preferida de (-)-cis-6-
fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-
tetrahidro-naftalen-2-ol es la sal tartrato.

20 Otros agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos
se describen en el documento US 5.047.431. La estructura de
estos compuestos se describe mediante la fórmula (II)
siguiente:

5



10

en la que

R^{1A} y R^{2A} pueden ser iguales o diferentes con la condición de que, cuando R^{1A} y R^{2A} sean iguales, son cada uno un grupo metilo o etilo, y, cuando R^{1A} y R^{2A} sean diferentes, uno de ellos es un grupo metilo o un grupo etilo y el otro es un grupo hidrógeno o un grupo bencilo; y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos adicionales son el tamoxifeno: (etanamina, 2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetil, (Z)-2-, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato(1:1)) y otros compuestos descritos en la patente de Estados Unidos 4.536.516; 4-hidroxitamoxifeno (es decir, tamoxifeno en el que el resto 2-fenilo presenta un grupo hidroxilo en la posición 4) y otros compuestos

descritos en la patente de Estados Unidos 4.623.660; raloxifeno: (metanona, [6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tien-3-il][4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-, clorhidrato) y otros compuestos
5 descritos en las patentes de Estados Unidos 4.418.068, 5.393.763, 5.457.117, 5.478.847 y 5.641.790; toremifeno: (etanamina, 2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetil-, (Z)-, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) y otros compuestos descritos en las patentes de Estados
10 Unidos 4.696.949 y 4.996.225; centcromano: 1-[2-[[4-(metoxi-2,2, dimetil-3-fenil-croman-4-il)-fenoxi]-etil]-pirrolidina y otros compuestos descritos en la patente de Estados Unidos 3.822.287; idoxifeno: pirrolidina, 1-[-[4-[[1-(4-yodofenil)-2-fenil-1-butenil]fenoxi]etil] y otros compuestos descritos
15 en la patente de Estados Unidos 4.839.155; 6-(4-hidroxi-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)bencil]-naftalen-2-ol y otros compuestos descritos en la patente de Estados Unidos 5.484.795; y {4-[2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo[b]tiofen-3-il)-
20 metanona y otros compuestos descritos en la solicitud internacional publicada WO 95/10513.

La invención en cuestión también incluye agonistas/antagonistas de estrógenos marcados con isótopos
25 que son estructuralmente idénticos a los descritos

anteriormente, pero en los que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que presenta una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{33}S , ^{18}F y Cl^{36} respectivamente. Los compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contengan los mencionados isótopos y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales se incluyen isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en fármacos y/o en ensayos de distribución de tejido sustrato. Los isótopos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren de forma particular por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como el deuterio, es decir, ^2H , puede dar lugar a ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo el incremento in vivo del tiempo de semivida o requerimientos de dosificación más reducida y, por tanto, pueden preferirse en algunas

circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse por lo general por procedimientos conocidos o de la bibliografía y por sustitución de un reactivo no marcado
5 con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente asequible.

Los químicos farmacéuticos reconocerán fácilmente que los compuestos activos fisiológicamente que presentan grupos
10 hidroxil accesibles se administran frecuentemente en forma de ésteres farmacéuticamente aceptables. La bibliografía acerca de tales compuestos, tales como el estradiol, proporciona un gran número de ejemplos de tales ésteres. Los compuestos de la presente invención no son una excepción a este respecto,
15 y pueden administrarse eficazmente como un éster formado sobre los grupos hidroxil, tal como un especialista en la química farmacéutica esperaría. Aunque el mecanismo todavía no se ha investigado, se cree que los ésteres se escinden metabólicamente en el cuerpo y el fármaco real, que se
20 administra en esa forma, es el compuesto hidroxil mismo. Es posible, tal como se sabe en la química farmacéutica, ajustar la velocidad o la duración de acción del compuesto mediante la elección apropiada de los grupos éster.

25 Ciertos grupos éster se prefieren como sustituyentes de

los compuestos de la presente invención. Los agonistas/antagonistas de estrógenos pueden contener grupos éster en varias posiciones como se definió anteriormente en el presente documento, estando estos grupos representados
5 como COOR⁹, R⁹ es alquilo C₁-C₁₄, cloroalquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo o fenilo mono- o disustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxí, nitro, cloro, flúor o tri(cloro o fluoro)metilo.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto de las composiciones, estuches y procedimientos de la presente invención que es capaz de inhibir los síntomas de las afecciones patológicas descritas. La dosis específica de un
15 compuesto administrado de acuerdo con la presente invención se determinará, por supuesto, de las circunstancias con las circunstancias particulares del caso, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado del paciente y la gravedad de la afección patológica a
20 tratar.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden estar formadas por el compuesto mismo, o en algunos casos por
25 sus ésteres, e incluyen las sales farmacéuticamente

aceptables que se utilizan frecuentemente en la química farmacéutica. Por ejemplo, las sales pueden formarse con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácidos sulfónicos
5 incluyendo agentes como ácido naftalensulfónico, ácido metanosulfónico y ácido toluensulfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido piro-sulfúrico, ácido metafosfórico, ácido succínico, ácido fórmico, ácido ftálico, ácido láctico y similares, lo más
10 preferible con ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido acético y ácido propiónico. Una sal preferida de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol es la sal D-(-)-tartrato.

15

Los compuestos de la presente invención, como se discutió anteriormente, se administran frecuentemente en forma de sales de adición de ácidos. Las sales se preparan convenientemente, de la forma usual en química orgánica,
20 haciendo reaccionar el compuesto de la presente invención con un ácido adecuado, tal como los descritos anteriormente. Las sales se forman rápidamente con grandes rendimientos a temperaturas moderadas, y se obtienen frecuentemente simplemente por aislamiento del compuesto en un medio ácido
25 adecuado como etapa final de la síntesis. El ácido formador

de la sal se disuelve en un disolvente orgánico apropiado,
o un disolvente orgánico acuoso, tal como un alcohol, una
cetona o un éster. Por otro lado, si se desea el compuesto
de la presente invención en forma de base libre, se aísla en
5 una etapa final en medio básico de acuerdo con la práctica
habitual. Una técnica preferida para la preparación de
clorhidratos es disolver la base libre en un disolvente
adecuado y secar la solución cuidadosamente, tal como sobre
tamices moleculares, antes de burbujear cloruro de hidrógeno
10 gas.

La dosis de un compuesto de la presente invención a
administrar a un humano es muy variable y está sujeta al
juicio del facultativo responsable. Se debería tener en
15 cuenta que puede ser necesario ajustar la dosis de un
compuesto cuando se administre en forma de sal, tal como
tartrato, y la sal forme un resto que tiene un peso molecular
considerable. El intervalo general de la cantidad de
administración eficaz de los compuestos está entre
20 aproximadamente 0,001 mg/día y aproximadamente 250 mg/día.
Un cantidad preferida está entre 0,010 mg/día y 200 mg/día.
Por supuesto, es frecuentemente práctico administrar la dosis
diaria de un compuesto en partes, a diferentes horas del día.
Sin embargo, en determinados casos, la cantidad de compuesto
25 administrado dependerá de factores tales como la solubilidad

del componente activo, la formulación usada y la vía de administración.

La vía de administración de los compuestos de la presente invención no es crítica. Se prefiere por lo general administrar un compuesto oralmente por razones de conveniencia. Sin embargo, los compuestos pueden administrarse de forma igualmente eficaz por vía percutánea o como supositorios para absorción por el recto o por la vagina, si se desea en un caso determinado. Se pueden utilizar todos los tipos habituales de composiciones, incluyendo comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones. Las composiciones se formulan para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria en una unidad de dosificación que puede ser un comprimido o cápsula único o un volumen conveniente de un líquido.

Por lo general, todas las composiciones se preparan de acuerdo con los procedimientos habituales de la química farmacéutica y por aquellos procedimientos descritos en las patentes de Estados Unidos mencionadas anteriormente.

Las cápsulas se preparan mezclando el compuesto con un

diluyente adecuado y rellenando las cápsulas con la cantidad adecuada de mezcla. Los diluyentes habituales incluyen sustancias en polvo inertes tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles similares.

Los comprimidos se preparan por compresión directa, por granulación húmeda o por granulación seca. Sus formulaciones incorporan habitualmente diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Son también útiles los derivados de la celulosa en polvo. Los aglutinantes de comprimido típicos son sustancias como el almidón, la gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Son también convenientes las gomas naturales y sintéticas, incluyendo goma arábiga, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares. El polietilenglicol, la etilcelulosa y algunas ceras pueden servir también como aglutinantes.

Puede ser necesario un lubricante en una formulación de

comprimido para prevenir que el comprimido y los punzones se peguen al troquel. El lubricante se escoge entre sólidos lúbricos como talco, estearato de magnesio y de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

5

Los disgregantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedece hasta romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas, más en particular pueden
10 utilizarse almidón de maíz y de patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas intercambiadoras de cationes, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, por ejemplo, así como también laurilsulfato de sodio.

15

Los comprimidos se recubren frecuentemente con azúcar como aroma y un agente de revestimiento, o con un agente protector que forma una película, a fin de modificar las propiedades de disolución del comprimido. Asimismo, los
20 compuestos pueden formularse también en forma de comprimidos masticables, empleando grandes cantidades de sustancias con sabor agradable, tal como el manitol, en la formulación, de acuerdo con lo establecido actualmente en la técnica.

25

Cuando se desee administrar un compuesto en forma de

supositorio, se pueden utilizar las bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional que se puede modificar por la adición de ceras para aumentar ligeramente su punto de fusión. Se usan frecuentemente las bases de
5 supositorio miscibles en agua comprenden de forma particular polietilenglicoles de varios pesos moleculares.

El efecto de los compuestos puede retardarse o prolongarse mediante la formulación adecuada. Por ejemplo,
10 se puede preparar un gránulo ligeramente soluble del compuesto e incorporarlo en el comprimido o en la cápsula. La técnica puede mejorarse preparando gránulos con diferentes velocidades de disolución y rellenando las cápsulas con una mezcla de estos gránulos. Los comprimidos o cápsulas pueden
15 recubrirse con una película que resista la disolución durante un periodo predecible de tiempo. Incluso puede alargarse la actividad de las preparaciones parenterales disolviendo o suspendiendo el compuesto en vehículos oleosos o emulsionados que hagan que se disperse únicamente de forma
20 lenta en el suero.

El término "profármaco" significa compuestos que se transforman in vivo para dar un compuesto de la presente invención. La transformación puede tener lugar por varios
25 mecanismos, tal como mediante hidrólisis en sangre. T.

Higuchi y W. Stella aportan una buena discusión acerca del uso de los profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", volumen 14 de A.C.S. *Symposium Series*, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, edición Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como alquilo (C_1-C_8), alcanoil (C_2-C_{12})oximetilo, 1-(alcanoiloxi)etilo con de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo con de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxycarboniloximetilo con de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxycarboniloxi)etilo con de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi)etilo con de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxycarbonil)aminometilo con de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxycarbonil)amino)etilo con de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-(alquil C_1-C_2)aminoalquilo (C_2-C_3) (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C_1-C_2), N,N-di(alquil C_1-C_2)carbamoil-alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C_2-C_3).

De forma similar si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional alcohol, se puede formar un profármaco por reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como alcanoil
5 (C₁-C₆)oximetilo, 1-(alcanoil (C₁-C₆)oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil (C₁-C₆)oxi)etilo, (alcoxi C₁-C₆)carboniloximetilo, N-(alcoxi C₁-C₆)carbonilaminometilo, succinóilo, alcanóilo (C₁-C₆), α -aminoalcanóilo (C₁-C₄), arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacilo- α -aminoacilo, estando cada grupo α -aminoacilo
10 seleccionado independientemente entre L-aminoácidos de origen natural, P(O)(OH)₂, -P(O)(O-alquilo (C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación del grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

15 Si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional amino, se puede formar un profármaco mediante reemplazamiento de un átomo de hidrógeno en el grupo amino por un grupo tal como R^x-carbonilo, R^xO-carbonilo, NR^xR^x-carbonilo siendo R^x y R^x cada uno independientemente
20 (alquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₇), bencilo o R^x-carbonilo es un α -aminoacilo natural o un α -aminoacilo natural- α -aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY^x en el que (Y^x es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo), -C(OY^{x0})Y^{x1} en el que Y^{x0} es alquilo (C₁-C₄) y Y^{x1} es alquilo (C₁-C₆), carboxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo
25 (C₁-C₄) o mono-N o di-N,N-(alquil C₁-C₆)aminoalquilo, -C(Y^{x2})Y^{x3}

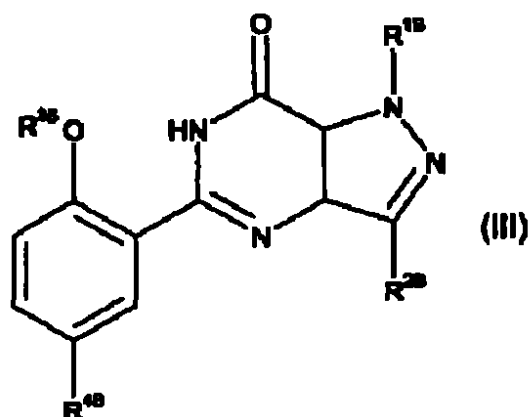
en el que Y^{X2} es H o metilo y Y^{X3} es mono-N- o di-N,N-(alquil C_1-C_6) amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Para el tratamiento de la disfunción sexual en sujetos macho, los agentes elevadores de cGMP pueden coadministrarse con el agonista/antagonista de estrógenos de la presente invención bien de forma separada o bien en una composición única.

Los agentes elevadores de cGMP preferidos son los inhibidores de cGMP PDE. Se prefieren de forma particular los inhibidores de cGMP PDE que son selectivos para cGMP PDE más que para 3',5'-monofosfato de adenosina cíclicos fosfodiesterasas (cAMP PDE) y/o que sean inhibidores selectivos de la isoenzima cGMP PDE_v. Tales inhibidores de cGMP PDE particularmente preferidos se describen en las patentes de Estados Unidos 5.250.534, 5.346.901, 5.272.147 y en la solicitud de patente internacional publicada como WO 94/28902 que designa, *inter alia*, a los Estados Unidos, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento como referencia.

Los inhibidores de cGMP PDE, preferidos incluyen los compuestos de fórmula (III):

5



en la que:

10 R^{1b} es H; alquilo C_1-C_3 ; perfluoroalquilo C_1-C_3 ; o cicloalquilo C_3-C_5 ;

R^{2b} es H; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 ; perfluoroalquilo C_1-C_3 ; o cicloalquilo C_3-C_6 ;

15 R^{3b} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 ; perfluoroalquilo C_1-C_6 ; cicloalquilo C_3-C_5 ; alquenilo C_3-C_6 ; o alquinilo C_3-C_6 ;

R^{4b} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, $NR^{5b}R^{6b}$ o CO_2R^{7b} ; alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido con CN, $CONR^{5b}R^{6b}$, CN, $CONR^{5b}R^{6b}$ o CO_2R^{7b} ; alcanofilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido con $NR^{5b}R^{6b}$; (hidroxi)alquilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido con $NR^{5b}R^{6b}$; (alcoxi C_2-C_3)alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con OH o $NR^{5b}R^{6b}$; $CONR^{5b}R^{6b}$ o CO_2R^{7b} ; halo; $NR^{5b}R^{6b}$; $NHSO_2NR^{5b}R^{6b}$; $NHSO_2R^{6b}$; $SO_2NR^{5b}R^{10b}$ o fenilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo o

25

triazolilo alguno de los cuales sustituido opcionalmente con metilo;

R^{5B} y R^{6B} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_4 , o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos
5 forman un grupo pirrolidinilo, piperidino, morfolino, 4-N(R^{11B})-piperazinilo o imidazolilo en el que el mencionado grupo está opcionalmente sustituido con metilo u OH;

R^{7B} es H o alquilo C_1-C_4 ;

R^{8B} es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con $NR^{9B}R^{6B}$;

10 R^{9B} y R^{10B} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidino, morfolino o 4-N(R^{12B})-piperazinilo en el que el mencionado grupo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_3 , $NR^{13B}R^{14B}$ o $CONR^{13B}R^{14B}$;

15 R^{11B} es H, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con fenilo; (hidroxi)alquilo C_2-C_3 o alcanofilo C_1-C_4 ;

R^{12B} es H; alquilo C_1-C_6 ; (alcoxi C_1-C_3)alquilo C_2-C_6 ; (hidroxi)alquilo C_2-C_6 ; ($R^{13B}R^{14B}N$)alquilo C_2-C_6 ; ($R^{13B}R^{14B}NOC$)alquilo C_1-C_6 ; $CONR^{13B}R^{14B}$; $CSNR^{13B}R^{14B}$; o $C(NH)NR^{13B}R^{14B}$;

20 y

R^{13B} y R^{14B} son cada uno independientemente H; alquilo C_1-C_4 ; (alcoxi C_1-C_3)alquilo C_2-C_4 ; o (hidroxi)alquilo C_2-C_4 ;

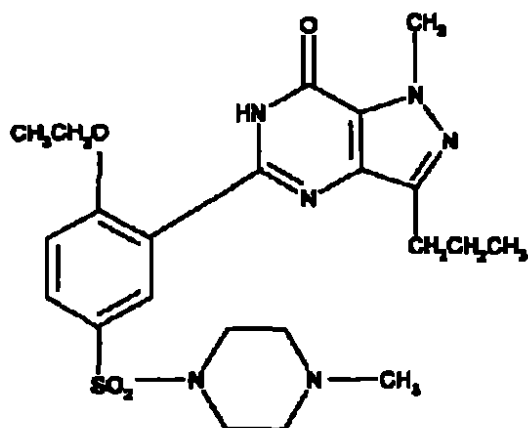
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

o una composición farmacéuticamente aceptable que

25 contenga cualquiera de las dos entidades.

Los inhibidores preferidos de cGMP PDE, incluyen sildenafil que presenta la estructura de fórmula (IV):

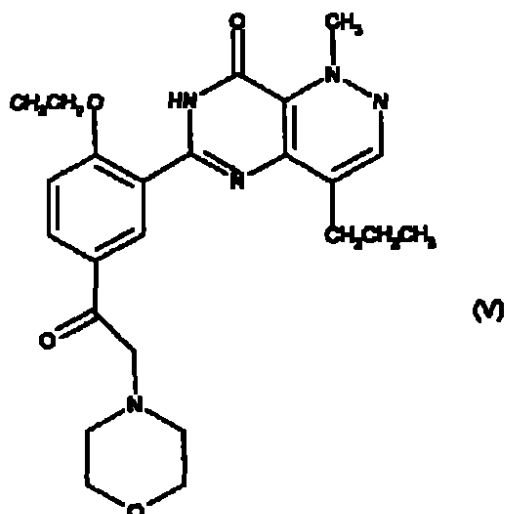
5



10

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, el compuesto que presenta la estructura de fórmula (V):

15

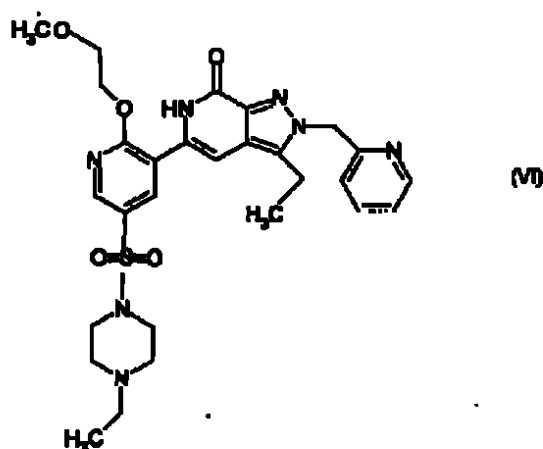


20

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y el compuesto 3-etil-5-{5-[4-etilpiperazino)sulfonil]-2-(2-metoxietoxi)pirid-3-il}-2-(2-piridilmetil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona con la fórmula (VI) siguiente:

51

5

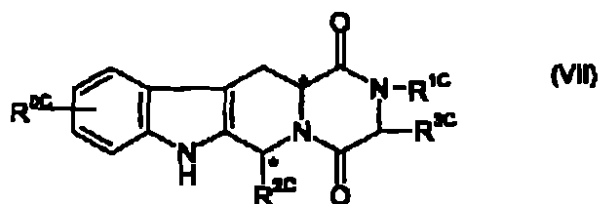


El compuesto de fórmula (V) se describe, por ejemplo,
10 en las patentes de Estados Unidos 5.272.147 y 5.426.107.

Una sal farmacéuticamente aceptable preferida de
sidelanfilo para su uso en la presente invención es la sal
citrato, descrita en la solicitud de patente de Estados
15 Unidos en trámite junto con la presente 08/944.546 presentada
el 7 de Octubre de 1997.

También se prefieren como inhibidores de cGMP PDE, los
compuestos descritos en el documento PCT/EP95/00183,
20 publicado como WO 95/19978 y que designa, *inter alia*, a los
Estados Unidos, que se incorpora en el presente documento
como referencia, teniendo los mencionados compuestos la
fórmula (VII):

25



5

y sales y solvatos de los mismos, en los que:

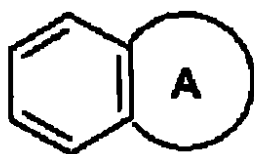
R^{0C} representa hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{1C} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ; alqueno C_2-C_6 ;

10 alquino C_2-C_6 ; haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 ,
(cicloalquil C_3-C_8)alquilo C_1-C_3 , arilalquilo C_1-C_3 o
heteroarilalquilo C_1-C_3 ;

R^{2C} representa un anillo aromático monocíclico opcionalmente
sustituido seleccionado entre benceno, tiofeno, furano y

15 piridina o un anillo bicíclico opcionalmente sustituido



20 unido al resto de la molécula por uno de los átomos de
carbono del anillo de benceno y en el que el anillo
condensado A es un anillo de cinco o seis miembros que puede
estar saturado o insaturado de forma parcial o total y que
comprende átomos de carbono y opcionalmente uno o dos
25 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

y R^{3C} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , o R^{1C} y R^{3C} juntos representan un anillo de alquilo o alquénilo de tres o cuatro miembros.

5 Un subconjunto preferido de compuestos que presentan la fórmula VIIa (también descritos en el documento WO 95/19978) incluye compuestos de fórmula:

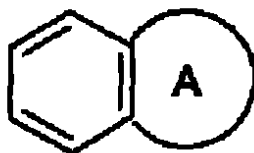


y sales y solvatos de los mismos, en los que:

15 R^{OC} representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

R^{1C} representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquil C₃-C₈)alquilo C₁-C₃, arilalquilo C₁-C₃ o heteroarilalquilo C₁-C₃; y

R^{2c} representa un anillo aromático monocíclico opcionalmente
20 sustituido seleccionado entre benceno, tiofeno, furano y
piridina o un anillo bicíclico opcionalmente sustituido



5 unido al resto de la molécula por uno de los átomos de
 carbono del anillo de benceno y en el que el anillo
 condensado A es un anillo de cinco o seis miembros que puede
 estar saturado o insaturado de forma parcial o total y que
 comprende átomos de carbono y opcionalmente uno o dos
10 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno.

 Las dosificaciones orales diarias de los agentes
 elevadores de CGMP anteriores pueden variar desde
 aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg con un
15 intervalo preferido de aproximadamente 20 mg a
 aproximadamente 100 mg. La dosificación es ad libitum de
 aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 4 horas antes
 de la actividad sexual. Las dosificaciones y el tiempo de
 dosificación pueden ajustarse para las formas de dosificación
20 tópica tales como cremas o aerosoles. Los agentes elevadores
 de cGMP de la presente invención incluyen profármacos,
 esteroisómeros, hidratos, tautómeros y sales de los
 compuestos descritos. Los agentes elevadores de cGMP de la
 presente invención pueden formularse y administrarse como se
25 describió para los agonistas/antagonistas de estrógeno

anteriores.

Los inhibidores de cGMP PDE útiles en la presente invención como agentes elevadores de cGMP pueden escogerse
5 entre cualquiera de los ya conocidos en la técnica o de los descubiertos y/o desarrollados de aquí en adelante. Los inhibidores de cGMP PDE adecuados incluyen aquellos descritos en cualquiera de las patentes de Estados Unidos siguientes:

una pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona 5-sustituida como se
10 describe en el documento US 4.666.908;

un derivado del ácido griseólico como se describe en cualquiera de los documentos US 4.634.706, 4.783.532, 5.498.819, 5.532.369, 5.556.975 y 5.616.600;

un derivado de 2-fenilpurinona como se describe en el
15 documento US 4.885.301;

un derivado de fenilpiridona como se describe en el documento US 5.254.571;

un derivado de pirimidina condensada como se describe en el documento US 5.047.404;

20 un derivado de pirimidina condensado como se describe en el documento US 5.075.310;

un derivado de pirimidopirimidina como se describe en el documento US 5.162.316;

un compuesto de purina como se describe en el documento
25 US 5.073.559;

un derivado de quinazolina como se describe en el documento US 5.147.875;

un derivado de fenilpirimidona como se describe en el documento US 5.118.686;

5 un derivado de imidazoquinoxalinona o su análogo aza como se describe en los documentos US 5.055.465 y 5.166.344;

un derivado de fenilpirimidona como se describe en el documento US 5.290.993;

10 un derivado de 4-aminoquinazolina como se describe en el documento US 5.436.233 o 5.439.895;

un derivado de 4,5-dihidro-4-oxo-pirrolo[1,2-a]quinoxalina como se describe en el documento US 5.405.847;

un derivado de guanina policíclico como se describe en el documento US 5.393.755;

15 un compuesto heterocíclico nitrogenado como se describe en el documento US 5.576.322;

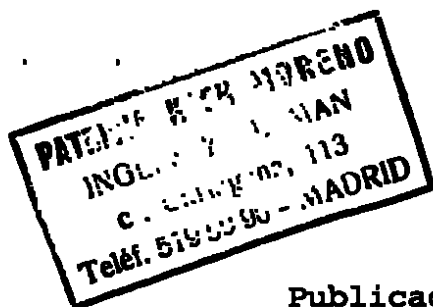
un derivado de quinazolina como se describe en el documento US 4.060.615;

20 una pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona 6-heterocíclica como se describe en el documento US 5.294.612; y

un derivado de 4-aminoquinazolina como se describe en el documento US 5.436.233;

Otras descripciones de inhibidores de cGMP PDE incluyen las siguientes, y todas ellas se incorporan en el presente documento como referencia:

25



23

Publicación de solicitud de patente europea (EPA) n° 0428268;

Patente europea 0442204;

Publicación de solicitud de patente internacional n° WO 5 94/19351;

Solicitud de patente japonesa 5-222000;

European Journal of Pharmacology. 251, (1994), 1;

Publicación de solicitud de patente internacional n° WO 94/22855;

10 un derivado de pirazolopirimidina como se describe en la solicitud de patente europea 0636626;

un derivado de 4-aminopirimidina como se describe en la solicitud de patente europea 0640599;

15 un derivado de imidazoquinazolina como se describe en la solicitud de patente internacional WO 95/06648;

un derivado de ácido antranílico como se describe en la solicitud de patente internacional WO 95/18097;

un derivado tetracíclico como se describe en la solicitud de patente internacional WO 95/19978;

20 un derivado de imidazoquinazolina como se describe en la solicitud de patente europea 0668280; y

un compuesto de quinazolina como se describe en la solicitud de patente europea 0669324.

La inhibición de cGMP PDE por parte de un compuesto
25 puede determinarse mediante ensayos estándar conocidos en la

técnica, por ejemplo como se describe en el documento US 5.250.534. Se prefieren los compuestos que sean inhibidores selectivos de cGMP PDE frente a cAMP PDE, y la determinación de tales compuestos se describe también en el documento US 5.250.534. De forma particular se prefieren los compuestos que inhiben selectivamente la isoenzima PDE_v, como se describe en el documento anteriormente mencionado PCT/EP94/01580, publicado como WO 94/28902.

10 De forma ventajosa, la presente invención también proporciona un estuche para su uso por un consumidor que padece o susceptible de padecer afecciones que responden a un aumento de la testosterona tal como disfunción sexual en un sujeto macho, libido disminuida en sujetos hembra
15 incluyendo mujeres postmenopáusicas o timidez en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas. Los estuches comprenden a) una composición farmacéutica que comprende un agonista/antagonista de estrógenos y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) instrucciones
20 que describen un procedimiento para usar la composición farmacéutica para el tratamiento de afecciones que responden a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo. Las instrucciones pueden indicar también que el estuche es para el tratamiento de afecciones que responden a testosterona a
25 la vez que reducen sustancialmente el riesgo concomitante de

efectos adversos asociados a la administración de
testosterona. Las afecciones que responden a un aumento de
testosterona incluyen disfunción sexual en un sujeto macho
y timidez en sujetos hembra incluyendo mujeres
5 postmenopáusicas e incremento de la libido en sujetos hembra
incluyendo mujeres postmenopáusicas. La presente invención
también proporciona un estuche para el tratamiento de la
disfunción sexual en un sujeto macho que comprende una
cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista/antagonista
10 de estrógenos y un vehículo, excipiente o diluyente
farmacéuticamente aceptable en una primera forma de
dosificación unitaria y, opcionalmente, a) una cantidad
terapéuticamente eficaz de un agente elevador de cGMP bien
formulado en la misma composición farmacéutica que el
15 agonista/antagonista de estrógeno, bien formulado en una
composición farmacéutica separada con un vehículo, excipiente
o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma
de dosificación unitaria.

Un "estuche" tal como se utiliza en la presente
20 solicitud incluye un envase para contener las composiciones
por separado tal como un bote dividido o un paquete de
láminas divididas. El envase puede ser de cualquier
conformación o forma convencional conocida en la técnica que
esté fabricado con un material farmacéuticamente aceptable,
25 por ejemplo una caja de cartón o papel, un bote o tarro de

vidrio o plástico, una bolsa que puede cerrarse herméticamente repetidas veces (por ejemplo, para contener un "recambio" de comprimidos para el colocado en un envase distinto), o un envase blíster con dosis individuales para
5 extraerlas del mismo por presión de acuerdo a la programación terapéutica. El envase empleado puede depender de la forma de dosificación exacta que se utilice, por ejemplo por lo general no se utilizaría una caja de cartón convencional para contener una suspensión líquida. Es factible que se pueda
10 utilizar más de un envase en un único paquete para comercializa una forma de dosificación unitaria. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un bote que esté, a su vez, contenido en una caja. Típicamente el estuche incluye instrucciones para la administración de los
15 componentes por separado. La forma del estuche es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en distintas formas de dosificación (por ejemplo oral, tópica, transdérmica o parenteral), y cuando se administran a diferentes intervalos
20 de dosificación o cuando el facultativo desea la valoración de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de tal estuche es el llamado envase blíster. Los envases blíster son bien conocidos en la industria del
25 envasado y se utilizan ampliamente para el envase de formas

de dosificación unidad farmacéuticas unitarias (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases blíster consisten generalmente en una lámina de un material relativamente inflexible cubierto por una hoja de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado se forman alveolos en la hoja de plástico. Los alveolos tienen el tamaño y forma de los comprimidos o cápsulas individuales que se deberán envasar o pueden presentar el tamaño y forma para contener varios comprimidos y/o cápsulas a envasar. Luego, los comprimidos o cápsulas se colocan en los alveolos apropiados y se sella la lámina del material relativamente inflexible contra la hoja de plástico por la cara de la hoja opuesta a la dirección en la que se han formado los alveolos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas quedan sellados individual o colectivamente, según se desee, en los alveolos entre la hoja de plástico y la lámina. Preferiblemente la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas pueden extraerse del envase blíster por aplicación de presión manual sobre los alveolos, lo que origina una abertura en la lámina en el lugar del alveolo. El comprimido o cápsula se puede extraer entonces por la mencionada abertura.

Es deseable proporcionar un recordatorio escrito, siendo este recordatorio del tipo que contiene información y/o

instrucciones para el facultativo, el farmacéutico o el paciente, por ejemplo, en forma de números próximos a los comprimidos o cápsulas, correspondiendo estos números con los días de régimen en los que los comprimidos o cápsulas así
5 especificados se deberían tomar o una tarjeta que contenga el mismo tipo de información. Otro ejemplo de tal recordatorio es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, de la siguiente forma "Primera semana, Lunes, Martes," ... etc ... "Segunda semana, Lunes, Martes," ...
10 etc. Son evidentes otras variantes de recordatorio. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas a tomar en un día dado.

Otra realización específica de un estuche es un
15 dispensador diseñado para proporcionar las dosis diarias en el momento y orden del uso pretendido. Preferiblemente, el dispensador está equipado con un recordatorio para facilitar el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de tal recordatorio es un contador mecánico que indique el número
20 de dosis diaria que se ha dispensado. Otro ejemplo de este recordatorio es una memoria de microprocesador con batería, acoplada con una pantalla de cristal líquido, o una señal recordatoria audible que, por ejemplo, lea la fecha en la que se tomó la última dosis diaria y/o recuerde cuando se debe
25 tomar la próxima.

Se conocen los procedimientos de preparación de distintas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo, o bien se harán evidentes a la luz de la presente descripción para los especialistas en la técnica.

- 5 Véase por ejemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 19th Edition (1975).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden contener entre un 0,001% y un 95%
10 del compuesto(s) de la presente invención. De cualquier modo, la composición o formulación a administrar contendrá una cantidad de un compuesto(s) de acuerdo con la invención en una cantidad eficaz para tratar la afección o enfermedad del sujeto a tratar.

15

Para los especialistas en la técnica serán evidentes ciertas modificaciones en las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento basándose en la lectura de la presente descripción y reivindicaciones presentes. Se
20 pretende que las reivindicaciones adjuntas al presente documento engloben estas modificaciones.

Todas las referencias y patentes citadas en el presente documento se incorporan como referencias.

25

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Medida de la libido en mujeres postmenopáusicas.

La mejora de la libido en mujeres postmenopáusicas se evalúa con un estudio clínico de 12 meses controlado con placebo utilizando el Cuestionario de Salud de la Mujer (WHQ) como técnica de medida. Previamente al comienzo del estudio, se dividieron las mujeres postmenopáusicas en dos grupos de entre 5 y 100 mujeres cada uno. Un grupo es el grupo de control de placebo. El otro grupo es un grupo de ensayo que recibirá una composición farmacéutica que contiene un agonista/antagonista de estrógenos. Al comienzo del estudio, todas las participantes de ambos grupos cumplimentan un WHQ. Las participantes del grupo de control reciben una composición de placebo diaria. Las participantes del grupo de ensayo reciben una composición que contiene un agonista/antagonista de estrógenos. Al final del estudio, las participantes de ambos grupos cumplimentan de nuevo el WHQ. Luego se comparan los resultados del WHQ del grupo de control y del grupo de ensayo.

El Cuestionario de Salud de la Mujer (WHQ) proporciona un examen detallado de los síntomas psicológicos y somáticos menores experimentados por mujeres en estado de peri- y postmenopausia (Hunter M. y col., Maturitas; 8:217, 1986). El WHQ está bien documentado en términos de fiabilidad y validez. El cuestionario consiste en 36 preguntas evaluadas

en escalas de cuatro puntos. A mayor puntuación, mayor es el malestar y la disfunción. Las 36 preguntas se combinan en nueve factores que describen los síntomas somáticos, estado deprimido, dificultades cognitivas, ansiedad/miedo, funcionamiento sexual, síntomas vasomotores, problemas del sueño, síntomas menstruales y atracción.

Ejemplo 2: Ensayo farmacológico del tratamiento de la disfunción sexual en un sujeto macho

10 Para este estudio se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho. Se mantuvieron los animales separados en jaulas de fondo de alambre en condiciones de luz y temperatura controladas (14 horas de luz, 10 horas de oscuridad). Los animales recibieron comida para ratas Purina y agua de grifo
15 *ad libitum*.

Se comprobó el comportamiento sexual de todos los animales previamente a la orquidectomía y a la administración de un compuesto agonista/anagonista de estrógenos. El macho
20 de ensayo se coloca en la arena de ensayo durante 5 minutos antes de la introducción de la hembra por la parte superior de la cámara. La hembra de estímulo (ovariectomizada) se hace sexualmente receptiva por inyección subcutánea (s.c.) de 100 microgramos de benzoato de estradiol y 500 microgramos de
25 progesterona en 0,1 ml de aceite de maíz, 48 y 4 horas antes



del ensayo. Se registra cada monta, penetración y eyaculación. Se ensaya cada macho cada 5 días hasta alcanzar cuatro patrones de comportamiento sucesivos y consistentes. Además de los ensayos de copulación, se ensaya en los machos los reflejos de erección peneana (Davidson y col., Physiology & Behavior; 21:171, 1978). Los ensayos de erección se llevan a cabo 24 horas antes de los episodios de copulación cada 5 días. Después de que los parámetros de comportamiento copulatorio se consideran satisfactorios, se orquidectomiza bilateralmente a los animales mediante una incisión única medioventral y se encierran durante 28 días sin ningún otro ensayo de comportamiento.

Se dividen las ratas aleatoriamente en grupos experimentales, reciben una dosis de agonista/antagonista de estrógenos o de vehículo solo como control mediante inyecciones únicas o múltiples en la vena del rabo previamente al nuevo ensayo. El ensayo se lleva a cabo como se describió anteriormente y se calculan a partir de los registros los siguientes parámetros: latencia de monta (ML), el tiempo desde la introducción de la hembra hasta la monta o penetración inicial; latencia de penetración (IL), el tiempo desde la introducción de la hembra hasta la primera penetración; latencia de eyaculación (EL), el tiempo desde la primera penetración hasta la eyaculación; y el intervalo

de posteyaculación (PEI), el tiempo desde la eyaculación hasta la primera penetración de la siguiente serie copulatoria. Los ensayos se finalizaron y se consideraron como negativos si la latencia de penetración era superior a 5 15 minutos, si la latencia de eyaculación era superior a 30 minutos o si el intervalo de post-eyaculación era superior a 15 minutos. Se tasó también la frecuencia de monta y la frecuencia de penetración. Los ensayos de reflejos copulatorios y peneanos se llevaron a cabo a 3, 7, 14, 21, 28, 10 35 y 42 días después de la administración de los compuestos.

Los registros de los estudios se archivaron y se compararon los resultados al final del estudio. La actividad de las composiciones y procedimientos de la presente 15 invención se ilustra por los efectos positivos en el anterior ensayo.

Ejemplo 3: Aumento de testosterona.

En un estudio con control de placebo de grupo paralelo 20 en doble ciego aleatorio se administró 3-{1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-fenil-but-enil}-fenol a hombres de edades entre 72 y 84 años con niveles de testosterona en suero por debajo de la media. Los sujetos recibieron bien placebo o bien 3-{1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-fenil- 25 butenil}-fenol en dosis secuencialmente crecientes,

recibiendo los sujetos 20 mg diarios durante el primer mes, 40 mg diarios durante el segundo mes, y 60 mg diarios durante los últimos cuatro meses (restantes) del estudio. Se determinó la testosterona total en suero en los sujetos a las 5 cuatro semanas y a los 2, 3 y 6 meses. Los resultados de la tabla 1 muestran un incremento significativo de la testosterona total en suero en los sujetos que recibieron 3-
{1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-fenil-but-enil}-fenol como de compuesto de tratamiento frente a los sujetos que 10 recibieron placebo durante el estudio ($p=0,026$).

Tabla 1: Cambio medio en porcentaje de testosterona respecto
 a la referencia.

5		Placebo		
		% Cambio	Desviación Estándar	Número de Individuos
	Semana 4	13,23	38,91	16
	2 Meses	15,78	31,97	17
	3 Meses	4,29	26,49	17
10	6 Meses	9,25	43,95	16
		Compuesto de tratamiento		
		% de Cambio	Desviación Estándar	Número de Individuos
	Semana 4	36,20	28,03	15
	2 Meses	44,45	25,85	13
15	3 Meses	41,47	29,00	14
	6 Meses	45,19	30,32	13

REIVINDICACIONES

1. El uso de un agonista/antagonista de estrógeno para la
preparación de un medicamento para el tratamiento curativo
o profiláctico de afecciones que responden al aumento de los
5 niveles de testosterona en el cuerpo.

2. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de
acuerdo con la reivindicación 1 en el que la afección es
disfunción sexual en un sujeto macho, timidez en una mujer
10 postmenopáusicas o para la mejora de la libido en mujeres
postmenopáusicas.

3. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de
acuerdo con la reivindicación 2 en el que la afección es
15 disfunción sexual en un sujeto macho.

4. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de
acuerdo con la reivindicación 3 en combinación con un agente
elevador de cGMP.

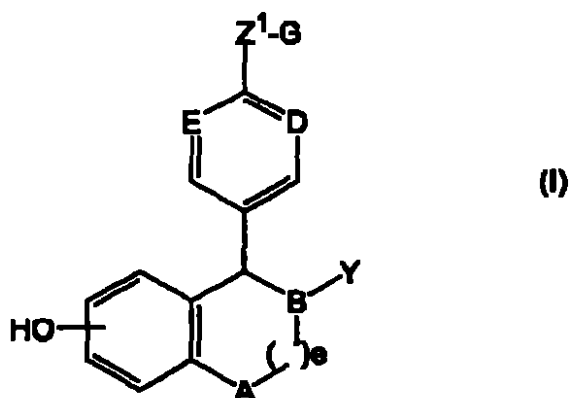
20

5. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de
acuerdo con la reivindicación 2 en el que la afección es la
timidez en una mujer postmenopáusicas.

6. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 2 en la que la afección es la mejora de la libido en mujeres postmenopáusicas.

5 7. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el mencionado agonista/antagonista de estrógenos es un compuesto de fórmula I

10



15

en la que

20

A se selecciona entre CH_2 y NR ;

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y N;

Y es

25

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3

sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(c) cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(d) cicloalqueno C_3-C_8 , opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

10 (e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene
15 hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;
o

(g) un sistema de anillo biciclo constituido por
20 un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo de fenilo, conteniendo el mencionado anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados
25 entre R^4 ;

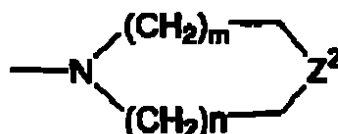
Z^1 es

- (a) $-(CH_2)_p W (CH_2)_q -$;
(b) $-O (CH_2)_p CR^5 R^6 -$;
(c) $-O (CH_2)_p W (CH_2)_q -$;
5 (d) $-OCHR^2 CHR^3 -$; o
(e) $-SCHR^2 CHR^3 -$;

G es

- (a) $-NR^7 R^8$;
(b)

10



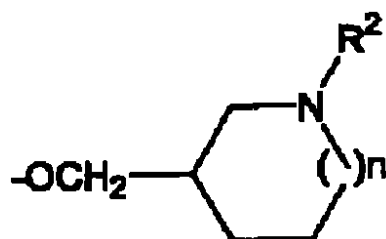
- 15 en la que n es 0, 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; Z^2 es $-NH-$,
 $-O-$, $-S-$ o $-CH_2-$; opcionalmente condensado por los átomos de
carbono adyacentes con uno o dos anillos de fenilo y,
opcionalmente sustituido independientemente sobre el carbono
con uno a tres sustituyentes y, opcionalmente,
20 independientemente sobre el nitrógeno con un sustituyente
químicamente adecuado seleccionado entre R^4 ; o

- (c) una amina bicíclica que contiene de cinco a
doce átomos de carbono, estando los anillos bien unidos
mediante puentes bien condensados y opcionalmente sustituida
25 con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente

entre R^4 ; o

Z^1 y G en combinación pueden ser

5

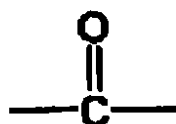


10

W es

- (a) $-CH_2-$
- (b) $-CH=CH-$;
- (c) $-O-$;
- (c) $-NR^2-$;
- (e) $-S(O)_n-$;
- (f)

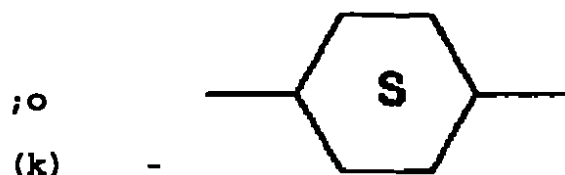
15



20

- (g) $-CR^2(OH)-$;
- (h) $-CONR^2-$;
- (i) $-NR^2CO-$;
- (j)

25



5 $C \equiv C-$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 y R^3 son independientemente

(a) hidrógeno; o

(b) alquilo C_1-C_4 ;

10 R_4 es

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo C_1-C_6 ;

(d) alcoxi C_1-C_4 ;

15

(e) aciloxi C_1-C_4 ;

(f) (alquil C_1-C_4)tio;

(g) (alquil C_1-C_4)sulfinilo;

(h) (alquil C_1-C_4)sulfonilo;

(i) hidroxialquilo C_1-C_4 ;

20

(j) arilalquilo C_1-C_4 ;

(k) $-CO_2H$;

(l) $-CN$;

(m) $-CONHOR$;

(n) $-SO_2NHR$;

25

(o) $-NH_2$;

- 5 (p) (alquil C_1-C_4) amino;
(q) di(alquil C_1-C_4) amino;
(r) $-NHSO_2R$;
(s) $-NO_2$;
(t) -arilo; o
(u) $-OH$;

R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_8 o forman juntos un anillo carbocíclico C_3-C_{10} ;

R^7 y R^8 son independientemente

- 10 (a) fenilo;
(b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10} , saturado o insaturado;
(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre $-O-$, $-N-$ y $-S-$;
(d) H;
15 (e) alquilo C_1-C_6 ; o
(f) forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno con R^5 y R^6 ;

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes
20 seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , halógeno, alcoxi, hidroxilo y carboxi;

un anillo formado por R^7 y R^8 que puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo;

e es 0, 1 ó 2;

25 m es 1, 2 ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

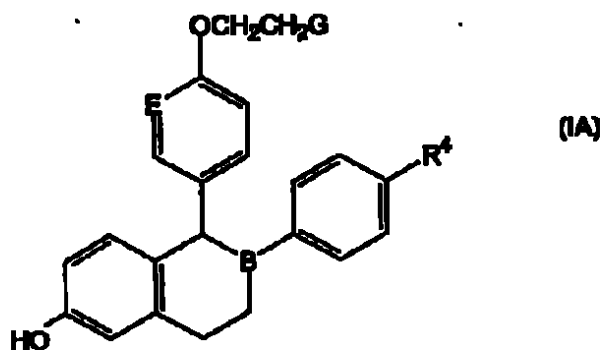
p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1, 2 ó 3;

o un isómero óptico o geométrico de los mismos; o una
5 sal de adición de ácidos, N-óxido, éster o sal de amonio
cuaternaria farmacológicamente aceptable no tóxica o un
profármaco de los mismos.

8. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de
10 acuerdo con la reivindicación 7 en el que el mencionado
agonista/antagonista de estrógenos es un compuesto de fórmula
(IA):

15

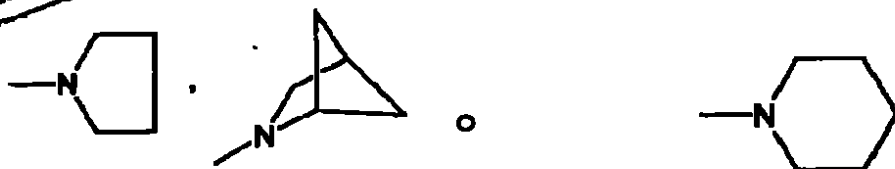


(IA)

20

en la que G es:

25



5

R^4 es H, OH, F o Cl; y B y E se seleccionan independientemente entre CH y N.

9. Un uso de un agonista/antagonista de estrógenos de
10 acuerdo con la reivindicación 8 en la que el mencionado
agonista/antagonista de estrógenos se selecciona del grupo
constituido por:

- cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-
fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;
- 15 (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-
5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;
- cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-
5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;
- cis-1-[6'-pirrolodinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-
20 hidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;
- 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-
hidroxil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-
fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol; y
- 25 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxil-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolina e isómeros ópticos o geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos , N-óxidos, ésteres y sales de amonio cuaternarias farmacológicamente aceptables no tóxicos y profármacos de los mismos.

5

10. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el mencionado agonista/antagonista de estrógenos es cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-
10 naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria farmacéuticamente aceptable no tóxico o un profármaco del mismo .

15 11. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el mencionado agonista/antagonista de estrógenos es (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-
20 de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria farmacéuticamente aceptable no tóxico o un profármaco del mismo.

12. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de
25 acuerdo con la reivindicación 9 en el que el mencionado

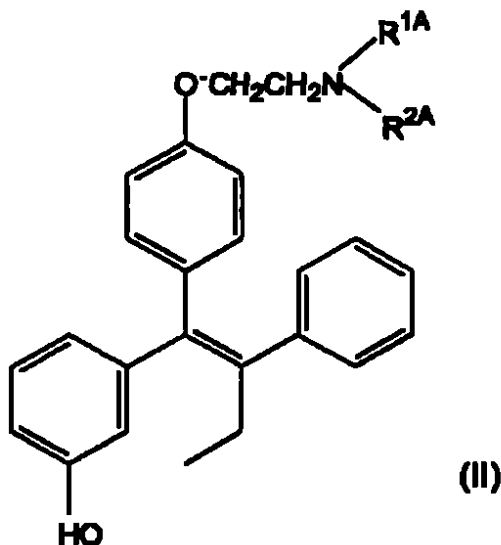
agonista/antagonista de estrógenos es cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria
5 farmacéuticamente aceptable no tóxico o un profármaco del mismo.

13. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el mencionado
10 agonista/antagonista de estrógenos es cis-1-[6'-pirrolodinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria farmacéuticamente aceptable no tóxico
15 o un profármaco del mismo.

14. El uso de un agonista/antagonista de estrógeno de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el mencionado
agonista/antagonista de estrógenos es 1-(4'-
20 pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria farmacéuticamente aceptable no tóxico o un profármaco del mismo.

15. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el mencionado agonista/antagonista de estrógenos es *cis*-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidín-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria farmacéuticamente aceptable no tóxico o un profármaco del mismo.
- 10 16. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el mencionado agonista/antagonista de estrógenos es 1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria farmacéuticamente aceptable no tóxico o un profármaco del mismo.
- 15 17. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el mencionado agonista/antagonista de estrógenos es un compuesto de fórmula II:

5



10

en la que

R^{1A} y R^{2A} pueden ser iguales o diferentes con la condición de que, cuando R^{1A} y R^{2A} sean iguales, son cada uno un grupo metilo o etilo, y, cuando R^{1A} y R^{2A} sean diferentes, uno de ellos es un grupo metilo o un grupo etilo y el otro es un grupo hidrógeno o un grupo bencilo; o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria farmacéuticamente aceptable no tóxico o un profármaco del mismo.

18. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el mencionado agonista/antagonista de estrógenos es un componente del grupo constituido por 4-hidroxitamoxifeno, raloxifeno, toremifeno,

- centcromano, idoxifeno, 6-(4-hidroxi-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ol y {4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo[b]tiofen-3-il]-metanona, e isómeros
- 5 ópticos o geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternarias farmacéuticamente aceptables no tóxicos y profármacos de los mismos.
- 10 19. El uso de un agonista/antagonista de estrógenos de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el tratamiento reduce sustancialmente el riesgo concomitante de efectos adversos relacionados con la administración de testosterona.
- 15 20. Un procedimiento para tratar una afección que responde al aumento de testosterona que comprende:
la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un agonista/antagonista de estrógenos.
- 20 21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20 en el que la afección es la timidez en mujeres postmenopáusicas.
22. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20 en
25 el que el tratamiento es para la mejora de la libido en

mujeres postmenopáusicas.

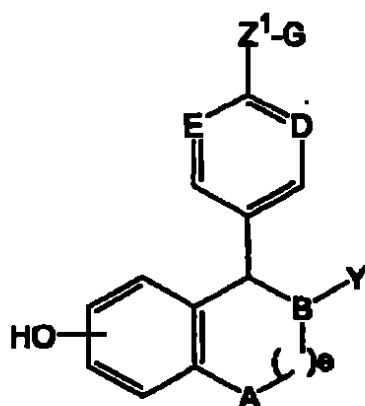
23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20 en el que la afección es la disfunción sexual en un sujeto macho.

24. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23 que comprende además la administración conjunta de una cantidad eficaz de un agente elevador de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico.

25. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20 en el que el agonista/antagonista de estrógenos es un compuesto de fórmula I

15

20



en la que

25

A se selecciona entre CH_2 y NR ;

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y N;

Y es

5

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

10 (c) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(d) cicloalqueno $\text{C}_3\text{-C}_8$, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente
15 entre R^4 ;

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2-$ y $-\text{S}(\text{O})_n-$, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

20 (f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2-$ y $-\text{S}(\text{O})_n-$, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

o

25 (g) un sistema de anillo biciclo constituido por

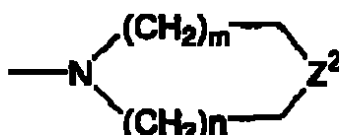
un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo de fenilo, conteniendo el mencionado anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R⁴;

Z¹ es

- (a) - (CH₂)_pW(CH₂)_q-;
- (b) -O(CH₂)_pCR⁵R⁶-;
- 10 (c) -O(CH₂)_pW(CH₂)_q-;
- (d) -OCHR²CHR³-; o
- (e) -SCHR²CHR³-;

G es

- (a) -NR⁷R⁸;
- 15 (b)



20

en la que n es 0, 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; Z² es -NH-, -O-, -S- o -CH₂-; opcionalmente condensado por los átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillos de fenilo y, opcionalmente sustituido independientemente sobre el carbono con uno a tres sustituyentes y, opcionalmente,

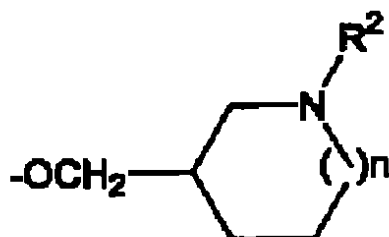
25

independientemente sobre el nitrógeno con un sustituyente químicamente adecuado seleccionado entre R^4 ; o

(c) una amina bicíclica que contiene de cinco a doce átomos de carbono, estando los anillos bien unidos mediante puentes bien condensados y opcionalmente sustituida con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ; o

Z^1 y G en combinación pueden ser

10

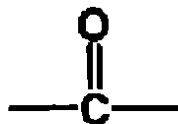


15

W es

- (a) $-CH_2-$
- (b) $-CH=CH-$;
- (c) $-O-$;
- (c) $-NR^2-$;
- (e) $-S(O)_n-$;
- (f)

20

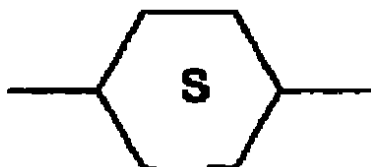


25

- (g) $-CR^2(OH)-$;

- (h) $-\text{CONR}^2-$;
- (i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$;
- (j)

5



;o

10

- (k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 y R^3 son independientemente

- (a) hidrógeno; o
- (b) alquilo C_1-C_4 ;

15 R_4 es

- (a) hidrógeno;
- (b) halógeno;
- (c) alquilo C_1-C_6 ;
- (d) alcoxi C_1-C_4 ;
- (e) aciloxi C_1-C_4 ;
- (f) (alquil C_1-C_4)tio;
- (g) (alquil C_1-C_4)sulfinilo;
- (h) (alquil C_1-C_4)sulfonilo;
- (i) hidroxialquilo C_1-C_4 ;
- (j) arilalquilo C_1-C_4 ;

20

25

- (k) $-\text{CO}_2\text{H}$;
(l) $-\text{CN}$;
(m) $-\text{CONHOR}$;
(n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;
5 (o) $-\text{NH}_2$;
(p) (alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$) amino;
(q) di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$) amino;
(r) $-\text{NHSO}_2\text{R}$;
(s) $-\text{NO}_2$;
10 (t) -arilo; o
(u) $-\text{OH}$;

R^5 y R^6 son independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ o forman juntos un anillo carbocíclico $\text{C}_3\text{-C}_{10}$;

R^7 y R^8 son independientemente

- 15 (a) fenilo;
(b) un anillo carbocíclico $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, saturado o insaturado;
(c) un anillo heterocíclico $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre $-\text{O}-$, $-\text{N}-$ y $-\text{S}-$;
(d) H ;
20 (e) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; o
(f) forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno con R^5 y R^6 ;

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes
25 seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

halógeno, alcoxi, hidroxi y carboxi;

un anillo formado por R^7 y R^8 que puede estar
opcionalmente condensado con un anillo de fenilo;

e es 0, 1 ó 2;

5 m es 1, 2 ó 3;

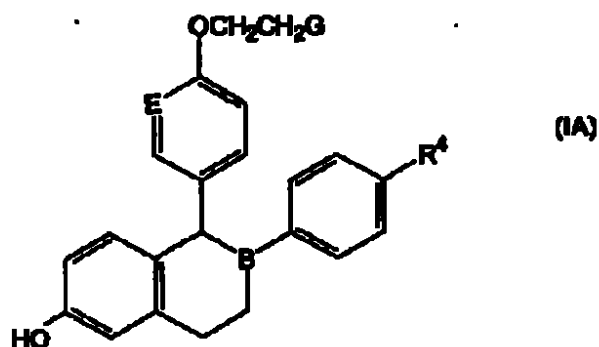
n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

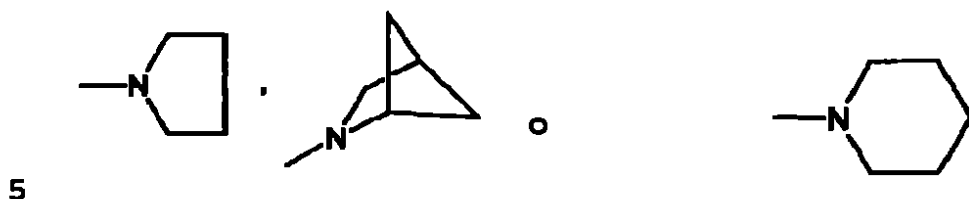
q es 0, 1, 2 ó 3;

o un isómero óptico o geométrico de los mismos; o una
10 sal de adición de ácidos, N-óxido, éster o sal de amonio
cuaternaria farmacológicamente aceptable no tóxico o un
profármaco de los mismos.

26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 25 en
15 el que el mencionado agonista/antagonista de estrógenos es
un compuesto de fórmula (IA):



en la que G es:



R⁴ es H, OH, F o Cl; y B y E se seleccionan independientemente entre CH y N.

10 27. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 25 en la que el mencionado agonista/antagonista de estrógenos se selecciona del grupo constituido por:

- cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;
- 15 (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;
- cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;
- cis-1-[6'-pirrolodinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-
- 20 hidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;
- 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol; y
- 25 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxil-1,2,3,4-

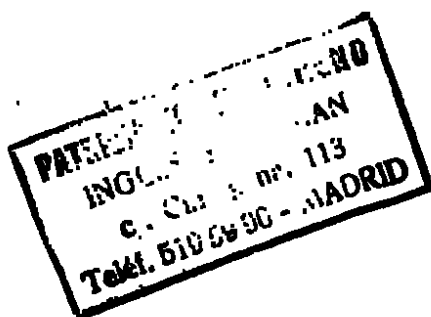
tetrahidroisoquinolina e isómeros ópticos o geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres y sales de amonio cuaternarias farmacológicamente aceptables no tóxicos y profármacos de los mismos.

5

28. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27 en el que el compuesto es *cis*-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio
10 cuaternaria farmacéuticamente aceptable no tóxico o un profármaco del mismo.

29. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27 en el que el compuesto es (-)-*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-
15 il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria farmacéuticamente aceptable no tóxico o un profármaco del mismo.

20 30. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27 en el que el compuesto es *cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria farmacéuticamente aceptable no tóxico o un profármaco del
25 mismo.



107

31. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27 en el que el compuesto es *cis*-1-[6'-pirrolodinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria farmacéuticamente aceptable no tóxico o un profármaco del mismo.

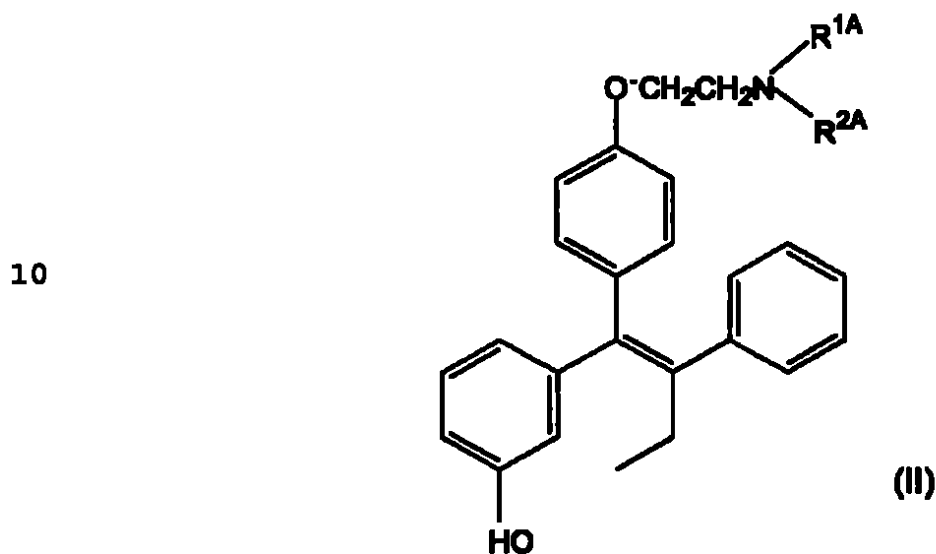
32. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27 en el que el compuesto es 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria farmacéuticamente aceptable no tóxico o un profármaco del mismo.

33. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27 en el que el compuesto es *cis*-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria farmacéuticamente aceptable no tóxico o un profármaco del mismo.

34. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27 en el que el compuesto es 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria farmacéuticamente aceptable no tóxico o un profármaco del

mismo.

35. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20 en el que el mencionado agonista/antagonista de estrógenos es un compuesto de fórmula II:



15

en la que

R^{1A} y R^{2A} pueden ser iguales o diferentes con la condición de que, cuando R^{1A} y R^{2A} sean iguales, son cada uno un grupo metilo o etilo, y, cuando R^{1A} y R^{2A} sean diferentes, uno de ellos es un grupo metilo o un grupo etilo y el otro es un grupo hidrógeno o un grupo bencilo; o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster, sal de amonio cuaternaria farmacéuticamente aceptable no tóxico o un profármaco del mismo.

25 mismo.

36. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20 en el que el mencionado agonista/antagonista de estrógenos es un componente seleccionado del grupo constituido por 4-hidroxitamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, centcromano, idoxifeno, 6-(4-hidroxi-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ol y {4-[2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-il]-metanona, e isómeros ópticos o geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternaria farmacéuticamente aceptables no tóxicos o profármacos de los mismos.

37. Un procedimiento para tratar una afección que responde al aumento de testosterona que comprende:

la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un agonista/antagonista de estrógenos.

38. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 37 en el que la afección es la timidez en mujeres postmenopáusicas.

39. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 37 en el que el tratamiento es para la mejora de la libido en mujeres postmenopáusicas.

40. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 37 en el que la afección es la disfunción sexual en un sujeto macho.

5 41. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 40 que comprende además administrar una cantidad eficaz de un agente elevador de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico.

42. Un estuche para uso por un consumidor con una afección
10 que responde al aumento de testosterona, comprendiendo el mencionado estuche:

a) Una composición farmacéutica que comprende un
agonista/antagonista de estrógenos y un vehículo, excipiente
15 o diluyente farmacéuticamente aceptable; y

b) instrucciones que describen un procedimiento para utilizar la composición farmacéutica para tratar una afección que responde al aumento de testosterona.

20 43. Un estuche para uso por un consumidor con una afección que responde al aumento de testosterona, comprendiendo el mencionado estuche:

a) Una composición farmacéutica que comprende un
25 agonista/antagonista de estrógenos y un vehículo, excipiente

- o diluyente farmacéuticamente aceptable; y
- b) instrucciones que describen un procedimiento para utilizar la composición farmacéutica para tratar una afección que responde al aumento de testosterona al mismo tiempo que se reduce sustancialmente el riesgo concomitante de efectos negativos relacionados con la administración de testosterona.
44. El estuche de acuerdo con la reivindicación 42 que comprende además un agente elevador de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico.
45. El estuche de acuerdo con la reivindicación 43 que comprende además un agente elevador de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico.
46. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 en el que el agonista/antagonista de estrógenos está en forma de una sal D-tartrato.
47. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29 en el que el agonista/antagonista de estrógeno está en forma de una sal D-tartrato.

RESUMEN

La invención se refiere a procedimientos y composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de afecciones que responden a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo y al uso de agonistas/antagonistas de estrógenos para la preparación de medicamentos para el tratamiento de afecciones que responden a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo. Las composiciones se componen de un agonista/antagonista de estrógenos y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones son eficaces en el tratamiento de la disfunción sexual en sujetos macho y de la timidez en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas y son eficaces en el incremento de la libido en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas. En el caso de disfunción sexual en sujetos macho, las composiciones pueden incluir también un compuesto que es un agente elevador del 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). De forma adicional, las composiciones son eficaces en otras afecciones cuya etiología es resultado de la deficiencia de testosterona o que se pueden mejorar por el incremento de los niveles de testosterona en el cuerpo. Los procedimientos de la presente invención incluyen el tratamiento de afecciones que responden a un aumento de los niveles de testosterona tal como el tratamiento de la disfunción sexual en sujetos macho y de la timidez en sujetos



115

hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas y el aumento de la libido de sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas. Los procedimientos de tratamiento son eficaces y al mismo tiempo reducen sustancialmente el riesgo 5 concomitante de efectos adversos asociados a la administración de testosterona.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. 13
Tel.: 512 01 11 MADRID

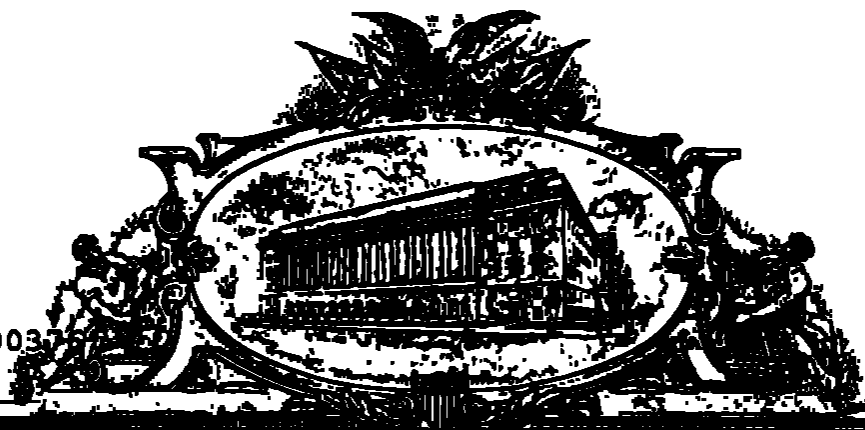
Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a **31 OCT 2000**

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. 13
Tel.: 512 01 11 MADRID

[Handwritten signature and initials]

PA 300375



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

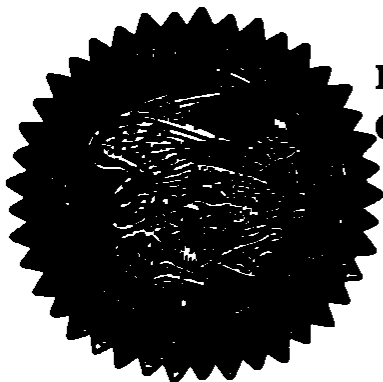
United States Patent and Trademark Office

September 19, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/175,704

FILING DATE: *January 12, 2000*



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

R. Blakeney
R. BLAKENEY
Certifying Officer



01/12/00

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

1-13-00

A/PROV 1/18

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

Docket Number		PC 106318WC	Type a plus sign (+) inside this box	+
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)				
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)	
Lee	Andrew	G.	Old Lyme, CT	
Day	Wesley	W.	Old Lyme, CT	
Thompson	David	D.	Gales Ferry, CT	
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)				
Compositions and Methods of Treating for Conditions Responsive to Testosterone Elevation				
CORRESPONDENCE ADDRESS				
Gregg C. Benson Pfizer Inc Patent Department Box 519, Eastern Point Road Groton, CT 06340				
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)				
☒ Specification Number of Pages 36		☒ Claim(s) Number of Pages 16		
☐ Drawing(s) Number of Sheets		☒ Other (specify) Abstract 1 page		
METHOD OF PAYMENT (check one)				
☒ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees. The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)	\$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE

DATE:

1-11-2000

TYPED or PRINTED NAME

Steven W. Collier

REGISTRATION NO

42,429

(if appropriate)

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. EJ248205445US

119

5 **COMPOSITIONS AND METHODS OF TREATMENT FOR CONDITIONS
RESPONSIVE TO TESTOSTERONE ELEVATION**

FIELD OF THE INVENTION

 This invention relates to compositions and methods for treating conditions
responsive to testosterone administration including male subject sexual
10 dysfunction, lowered libido in female subjects including post-menopausal women
and timidity in female subjects including post-menopausal women. The
compositions and methods utilize estrogen agonist / antagonist compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Testosterone, the principal androgen, is synthesized in the testis, the
ovary, and the adrenal cortex. In the circulation, testosterone serves as a
prohormone for the formation of two classes of steroids: 5 α -reduced androgens,
which act as the intracellular mediators of most androgen action, and estrogens,
which enhance some androgenic effects and block others. Thus the net effect of
20 the action of endogenous androgens is the sum of the effects of the secreted
hormone (testosterone), its 5 α -reduced metabolite (dihydrotestosterone, and its
estrogenic derivative (estradiol). Adequate amounts of these hormones are
required for proper physical development and physiological homeostasis. When
diminished or absent from the body, pathological conditions can arise in the body
25 due to a testosterone deficiency which are treatable by testosterone replacement.
Additional conditions can be treated or ameliorated through the supplementation
of endogenous testosterone.

30 Conditions responsive to testosterone elevation may arise in women as a
result of menopause. Menopause occurs naturally at an average age of 50 to 51
years in the USA. As ovaries age, response to pituitary gonadotropins (follicle-
stimulating hormone [FSH] and luteinizing hormone [LH]) decreases, initially
resulting in shorter follicular phases (thus, shorter menstrual cycles), fewer
ovulations, decreased progesterone production, and more irregularity in cycles.
35 Eventually, the follicle fails to respond and does not produce estrogen. The
transitional phase, during which a woman passes out of the reproductive stage,
begins before menopause. It is termed the climacteric or perimenopause,
although many persons refer to it as menopause.

504757 .01200

Premature menopause refers to ovarian failure of unknown cause that occurs before age 40. It may be associated with smoking, living at high altitude, or poor nutritional status. Artificial menopause may result from oophorectomy, chemotherapy, radiation of the pelvis, or any process that impairs ovarian blood supply.

Symptoms of the climacteric range from nonexistent to severe. Hot flashes (flashes) and sweating secondary to vasomotor instability affect 75% of women. Most women have hot flashes for more than 1 year, and 25 to 50% for more than 5 years. The woman feels warm or hot and may perspire, sometimes profusely. The skin, especially of the head and neck, becomes red and warm. The flush, which may last from 30 sec to 5 min, may be followed by chills. Vasomotor symptoms of the hot flush coincide with the onset of LH pulses, but not every increase in LH is associated with a hot flush, suggesting that hypothalamic control of LH pulses is independent of that of flashes. This independence is confirmed by the occurrence of hot flashes in women who have had pituitary failure and do not secrete LH and/or FSH.

Psychologic and emotional symptoms—including fatigue, irritability, insomnia, inability to concentrate, depression, memory loss, headache, anxiety, and nervousness and timidity can occur. Sleep disruption by recurrent hot flashes contributes to fatigue and irritability. Intermittent dizziness, paresthesias, palpitations, and tachycardia may also occur. Nausea, constipation, diarrhea, arthralgia, myalgia, cold hands and feet, and weight gain are also common.

The large reduction in estrogen leads to profound changes in the lower genital tract; eg, the vaginal mucosa and vulvar skin become thinner, the normal bacterial flora changes, and the labia minora, clitoris, uterus, and ovaries decrease in size. Inflammation of the vaginal mucosa (atrophic vaginitis) can cause the mucosa to have a strawberry appearance and can lead to urinary frequency and urgency, vaginal dryness, and dyspareunia. Women tend to lose pelvic muscle tone and to develop urinary incontinence, cystitis, and vaginitis.

In men, conditions responsive to testosterone elevation may be caused by primary hypogonadism (congenital or acquired) including testicular failure due to

601757-011200

cryptorchidism, bilateral torsion, orchitis, vanishing testis syndrome, or orchidectomy, Klinefelter's syndrome, chemotherapy, or toxic damage from alcohol or heavy metals. Also, in men, these conditions may be caused by secondary, i.e., hypogonadotropic, hypogonadism (congenital or acquired)—

5 idiopathic gonadotropin or luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) deficiency, or pituitary-hypothalamic injury from tumors, trauma, or radiation. These men have low serum testosterone concentrations without associated elevation in gonadotropins.

10 The sexual response cycle is mediated by a delicate, balanced interplay between the sympathetic and parasympathetic nervous systems. Vasocongestion is largely mediated by parasympathetic (cholinergic) outflow; orgasm is predominantly sympathetic (adrenergic). Ejaculation is almost entirely sympathetic; emission involves sympathetic and parasympathetic stimulation.

15 These responses are easily inhibited by cortical influences or by impaired hormonal, neural, or vascular mechanisms. β -Adrenergic blockers may desynchronize emission, ejaculation, and perineal muscle contractions during orgasm, and serotonin agonists frequently interfere with desire and orgasm.

20 Disorders of sexual response may involve one or more of the cycle's phases. Generally, both the subjective components of desire, arousal, and pleasure and the objective components of performance, vasocongestion, and orgasm are disturbed, although any may be affected independently.

25 Sexual dysfunctions may be lifelong (no effective performance ever, generally due to intrapsychic conflicts) or acquired (after a period of normal function); generalized or limited to certain situations or certain partners; and total or partial.

30 Penile erection is initiated by neuropsychologic stimuli that ultimately produce vasodilation of the sinusoidal spaces and arteries within the paired corpora cavernosa. Erection is normally preceded by sexual desire (or libido), which is regulated in part by androgen-dependent psychological factors. Although nocturnal and diurnal spontaneous erections are suppressed in men with

35 androgen deficiency, erections may continue for long periods in response to erotic

501757M:011200

stimuli. Thus, continuing action of testicular androgens appears to be required for normal libido but not for the erectile mechanism itself.

The penis is innervated by sympathetic, parasympathetic, and somatic fibers. Somatic fibers in the dorsal nerve of the penis form the afferent limb of the erectile reflex by transmitting sensory impulses from the penile skin and glans to the S2-S4 dorsal root ganglia via the pudendal nerve. Unlike the corpuscular-type endings in the penile shaft skin, most afferents in the glans terminate in free nerve endings. The efferent limb begins with parasympathetic preganglionic fibers from S2-S4 that pass in the pelvic nerves to the pelvic plexus. Sympathetic fibers emerging from the intermediolateral gray areas of T11-L2 travel through the paravertebral sympathetic chain ganglia, superior hypogastric plexus, and hypogastric nerves to enter the pelvic plexus along with parasympathetic fibers. Somatic efferent fibers from S3-S4 that travel in the pudendal nerve to the ischio-cavernosus and bulbocavernosus muscles and postganglionic sympathetic fibers that innervate the smooth muscle of the epididymis, vas deferens, seminal vesicle, and internal sphincter of the bladder mediate rhythmic contraction of these structures at the time of ejaculation.

Autonomic nerve impulses, integrated in the pelvic plexus, project to the penis through the cavernous nerves that course along the posterolateral aspect of the prostate before penetrating the pelvic floor muscles immediately lateral to the urethra. Distal to the membranous urethra, some fibers enter the corpus spongiosum, while the remainder enter the corpora cavernosa along with the terminal branches of the pudendal artery and exiting cavernous veins.

The brain exerts an important modulatory influence over spinal reflex pathways that control penile function. A variety of visual, auditory, olfactory, and imaginative stimuli elicit erectile responses that involve cortical, thalamic, rhinencephalic, and limbic input to the medial preoptic-anterior hypothalamic area, which acts as an integrating center. Other areas of the brain, such as the amygdaloid complex, may inhibit sexual function.

Although the parasympathetic nervous system is the primary effector of erection, the transformation of the penis to an erect organ is a vascular phenomenon. In the flaccid state the arteries, arterioles, and sinusoidal spaces

within the corpora cavernosa are constricted due to sympathetic-mediated contraction of smooth muscle in the walls of these structures. The venules between the sinusoids and the dense tunica albuginea surrounding the cavernosa open freely to the emissary veins. Erection begins when relaxation of the sinusoidal smooth muscles leads to dilation of the sinusoids and a decrease in peripheral resistance, causing a rapid increase in arterial blood flow through internal pudendal and cavernosa arteries. Expansion of the sinusoidal system compresses the venules against the interior surface of the tunica albuginea, resulting in venous occlusion. The increase in intracorporeal pressure leads to rigidity; less than complete expansion of the sinusoidal spaces leads to less than complete rigidity.

Erection occurs when adrenergic-induced sinusoid tone is antagonized by sacral parasympathetic stimulation that produces sinusoidal relaxation primarily by synthesis and release of the nonadrenergic-noncholinergic (NANC) neurotransmitter nitric oxide (NO). The contribution of acetylcholine-dependent release of NO from the vascular endothelium is uncertain. In vitro electrical stimulation of isolated corpus cavernosum strips (with or without endothelium) produces sinusoidal relaxation by release of neurotransmitters within nerve terminals that is resistant to adrenergic and cholinergic blockers. Inhibitors of the synthesis of NO or of guanosine monophosphate (GMP), as well as nitric oxide scavengers, block sinusoidal relaxation. A variety of neuropeptides found in corporal tissues, including vasoactive intestinal peptide (VIP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP), produce tumescence when injected into the penis but have uncertain physiologic roles. Elevators of cGMP stimulate or facilitate tumescence. Certain compounds that block or inhibit phosphodiesterase enzymes that act on cGMP have been found to be an orally active therapy for impotence. Norepinephrine plays an important role in the adrenergic mechanism of detumescence.

Seminal emission and ejaculation are under control of the sympathetic nervous system. Emission results from alpha-adrenergic-mediated contraction of the epididymis, vas deferens, seminal vesicles, and prostate which causes seminal fluid to enter the prostatic urethra. Concomitant closure of the bladder neck prevents retrograde flow of semen into the bladder, and antegrade

5017571-011200

ejaculation results from contraction of the muscles of the pelvic floor including the bulbocavernosus and ischio cavernosus muscles.

5 Orgasm is a psychosensory phenomenon in which the rhythmic contraction of the pelvic muscles is perceived as pleasurable. Orgasm can occur without either erection or ejaculation or in the presence of retrograde ejaculation.

10 Detumescence after orgasm and ejaculation is incompletely understood. Presumably, active tone in the vessels of the sinusoidal spaces is restored by contraction (probably adrenergic-mediated) of smooth muscles, which decreases the inflow of blood to the penis and promotes emptying of the erectile tissue. Following orgasm, there is a refractory period that varies in duration with age, physical condition, and psychic factors and during which erection and ejaculation are inhibited (McConnell J. D. and Wilson J.D., *Impotence*, Chapter 51, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed., 1998).

20 Men with sexual dysfunction present with a variety of complaints, either singly, or in combination: loss of desire (libido), inability to initiate or maintain an erection, ejaculatory failure, premature ejaculation, or inability to achieve orgasm. Sexual dysfunction can be secondary to systemic disease or its treatment, to specific disorders of the urogenital or endocrine systems, or to psychological disturbance. It was previously thought that the majority of men with erectile impotency had a psychological etiology for the dysfunction, but it is now believed that most impotent men have a component of underlying organic disease.

25 Impotence is the failure to achieve erection, ejaculation, or both.

30 A decrease in sexual desire, or libido, may be due to androgen deficiency (arising from either pituitary or testicular disease), psychological disturbance, or to some types of prescribed or habitually abused drugs. The possibility of androgen deficiency can be tested by measurement of plasma testosterone and gonadotropin. The minimal level of testosterone required for normal erectile function remains unknown. Hypogonadism may also result in the absence of emission, secondary to decreased secretion of ejaculate by the seminal vesicles and prostate.

35

501757-011200

The organic causes of erectile impotence can be grouped into endocrine, drug, local, neurologic, and vascular causes. With the exception of severe depression, men with psychogenic impotence usually have normal nocturnal and early morning erections. From early childhood through the eighth decade, erections occur during normal sleep. This phenomenon, termed nocturnal penile tumescence (NPT), occurs during rapid eye movement sleep, and the total time of NPT averages 100 min per night. Consequently, if the impotent man gives a history of rigid erections under any circumstances (often when awakening in the morning), the efferent neurologic and circulatory systems that mediate erection are intact.

If the history of nocturnal erections is questionable, measurements of NPT can be made formally with the use of a strain gauge in a sleep laboratory, or informally attached to a recorder, by snap gauge or home monitor. Although false-negative and false-positive results are possible, this procedure helps to differentiate psychogenic and organic impotence. Patients with vasculogenic impotence may have some degree of penile tumescence without the development of adequate rigidity, which may result in a false-positive NPT test. An alternative to NPT testing is the visual sexual stimulation test, which utilizes videotaped erotic material in a laboratory setting to monitor erection by strain gauge.

For the treatment of male subject sexual dysfunction, the compositions of the present invention can be administered either singly or in combination with cGMP elevating agents. Agents which elevate cGMP levels are well known and can work through any of several mechanisms. Agents which selectively inhibit an enzyme predominantly involved in cGMP breakdown, for example a cGMP-dependant phosphodiesterase constitute one example.

In particular, cyclic guanosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase (cGMP PDE) inhibitors are widely known as cardiovascular agents for the treatment of conditions such as angina, hypertension, and congestive heart failure. More recently cGMP PDE inhibitors capable of inhibiting type V phosphodiesterase (cGMP PDE_v) have been found to be effective for the treatment of impotence, importantly by oral administration. See, for example, PCT/EP94/01580, published as WO 94/28902 which designates, *inter alia*, the United States, and which is herein incorporated by reference.

501757 1:04:200

The compositions and methods of the present invention act to cure, ameliorate, or prevent pathological conditions that are responsive to the elevation of testosterone levels within the body. Elevation of testosterone in the body can typically be measured in the blood, serum, plasma or at the site of action. Not being bound by any single theory, it is believed that administration of the compositions of the invention results in an elevation of testosterone levels within the body to cure, ameliorate or prevent conditions responsive to such elevations of testosterone levels.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to pharmaceutical compositions useful in the treatment of conditions that are responsive to the elevation of testosterone levels in the body. The compositions are comprised of an estrogen agonist / antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent. These compositions are effective in treating male subject sexual dysfunction and timidity in female subjects including post-menopausal women and are effective in increasing libido in female subjects including post-menopausal women. In the case of male subject sexual dysfunction, the compositions may also include a compound which is an elevator of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP). Additionally, the compositions are effective in other conditions whose etiology is a result of testosterone deficiency or which can be ameliorated by increasing testosterone levels within the body.

A second aspect of the invention relates to methods of treating conditions that are responsive to treatment which elevates testosterone levels within the body. These methods include treatment of male subject sexual dysfunction and timidity in female subjects including post-menopausal women and treatment which increases libido in female subjects including post-menopausal women. In the case of the treatment of male subject sexual dysfunction, the method may include the co-administration of an elevator of cGMP.

A third aspect of the invention is that the compositions and methods of treatment for conditions responsive to testosterone elevation substantially reduces the concomitant liability of adverse effects associated with testosterone administration.

As a fourth aspect, the present invention provides kits for use by a consumer afflicted with or susceptible to physical conditions that are responsive to the elevation of testosterone levels in the body. The kit comprises a) a pharmaceutical composition comprising an estrogen agonist / antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; and b) instructions describing a method of using the pharmaceutical composition for treating physical conditions that are responsive to the elevation of testosterone levels in the body. The instructions may also indicate that the kit is for the treatment of testosterone-responsive conditions while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with testosterone administration. The conditions responsive to testosterone elevation include male subject sexual dysfunction and timidity in female subjects including post-menopausal women and the increase of libido in female subjects including post-menopausal women. This invention also provides a kit comprising a therapeutically effective amount of an estrogen agonist / antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form and, optionally, a) a therapeutically effective amount of a cGMP elevator and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form.

As a fifth aspect, the present invention provides for the use of estrogen agonists / antagonists for the manufacture of a medicament for the treatment of conditions that are responsive to treatment that elevates testosterone levels within the body. These conditions include male subject sexual dysfunction and timidity in female subjects including post-menopausal women and the increase libido in female subjects including post-menopausal women and which may be treated by the medicament without the concomitant liability of adverse effects associated with testosterone administration.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to compositions and methods for the treatment of conditions responsive to testosterone elevation. Unless otherwise specified, the following terms have the meanings as defined below:

"Treatment" as used herein includes preventative (e.g., prophylactic), curative or palliative treatment and "treating" as used herein also includes preventative, curative and palliative treatment.

5 A "subject" is an animal including the human species that is treatable with the compositions, methods and kits of the present invention. The term "subject" or "subjects" is intended to refer to both the male and female gender unless one gender is specifically indicated.

10 "Co-administration" of a combination of a estrogen agonist / antagonist and/or a cGMP elevator means that these components can be administered together as a composition or as part of the same, unitary dosage form. "Co-administration" also includes administering a estrogen agonist / antagonist and/or a cGMP elevator separately but as part of the same therapeutic treatment program or
15 regimen. The components need not necessarily be administered at essentially the same time, although they can if so desired. Thus "co-administration" includes, for example, administering a estrogen agonist / antagonist and/or a cGMP elevator as separate dosages or dosage forms, but at the same time. "Co-administration" also includes separate administration at different times and in any order. For example,
20 where appropriate a patient may take one or more component(s) of the treatment in the morning and the one or more of the other component(s) at night.

"Conditions responsive to elevation of testosterone levels" include those conditions caused by testosterone deficiency. In childhood, androgen deficiency
25 has few consequences, but if it occurs at the expected time of puberty, secondary sexual development is impaired. Patients with hypogonadism have poor muscle development, a high-pitched voice, inadequate phallic and testicular growth, small scrotum, sparse pubic and axillary hair, and absent body hair. They may develop gynecomastia and attain eunuchoidal body proportions because of delayed fusion
30 of the epiphyses and continued long bone growth. In adulthood, androgen deficiency has varied manifestations depending on the degree and length of deficiency. Decreased libido, potency, and overall strength are common. Testicular atrophy, fine wrinkling of the skin around the eyes and lips, and sparse body hair may occur with long-standing hypogonadism. Osteopenia and
35 gynecomastia may also develop. Additional indications responsive to testosterone treatment include decreased libido in female subjects including post-menopausal

50175701.011200

women, timidity in female subjects including post-menopausal women, stimulation of erythropoiesis and treatment of anemia, treatment of hereditary angioneurotic edema, short stature, carcinoma of the breast, stimulation of muscle growth and increase in nitrogen balance.

5

"Timidity" is further defined as inappropriate fearfulness of difficult circumstances or social settings or inappropriate shyness attributable to the post-menopausal condition. Timidity and other social tendencies can be assessed using health-related quality of life (HRQL) measurement questionnaires implemented in a double-blind placebo-controlled clinical study of suitable size. One HRQL instrument is the MOS 36-Item Short Form Health Survey (MOS SF-36) which was developed by A. L. Stewart, R. Hays and J. E. Ware (Ware, J. E. and Sherbourne C.D., Med Care; 30:473, 1992, Stewart A.L., et al., JAMA; 262:907, 1989, Tarlov A.R., et al., JAMA; 262:925, 1989, McHorney C.A., et al., Med Care; 32:40, 1994). The MOS SF-36 collects information from the patient on the areas of physical functioning; role limitations due to physical health problems; bodily pain; social functioning; general mental health; role limitations due to emotional problems, vitality, energy or fatigue and general health perceptions. Another HRQL measurement instrument is the Nottingham Health Profile (Hunt S. M., et al., Soc Sci Med; 15 A221, 1981, Hunt S.M., et al., J Royal Coll Gen Pract; 35:185, 1985) – a two section, 46 item scale that measures physical, social, and emotional health problems and their impact on functioning.

"Male subject sexual dysfunction" includes decreased libido (hypoactive sexual desire disorder) in which sexual fantasies and desire for sexual activity are persistently or recurrently diminished or absent, causing marked distress or interpersonal difficulties. Also included are male subject orgasmic disorder characterized by a persistent or recurrent delay in or absence of orgasm after normal sexual arousal, and decreased potency (erectile dysfunction).

30

"Decreased libido in female subjects including post-menopausal women" is a hypoactive sexual desire disorder, as defined in male subject sexual disorder, in which sexual fantasies and desire for sexual activity are persistently or recurrently diminished or absent in a post-menopausal woman.

35

EC17571-011200

"Adverse effects associated with testosterone" include polycythemia (and increased risk of stroke), gynecomastia, prostatic enlargement, sodium and water retention, impairment of hepatic function, hypercholesterolemia and suppression of high-density lipoprotein concentrations.

5

The term "female subjects including post-menopausal women" is defined to include female animals including humans and, among humans, not only women of advanced age who have passed through menopause, but also women who have undergone hysterectomy or for some other reason have suppressed

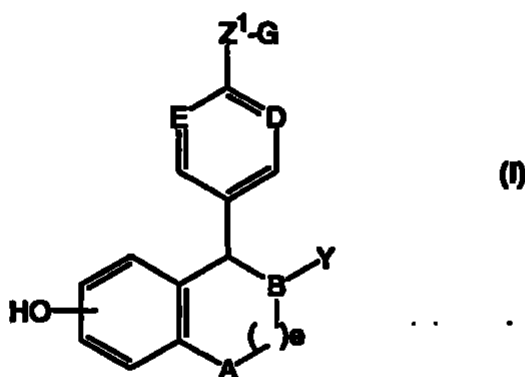
10 estrogen production, such as those who have undergone long-term administration of corticosteroids, suffer from Cushing's syndrome or have gonadal dysgenesis.

An "estrogen agonist / antagonist" is a compound that affects some of the same receptors that estrogen does, but not all, and in some instances, it

15 antagonises or blocks estrogen. It is also known as a "selective estrogen receptor modulator" (SERM). Estrogen agonists / antagonists may also be referred to as antiestrogens although they have some estrogenic activity at some estrogen receptors. Estrogen agonists / antagonists are therefore not what are commonly referred to as "pure antiestrogens". Antiestrogens that can also act as

20 agonists are referred to as Type I antiestrogens. Type I antiestrogens activate the estrogen receptor to bind tightly in the nucleus for a prolonged time but with impaired receptor replenishment (Clark et al., Steroids 22:707, 1973, Capony et al., Mol Cell Endocrinol, 3:233, 1975).

25 Preferred estrogen agonists / antagonists of the present invention include the compounds described in US 5,552,412. Those compounds are described by formula (I) given below:



wherein:

A is selected from CH_2 and NR ;

B, D and E are independently selected from CH and N ;

Y is

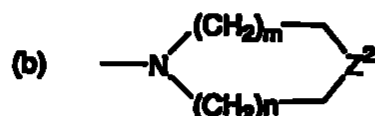
- 5 (a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;
- (b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;
- (c) C_3 - C_6 cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents
- 10 independently selected from R^4 ;
- (d) C_3 - C_6 cycloalkenyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4 ;
- (e) a five membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2$ - and $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}$, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;
- 15 (f) a six membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2$ - and $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}$ optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ; or
- (g) a bicyclic ring system consisting of a five or six membered
- 20 heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2$ - and $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}$, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;

Z^1 is

- 25 (a) $-(\text{CH}_2)_p \text{W}(\text{CH}_2)_q$;
- (b) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p \text{CR}^5\text{R}^6$;
- (c) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p \text{W}(\text{CH}_2)_q$;
- (d) $-\text{OCHR}^2\text{CHR}^3$ -; or
- (e) $-\text{SCHR}^2\text{CHR}^3$;

G is

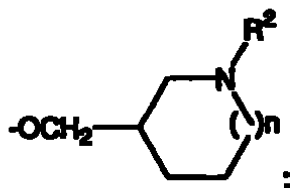
- 30 (a) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;



- 35 wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z^2 is $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, or $-\text{CH}_2$;
- optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and, optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and,

optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected from R^4 ; or

- (c) a bicyclic amine containing five to twelve carbon atoms, either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ; or



Z^1 and G in combination may be
W is

(a) $-CH_2-$;

(b) $-CH=CH-$;

(c) $-O-$;

(d) $-NR^2-$;

(e) $-S(O)_n-$;

(f) ;

(g) $-CR^2(OH)-$;

(h) $-CONR^2-$;

(i) $-NR^2CO-$;

(j) ; or

(k) $-C\equiv C-$;

R is hydrogen or C_1-C_8 alkyl;

R^2 and R^3 are independently

(a) hydrogen; or

(b) C_1-C_8 alkyl;

R^4 is

(a) hydrogen;

(b) halogen;

(c) C_1-C_8 alkyl;

(d) C_1-C_8 alkoxy;

(e) C_1-C_8 acyloxy;

(f) C_1-C_8 alkylthio;

(g) C_1-C_8 alkylsulfinyl;

133

- (h) C₁-C₄ alkylsulfonyl;
 (i) hydroxy (C₁-C₄)alkyl;
 (j) aryl (C₁-C₄)alkyl;
 (k) -CO₂H;
 5 (l) -CN;
 (m) -CONHOR;
 (n) -SO₂NHR;
 (o) -NH₂;
 (p) C₁-C₄ alkylamino;
 10 (q) C₁-C₄ dialkylamino;
 (r) -NHSO₂R;
 (s) -NO₂;
 (t) -aryl; or
 (u) -OH;
 15 R⁶ and R⁶ are independently C₁-C₆ alkyl or together form a C₃-C₁₀ carbocyclic ring;
 R⁷ and R⁸ are independently
 (a) phenyl;
 (b) a C₃-C₁₀ carbocyclic ring, saturated or unsaturated;
 20 (c) a C₃-C₁₀ heterocyclic ring containing up to two heteroatoms, selected from -O-, -N- and -S-;
 (d) H;
 (e) C₁-C₆ alkyl; or
 (f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R⁶ or R⁶;
 25 R⁷ and R⁸ in either linear or ring form may optionally be substituted with up to three substituents independently selected from C₁-C₆ alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy and carboxy;
 a ring formed by R⁷ and R⁸ may be optionally fused to a phenyl ring;
 e is 0, 1 or 2;
 30 m is 1, 2 or 3;
 n is 0, 1 or 2;
 p is 0, 1, 2 or 3;
 q is 0, 1, 2 or 3;
 and optical and geometric isomers thereof; and non-toxic
 35 pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts and prodrugs thereof.

COCTTO-011200

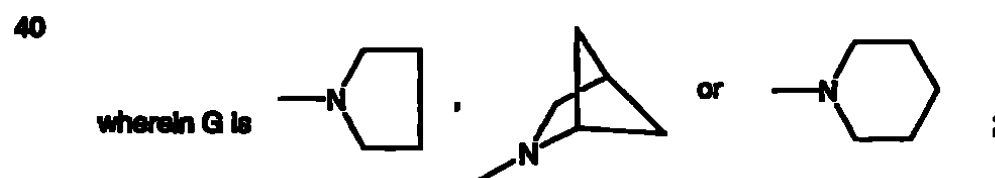
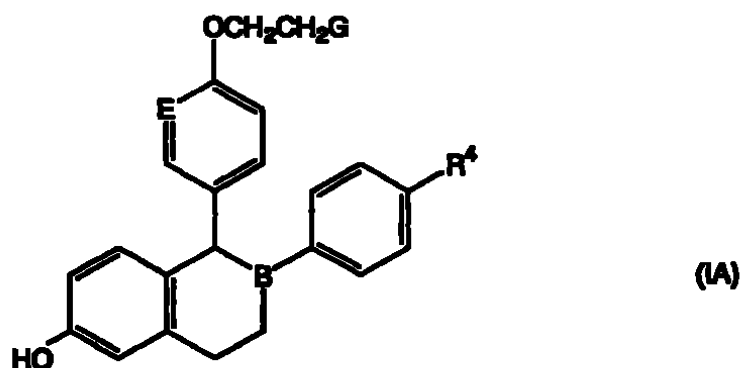
By halo is meant chloro, bromo, iodo, or fluoro or by halogen is meant chlorine, bromine, iodine or fluorine.

5 By alkyl is meant straight chain or branched chain saturated hydrocarbon. Exemplary of such alkyl groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tertiary butyl, pentyl, isopentyl, hexyl and isohexyl.

10 By alkoxy is meant straight chain or branched chain saturated alkyl bonded through an oxy. Exemplary of such alkoxy groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertiary butoxy, pentoxy, isopentoxy, hexoxy and isohexoxy.

15 The parenthetical negative or positive sign used herein in the nomenclature denotes the direction plane polarized light is rotated by the particular stereoisomer.

20 Additional preferred compounds of the invention are of the formula (IA):



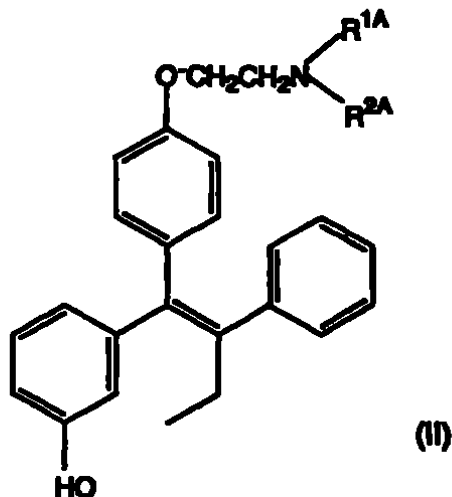
45 R^4 is H, OH, F, or Cl; and B and E are independently selected from CH and N.

Especially preferred compounds of the invention for the compositions and methods are:

- 5 **cis-6-(4-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;**
- (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;**
- cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;**
- 10 **cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene;**
- 1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4'-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;**
- 15 **cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol; and**
- 1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and pharmaceutically acceptable salts thereof. An especially preferred salt of (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol is the tartrate salt.**

20

Other preferred estrogen agonists / antagonists are described in US 5,047,431. The structure of these compounds is given by formula (II) below:



(II)

25

wherein

R^{1A} and R^{2A} may be the same or different provided that, when R^{1A} and R^{2A} are the same, each is a methyl or ethyl group, and, when R^{1A} and R^{2A} are different, one of them is a methyl or ethyl group and the other is hydrogen or a benzyl group; and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

Additional preferred estrogen agonists / antagonists are tamoxifen: (ethanamine, 2-[4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-2-, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate(1:1)) and other compounds as disclosed in U.S. Patent 4,536,516; 4-hydroxy tamoxifen (i.e., tamoxifen wherein the 2-phenyl moiety has a hydroxy group at the 4 position) and other compounds as disclosed in U.S. Patent 4,623,660; raloxifene: (methanone, [6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thien-3-yl][4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-, hydrochloride) and other compounds as disclosed in U.S. Patents 4,418,068, 5,383,783, 5,457,117, 5,478,847 and 5,841,790; toremifene: (ethanamine, 2-[4-(4-chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate (1:1) and other compounds as disclosed in U.S. Patents 4,696,949 and 4,998,225; centchroman: 1-[2-[4-(methoxy-2,2, dimethyl-3-phenyl-chroman-4-yl)-phenoxy]-ethyl]-pyrrolidine and other compounds as disclosed in U.S. Patent 3,822,287; idoxifene: pyrrolidine, 1-[4-[1-(4-iodophenyl)-2-phenyl-1-butenyl]phenoxy]ethyl and other compounds as disclosed in U.S. Patent 4,839,155; 6-(4-hydroxy-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol and other compounds as disclosed in U.S. Patent 5,484,795; and (4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-phenyl)-(6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzo[b]thiophen-3-yl)-methanone and other compounds as disclosed in published international application WO 95/10513.

The subject invention also includes isotopically-labeled estrogen agonists / antagonists, which are structurally identical to those disclosed above, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulfur, fluorine and chlorine, such as ^3H , ^2H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F and ^{37}Cl , respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which

contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out known or referenced procedures and by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Pharmaceutical chemists will easily recognize that physiologically active compounds which have accessible hydroxy groups are frequently administered in the form of pharmaceutically acceptable esters. The literature concerning such compounds, such as estradiol, provides a great number of instances of such esters. The compounds of this invention are no exception in this respect, and can be effectively administered as an ester, formed on the hydroxy groups, just as one skilled in pharmaceutical chemistry would expect. While the mechanism has not yet been investigated, it is believed that esters are metabolically cleaved in the body, and that the actual drug, which such form is administered, is the hydroxy compound itself. It is possible, as has long been known in pharmaceutical chemistry, to adjust the rate or duration of action of the compound by appropriate choices of ester groups.

Certain ester groups are preferred as constituents of the compounds of this invention. The estrogen agonists / antagonists may contain ester groups at various positions as defined herein above, where these groups are represented as $-\text{COOR}^9$, R^9 is C_1 - C_{14} alkyl, C_1 - C_3 chloroalkyl, C_1 - C_3 fluoroalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, phenyl, or phenyl mono- or disubstituted with C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, hydroxy, nitro, chloro, fluoro or tri(chloro or fluoro)methyl.

As used herein, the term "effective amount" means an amount of compound of the compositions, kits and methods of the present invention that is capable of inhibiting the symptoms of the described pathological conditions. The specific dose

50175701-011200

of a compound administered according to this invention will, of course, be determined by the particular circumstances surrounding the case including, for example, the compound administered, the route of administration, the state of being of the patient, and the severity of the pathological condition being treated.

5

The pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of this invention may be formed of the compound itself, or of any of its esters, and include the pharmaceutically acceptable salts which are often used in pharmaceutical chemistry. For example, salts may be formed with inorganic or
10 organic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfonic acids including such agents as naphthalenesulfonic, methanesulfonic and toluenesulfonic acids, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, tartaric acid, pyrosulfuric acid, metaphosphoric acid, succinic acid, formic acid, phthalic acid, lactic acid and the like, most preferable with hydrochloric acid, citric acid, benzoic
15 acid, maleic acid, acetic acid and propionic acid. A preferred salt of (-)-*cis*-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol is the D-(-)-tartrate salt.

The compounds of this invention, as discussed above, are very often
20 administered in the form of acid addition salts. The salts are conveniently formed, as is usual in organic chemistry, by reacting the compound of this invention with a suitable acid, such as have been described above. The salts are quickly formed in high yields at moderate temperatures, and often are prepared by merely isolating the compound from a suitable acidic wash as the final step of the synthesis. The
25 salt-forming acid is dissolved in an appropriate organic solvent, or aqueous organic solvent, such as an alcohol, ketone or ester. On the other hand, if the compound of this invention is desired in the free base form, it is isolated from a basic final wash step, according to the usual practice. A preferred technique for preparing hydrochlorides is to dissolve the free base in a suitable solvent and dry
30 the solution thoroughly, as over molecular sieves, before bubbling hydrogen chloride gas through it.

The dose of a compound of this invention to be administered to a human is rather widely variable and subject to the judgment of the attending physician. It
35 should be noted that it may be necessary to adjust the dose of a compound when it is administered in the form of a salt, such as a tartrate, the salt forming moiety

501757-011200

of which has an appreciable molecular weight. The general range of effective administration rates of the compounds is from about 0.001 mg/day to about 250 mg/day. A preferred rate range is from about 0.010 mg/day to 200 mg/day. Of course, it is often practical to administer the daily dose of compound in portions, at various hours of the day. However, in any given case, the amount of compound administered will depend on such factors as the solubility of the active component, the formulation used and the route of administration.

The route of administration of the compounds of this invention is not critical. It is usually preferred to administer a compound orally for reasons of convenience. However, the compounds may equally effectively be administered percutaneously, or as suppositories for absorption by the rectum or vagina, if desired in a given instance. All of the usual types of compositions may be used, including tablets, chewable tablets, capsules, solutions, parenteral solutions, troches, suppositories and suspensions. Compositions are formulated to contain a daily dose, or a convenient fraction of daily dose, in a dosage unit, which may be a single tablet or capsule or convenient volume of a liquid.

In general, all of the compositions are prepared according to methods usual in pharmaceutical chemistry and by those procedure outlined in the U.S. Patents referenced above.

Capsules are prepared by mixing the compound with a suitable diluent and filling the proper amount of the mixture in capsules. The usual diluents include inert powdered substances such as starch of many different kinds, powdered cellulose, especially crystalline and microcrystalline cellulose, sugars such as fructose, mannitol and sucrose, grain flours and similar edible powders.

Tablets are prepared by direct compression, by wet granulation, or by dry granulation. Their formulations usually incorporate diluents, binders, lubricants and disintegrators as well as the compound. Typical diluents include, for example, various types of starch, lactose, mannitol, kaolin, calcium phosphate or sulfate, inorganic salts such as sodium chloride and powdered sugar. Powdered cellulose derivatives are also useful. Typical tablet binders are substances such as starch, gelatin and sugars such as lactose, fructose, glucose and the like. Natural and synthetic gums are also convenient, including acacia, alginates,

140

methylcellulose, polyvinylpyrrolidone and the like. Polyethylene glycol, ethylcellulose and waxes can also serve as binders.

5 A lubricant is necessary in a tablet formulation to prevent the tablet and punches from sticking in the die. The lubricant is chosen from such slippery solids as talc, magnesium and calcium stearate, stearic acid and hydrogenated vegetable oils.

10 Tablet disintegrators are substances which swell when wetted to break up the tablet and release the compound. They include starches, clays, celluloses, algin and gums, more particularly, corn and potato starches, methylcellulose, agar, bentonite, wood cellulose, powdered natural sponge, cation-exchange resins, alginic acid, guar gum, citrus pulp and carboxymethylcellulose, for example, may be used as well as sodium lauryl sulfate.

15 Tablets are often coated with sugar as a flavor and sealant, or with film-forming protecting agents to modify the dissolution properties of the tablet. The compounds may also be formulated as chewable tablets, by using large amounts of pleasant-tasting substances such as mannitol in the formulation, as is now well-established in the art.

20 When it is desired to administer a compound as a suppository, the typical bases may be used. Cocoa butter is a traditional suppository base, which may be modified by addition of waxes to raise its melting point slightly. Water-miscible suppository bases comprising, particularly, polyethylene glycols of various molecular weights are in wide use.

30 The effect of the compounds may be delayed or prolonged by proper formulation. For example, a slowly soluble pellet of the compound may be prepared and incorporated in a tablet or capsule. The technique may be improved by making pellets of several different dissolution rates and filling capsules with a mixture of the pellets. Tablets or capsules may be coated with a film which resists dissolution for a predictable period of time. Even the parenteral preparations may be made long-acting, by dissolving or suspending the compound in oily or emulsified vehicles which allow it to disperse only slowly in the serum.

50175701-011200

14/

The term "prodrug" means compounds that are transformed in vivo to yield a compound of the present invention. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A good discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the *A.C.S. Symposium Series*, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, if a compound of the present invention contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 8 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxy-carbonyloxymethyl having from 3 to 8 carbon atoms, 1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxy-carbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxy-carbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₈)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂-C₈)alkyl.

Similarly, if a compound of the present invention comprises an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C₁-C₈)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₈)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₈)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₈)alkoxy-carbonyloxymethyl, N-(C₁-C₈)alkoxy-carbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁-C₈)alkanoyl, α-amino(C₁-C₈)alkanoyl, arylactyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₈)alkyl)₂ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate).

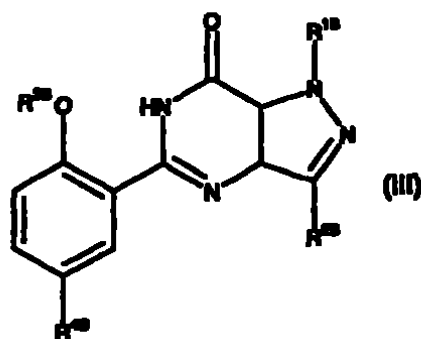
30175704-011200

If a compound of the present invention comprises an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as R^X -carbonyl, R^X O-carbonyl, $NR^X R^X$ -carbonyl where R^X and R^X are each independently $((C_1-C_{10})$ alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, benzyl, or R^X -carbonyl is a natural α -aminoacyl or natural α -aminoacyl-natural α -aminoacyl, $-C(OH)C(O)OY^X$ wherein Y^X is H, (C_1-C_6) alkyl or benzyl), $-C(OY^{X2}) Y^{X1}$ wherein Y^{X2} is (C_1-C_4) alkyl and Y^{X1} is $((C_1-C_6)$ alkyl, carboxy (C_1-C_6) alkyl, amino (C_1-C_4) alkyl or mono-N- or di-N,N- (C_1-C_6) alkylaminoalkyl, $-C(Y^{X2}) Y^{X3}$ wherein Y^{X2} is H or methyl and Y^{X3} is mono-N- or di-N,N- (C_1-C_6) alkylamino, morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl.

For the treatment of male subject sexual dysfunction, cGMP elevator agents may be coadministered with the estrogen agonist / antagonists of the present invention either separately or in a single composition.

Preferred as the cGMP elevator are cGMP PDE inhibitors. cGMP PDE inhibitors which are selective for cGMP PDEs rather than cyclic adenosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterases (cAMP PDEs) and/or which are selective inhibitors of the cGMP PDE_v isoenzyme are particularly preferred. Such particularly preferred cGMP PDE inhibitors are disclosed in US patents 5,250,534; 5,348,801; 5,272,147, and in the international patent application published as WO 94/28902 designating, *inter alia*, the U.S., each of which is incorporated herein by reference.

Preferred cGMP PDE_v inhibitors include compounds of formula (II):



wherein:

R^{18} is H; C_1-C_3 alkyl; C_1-C_3 perfluoroalkyl; or C_3-C_6 cycloalkyl; --

R^{2b} is H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted with C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 perfluoroalkyl; or C_3-C_8 cycloalkyl;

R^{2b} is C_1-C_8 alkyl optionally substituted with C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 perfluoroalkyl; C_3-C_8 cycloalkyl; C_3-C_8 alkynyl; or C_3-C_8 alkynyl;

- 5 R^{2b} is C_1-C_4 alkyl optionally substituted with OH, $NR^{2b}R^{2b}$, CN, $CONR^{2b}R^{2b}$ or CO_2R^{2b} ; C_2-C_4 alkynyl optionally substituted with CN, $CONR^{2b}R^{2b}$ or CO_2R^{2b} ; C_2-C_4 alkanoyl optionally substituted with $NR^{2b}R^{2b}$; (hydroxy) C_2-C_4 alkyl optionally substituted with $NR^{2b}R^{2b}$; (C_2-C_3 alkoxy) C_1-C_2 alkyl optionally substituted with OH or $NR^{2b}R^{2b}$; $CONR^{2b}R^{2b}$ CO_2R^{2b} ; halo; $NR^{2b}R^{2b}$; $NHSO_2NR^{2b}R^{2b}$; $NHSO_2R^{2b}$;
- 10 $SO_2NR^{2b}R^{2b}$ or phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl or triazolyl any of which is optionally substituted with methyl;

- R^{2b} and R^{2b} are each independently H or C_1-C_4 alkyl, or together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, 4- $N(R^{11b})$ -piperazinyl or imidazolyl group wherein said group is
- 15 optionally substituted with methyl or OH;

R^{7b} is H or C_1-C_4 alkyl;

R^{2b} is C_1-C_3 alkyl optionally substituted with $NR^{2b}R^{2b}$;

- R^{2b} and R^{10b} together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino or 4- $N(R^{12b})$ -piperazinyl group wherein said group is optionally substituted with C_1-C_4 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, $NR^{12b}R^{14b}$ or
- 20 $CONR^{12b}R^{14b}$;

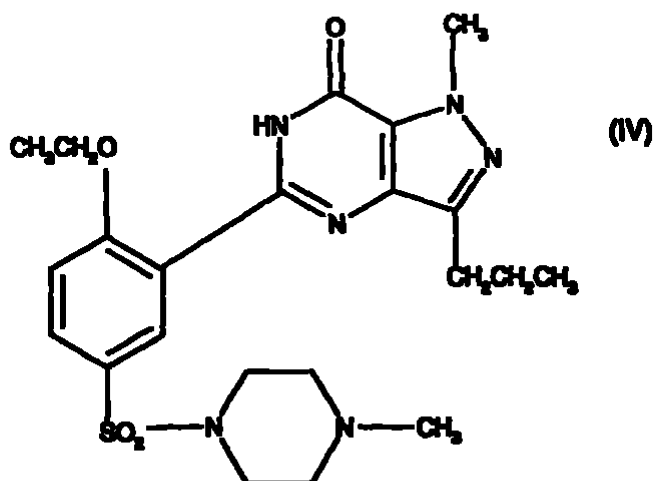
R^{11b} is H; C_1-C_3 alkyl optionally substituted with phenyl; (hydroxy) C_2-C_3 alkyl; or C_1-C_4 alkanoyl;

- R^{12b} is H; C_1-C_3 alkyl; (C_1-C_3 alkoxy) C_2-C_3 alkyl; (hydroxy) C_2-C_3 alkyl;
- 25 ($R^{12b}R^{14b}N$) C_2-C_3 alkyl; ($R^{12b}R^{14b}NOC$) C_1-C_3 alkyl; $CONR^{12b}R^{14b}$; $CSNR^{12b}R^{14b}$; or $C(NH)NR^{12b}R^{14b}$; and

R^{13b} and R^{14b} are each independently H; C_1-C_4 alkyl; (C_1-C_3 alkoxy) C_2-C_4 alkyl; or (hydroxy) C_2-C_4 alkyl;

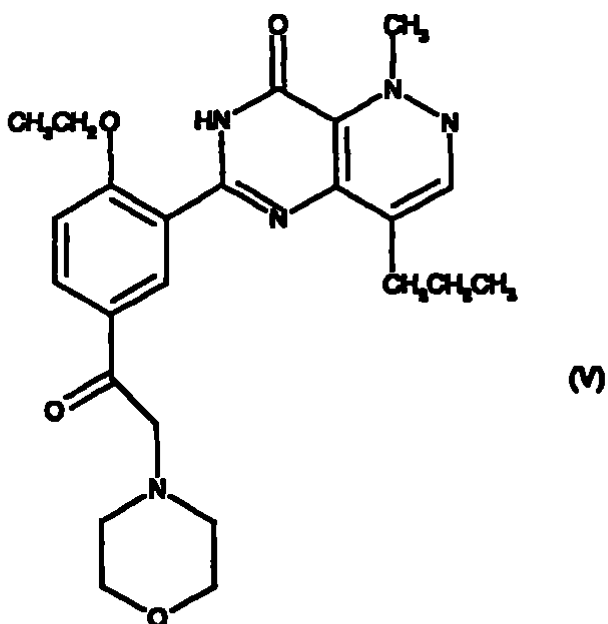
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 or a pharmaceutically acceptable composition containing either entity.

Preferred cGMP PDE γ inhibitors include sildenafil which has the structure of formula (IV):



20

25 and pharmaceutically acceptable salts thereof, the compound having the structure of formula (V):



30

40

50

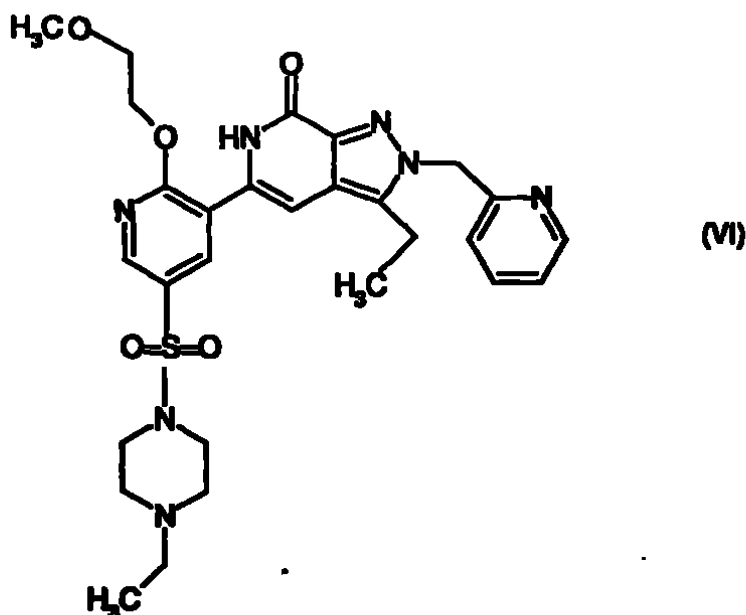
55

and pharmaceutically acceptable salts thereof, and the compound, 3-ethyl-5-(5-
 60 [(4-ethylpiperazino) sulphonyl]-2-(2-methoxyethoxy)pyrid-3-yl)-2-(2-pyridylmethyl)-
 6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one of formula (VI) below:

60

10

20



The compound of formula (V) is disclosed, for example, in US Patents 5,272,147 and 5,428,107.

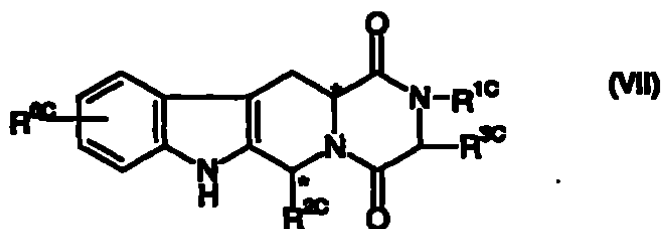
30

A preferred pharmaceutically acceptable salt of sildenafil for use in this invention is the citrate salt, disclosed in co-pending U. S. Application No. 08/944,546 filed October 7, 1997.

35

Also preferred as cGMP PDE_v inhibitors are compounds disclosed in PCT/EP96/00183, published as WO 96/19878 and which designates, *inter alia*, the United States, herein incorporated by reference, said compounds having the formula (VII):

40



50

and salts and solvates thereof, in which:

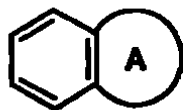
R^{2c} represents hydrogen, halogen or C₁-C₃alkyl;

R^{1c} represents hydrogen, C₁-C₃alkyl, C₂-C₃alkenyl, C₂-C₃alkynyl, haloC₁-C₃alkyl,

55 C₂-C₃cycloalkyl, C₂-C₃cycloalkyl/C₁-C₃alkyl, arylC₁-C₃alkyl or heteroarylC₁-C₃alkyl;

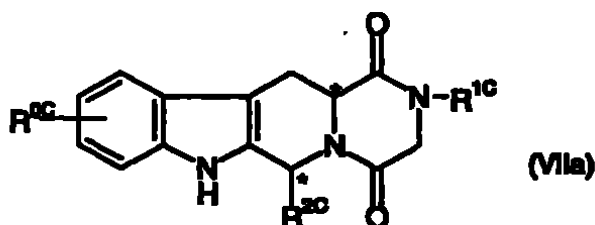
146

R^{2C} represents an optionally substituted monocyclic aromatic ring selected from benzene, thiophene, furan and pyridine or an optionally



substituted bicyclic ring attached to the rest of the molecule via one of the benzene ring carbon atoms and wherein the fused ring A is a 5- or 6-membered ring which may be saturated or partially or fully unsaturated and comprises carbon atoms and optionally one or two heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen; and R^{2C} represents hydrogen or C_1-C_3 alkyl, or R^{1C} and R^{2C} together represent a 3- or 4-membered alkyl or alkanyl ring.

10 A preferred subset of compounds having formula VIIa (also disclosed in WO 85/19978) includes compounds of the formula:



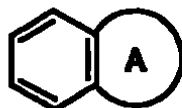
and salts and solvates thereof, in which:

R^{2C} represents hydrogen, halogen or C_1-C_3 alkyl;

R^{1C} represents hydrogen, C_1-C_3 alkyl, halo C_1-C_3 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl,

C_2-C_6 cycloalkyl- C_1-C_3 alkyl, aryl C_1-C_3 alkyl or heteroaryl C_1-C_3 alkyl; and

R^{2C} represents an optionally substituted monocyclic aromatic ring selected from benzene, thiophene, furan and pyridine or an optionally



substituted bicyclic ring attached to the rest of the molecule via one of the benzene ring carbon atoms and wherein the fused ring A is a 5- or 6-membered ring which may be saturated or partially or fully unsaturated and comprises carbon atoms and optionally one or two heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen.

47

Oral daily dosages of the above cGMP elevators can range from about 1 mg to about 200 mg with a preferred range of from about 20 mg to about 100 mg.

Dosage is *ad libitum* from about 15 minutes to about 4 hours prior to sexual activity. Dosages and timing of dosing can be adjusted for topical dosage forms such as creams or aerosols. cGMP elevators of the present invention include produgs, stereoisomers, hydrates, tautomers and salts of the described compounds. The cGMP elevators of the present invention may be formulated and administered as described for the estrogen agonists / antagonists above.

The cGMP PDE inhibitors useful in this invention as cGMP elevators may be chosen from among any of those already known to the art or subsequently discovered and/or hereafter developed. Suitable cGMP PDE inhibitors include those disclosed in any of the following US patents:

- a 5-substituted pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one as disclosed in US 4,888,908;
- a griseolic acid derivative as disclosed in any of US 4,834,708, 4,783,532, 5,498,819, 5,532,388, 5,558,975, and 5,616,800;
- a 2-phenylpurinone derivative as disclosed in US 4,885,301;
- a phenylpyridone derivative as disclosed in US 5,254,571;
- a fused pyrimidine derivative as disclosed in US 5,047,404;
- a condensed pyrimidine derivative as disclosed in US 5,075,310;
- a pyrimidopyrimidine derivative as disclosed in US 5,182,316;
- a purine compound as disclosed in US 5,073,559;
- a quinazoline derivative as disclosed in US 5,147,875;
- a phenylpyrimidone derivative as disclosed in US 5,118,688;
- an imidazoquinoxalinone derivative or its aza analog as disclosed in US 5,055,485 and 5,188,344;
- a phenylpyrimidone derivative as disclosed in US 5,280,933;
- a 4-aminoquinazoline derivative as disclosed in US 5,438,233 or 5,439,895;
- a 4,5-dihydro-4-oxo-pyrrolo[1,2-a]quinoxaline derivative as disclosed in US 5,405,847;
- a polycyclic guanine derivative as disclosed in US 5,383,755;
- a nitrogenous heterocyclic compound as disclosed in US 5,576,322;
- a quinazoline derivative as disclosed in US 4,060,615;

60175704-011200

148

a 6-heterocyclyl pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one as disclosed in US 5,294,812; and

a 4-aminoquinazoline derivative as disclosed in US 5,438,233;

Other disclosures of cGMP PDE inhibitors include the following, all of which are herein incorporated by reference:

European patent Application (EPA) publication no. 0428268;

European patent 0442204;

International patent application publication no. WO 94/19351;

Japanese patent application 5-222000;

European Journal of Pharmacology, 251, (1994), 1;

International patent application publication no. WO 94/22855;

a pyrazolopyrimidine derivative as disclosed in European patent application 0638826;

a 4-aminopyrimidine derivative as disclosed in European patent application 0640599;

an imidazoquinazoline derivative as disclosed in International patent application WO95/08848;

an anthranilic acid derivative as disclosed in International patent application WO95/18087;

a tetracyclic derivative as disclosed in International patent application WO95/19978;

an imidazoquinazoline derivative as disclosed in European patent application 0688280; and

a quinazoline compound as disclosed in European patent application 0688324.

The cGMP PDE inhibition of a compound can be determined by standard assays known to the art, for example as disclosed in US 5,250,534. Compounds which are selective inhibitors of cGMP PDE relative to cAMP PDE are preferred, and determination of such compounds is also taught in US 5,250,534. Particularly preferred are compounds which selectively inhibit the PDE_v isoenzyme, as disclosed in the aforementioned PCT/EP94/01580, published as WO 94/28802.

Advantageously, the present invention also provides a kit for use by a consumer afflicted with or susceptible to conditions responsive to testosterone

50173701-01100

elevation such as male subject sexual dysfunction, decreased libido in female subjects including post-menopausal women or timidity in female subjects including post-menopausal women. The kits comprise a) a pharmaceutical composition comprising an estrogen agonist / antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; and b) instructions describing a method of using the pharmaceutical composition for treating conditions that are responsive to the elevation of testosterone levels in the body. The instructions may also indicate that the kit is for the treatment of testosterone-responsive conditions while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with testosterone administration. The conditions responsive to testosterone elevation include male subject sexual dysfunction and timidity in female subjects including post-menopausal women and the increase of libido in female subjects including post-menopausal women. This invention also provides a kit for the treatment of male subject sexual dysfunction comprising a therapeutically effective amount of an estrogen agonist / antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form and, optionally, a) a therapeutically effective amount of a cGMP elevator either formulated in the same pharmaceutical composition as the estrogen agonist / antagonist or formulated in a separate pharmaceutical composition with a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form.

A "kit" as used in the instant application includes a container for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet. The container can be in any conventional shape or form as known in the art which is made of a pharmaceutically acceptable material, for example a paper or cardboard box, a glass or plastic bottle or jar, a re-sealable bag (for example, to hold a "refill" of tablets for placement into a different container), or a blister pack with individual doses for pressing out of the pack according to a therapeutic schedule. The container employed can depend on the exact dosage form involved, for example a conventional cardboard box would not generally be used to hold a liquid suspension. It is feasible that more than one container can be used together in a single package to market a single dosage form. For example, tablets may be contained in a bottle that is in turn contained within a box. Typically the kit includes directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral,

topical, transdermal and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

5 An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process recesses
10 are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of individual tablets or capsules to be packed or may have the size and shape to accommodate multiple tablets and/or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses accordingly and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite
15 from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are individually sealed or collectively sealed, as desired, in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the
20 sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

 It is desirable to provide a written memory aid, where the written memory aid is of the type containing information and/or instructions for the physician,
25 pharmacist or patient, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested or a card which contains the same type of information. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday," . . . etc "Second
30 Week, Monday, Tuesday, . . ." etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several tablets or capsules to be taken on a given day.

 Another specific embodiment of a kit is a dispenser designed to dispense
35 the daily doses one at a time in the order of their intended use. Preferably, the dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate compliance

60175704-011200

with the regimen. An example of such a memory-aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition (1975).

Pharmaceutical compositions according to the invention may contain 0.001%-85% of the compound(s) of this invention. In any event, the composition or formulation to be administered will contain a quantity of a compound(s) according to the invention in an amount effective to treat the condition or disease of the subject being treated.

Based on a reading of the present description and claims, certain modifications to the compositions and methods described herein will be apparent to one of ordinary skill in the art. The claims appended hereto are intended to encompass these modifications.

All references and patents cited herein are incorporated by reference.

EXAMPLES

Example 1: Measurement of libido in post-menopausal women.

Enhancement of libido in post-menopausal women is evaluated in a 12 week, placebo-controlled clinical study using the Women's Health Questionnaire (WHQ) as the measurement technique. Prior to the commencement in the study, post-menopausal women are divided into two groups of between 5 and 100 women in each group. One group is a placebo control group. The other group is a test group that receives a pharmaceutical composition containing an estrogen agonist/antagonist. At the start of the study, all participants in both groups complete a WHQ. Participants in the control group receive a daily placebo

composition. Participants in the test group receive a composition containing an estrogen agonist / antagonist. At the end of the study, participants in both groups again complete the WHQ. The results of the WHQ from the control group and the test group are then compared.

5

The Women's Health Questionnaire (WHQ) provides a detailed examination of minor psychological and somatic symptoms experienced by peri- and postmenopausal women (Hunter M., et al., *Maturitas*; 8: 217, 1986). The WHQ is well documented in terms of reliability and validity. The questionnaire has 36 questions rated on four-point scales. The higher the score, the more pronounced is the distress and dysfunction. The 36 items combine into nine factors describing somatic symptoms, depressed mood, cognitive difficulties, anxiety/fear, sexual functioning, vasomotor symptoms, sleep problems, menstrual symptoms and attraction.

10

15

Example 2: Pharmacological testing of treatment for male subject sexual dysfunction.

Adult male Sprague-Dawley rats are used for this study. Animals are maintained singly in wire-bottom cages under controlled light (14 hour light, 10 hour dark) and temperature. Animals receive Purina rat chow and tap water *ad libitum*.

20

All animals are tested for sexual behavior prior to orchidectomy and estrogen agonist / antagonist compound administration. The test male is placed into a testing arena for 5 minutes prior to the introduction of a female via the top of the chamber. The stimulus female (ovariectomized) is rendered sexually receptive by a subcutaneous (s.c.) injection of 100 microgram of estradiol benzoate and 500 microgram of progesterone in 0.1 ml of corn oil, 48 and 4 hours prior to testing. Each mount, intromission and ejaculation is recorded. Each male is tested every 5 days until four successive and consistent behavioral patterns are achieved. In addition to copulatory tests, males are tested for penile erection reflexes (Davidson et al, *Physiology & Behavior*; 21:171, 1978). Erectile tests are performed 24 hours before copulatory events every 5 days. After copulatory behavior parameters are deemed satisfactory, animals are bilaterally orchidectomized via a single mid-ventral incision and rehoused for 28 days with no further behavioral testing.

25

30

35

60175701-011200

Rats are randomly divided among experimental groups, they receive a dose of estrogen agonist / antagonist or vehicle alone as a control via single or multiple tail vein injections prior to retesting. Testing is performed as described above and the following parameters are calculated from the record: mount latency (ML), the time from the introduction of the female to the initial mount or intromission; intromission latency (IL), the time from the introduction of the female to the first intromission; ejaculation latency (EL), the time from the first intromission to ejaculation; and postejaculatory interval (PEI), the time from ejaculation to the first intromission of the next copulatory series. Tests are terminated and considered negative if intromission latency exceeds 15 minutes, ejaculation latency exceeds 30 minutes or postejaculatory interval exceeds 15 minutes. Mounting frequency and intromission frequency are also assessed. Copulatory and penile reflex tests are performed at 3, 7, 14, 21, 28, 35 and 42 days after administration of the compounds.

Records of the study are kept and at the end of the study the results are compared. Activity of the compositions and methods of the invention are illustrated by positive effects in the above assay.

Example 3: Testosterone elevation.

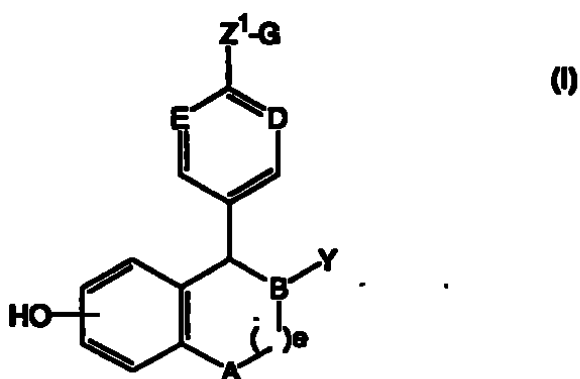
In a random, double-blind, parallel group, placebo-controlled study, 3-(1-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-phenyl-but-enyl)-phenol was administered to men, aged 72 to 84 with below average serum testosterone levels. Subjects received either placebo or 3-(1-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-phenyl-but-enyl)-phenol as a sequential escalating dose, with subjects receiving 20 mg daily for the first month, 40 mg daily for the second month, and 60 mg daily for the final four months (remainder) of the study. Total serum testosterone was determined in the subjects at 4 weeks and at 2, 3 and 6 months. The results in Table 1 show a significant increase in total serum testosterone in subjects receiving 3-(1-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-phenyl-but-enyl)-phenol as the treatment compound over subjects receiving placebo during the study ($p=0.026$).

Table 1: Mean Percent Change From Baseline in Testosterone

	Placebo				Treatment Compound		
	% Change	Standard Deviation	Number of Subjects		% Change	Standard Deviation	Number of Subjects
Week 4	13.23	38.91	16		38.20	28.03	15
2 Months	15.78	31.97	17		44.45	25.85	13
3 Months	4.29	28.49	17		41.47	29.00	14
6 Months	8.25	43.95	16		45.18	30.32	13

Claims:

1. The use of an estrogen agonist / antagonist for the manufacture of a medicament for the curative or prophylactic treatment of conditions that are responsive to the elevation of testosterone levels within the body.
2. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 1 wherein the condition is male subject sexual dysfunction, timidity in post menopausal women or for the enhancement of libido in post menopausal women.
3. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 2 wherein the condition is male subject sexual dysfunction.
4. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 3 in combination with a cGMP elevator.
5. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 2 wherein the condition is timidity in post menopausal women.
6. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 2 wherein the condition is the enhancement of libido in post menopausal women.
7. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 1 wherein said estrogen agonist / antagonist is a compound of formula (I):



wherein:

A is selected from CH_2 and NR ;

B, D and E are independently selected from CH and N;

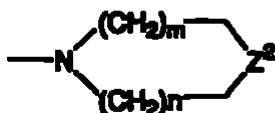
Y is

- (a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;
- (b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;
- (c) $\text{C}_3\text{-C}_6$ cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4 ;
- (d) $\text{C}_3\text{-C}_6$ cyclosilyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4 ;
- (e) a five membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, $\text{-NR}^2\text{-}$ and $\text{-S(O)}_n\text{-}$, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;
- (f) a six membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, $\text{-NR}^2\text{-}$ and $\text{-S(O)}_n\text{-}$, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ; or
- (g) a bicyclo ring system consisting of a five or six membered heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, $\text{-NR}^2\text{-}$ and $\text{-S(O)}_n\text{-}$, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;

Z^1 is

- (a) $\text{-(CH}_2)_p\text{W(CH}_2)_q\text{-}$;
- (b) $\text{-O(CH}_2)_p\text{CR}^6\text{R}^6\text{-}$;
- (c) $\text{-O(CH}_2)_p\text{W(CH}_2)_q\text{-}$;
- (d) $\text{-OCHR}^2\text{CHR}^3\text{-}$; or
- (e) $\text{-SCHR}^6\text{CHR}^3\text{-}$;

G is

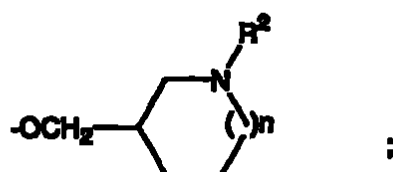
- (a) $\text{-NR}^7\text{R}^8$;
- (b) 

157

wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z^2 is -NH-, -O-, -S-, or -CH₂-;
optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and,
optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and,
optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected
from R⁴; or

(c) a bicyclo amine containing five to twelve carbon atoms,
either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents
independently selected from R⁴; or

Z¹ and G in combination may be



W is

- (a) -CH₂-;
- (b) -CH=CH-;
- (c) -O-;
- (d) -NR²-;
- (e) -S(O)_m-;
- (f) ;
- (g) -CR²(OH)-;
- (h) -CONR²-;
- (i) -NR²CO-;

- (j) ; or
- (k) -C≡C-;

R is hydrogen or C₁-C₈ alkyl;

R² and R³ are independently

- (a) hydrogen; or
- (b) C₁-C₄ alkyl;

R⁴ is

EP175701.011200

- (a) hydrogen;
- (b) halogen;
- (c) C₁-C₈ alkyl;
- (d) C₁-C₄ alkoxy;
- (e) C₁-C₄ acyloxy;
- (f) C₁-C₄ alkylthio;
- (g) C₁-C₄ alkylsulfinyl;
- (h) C₁-C₄ alkylsulfonyl;
- (i) hydroxy (C₁-C₄)alkyl;
- (j) aryl (C₁-C₄)alkyl;
- (k) -CO₂H;
- (l) -CN;
- (m) -CONHOR;
- (n) -SO₂NHR;
- (o) -NH₂;
- (p) C₁-C₄ alkylamino;
- (q) C₁-C₄ dialkylamino;
- (r) -NHSO₂R;
- (s) -NO₂;
- (t) -aryl; or
- (u) -OH;

R⁶ and R⁷ are independently C₁-C₈ alkyl or together form a C₃-C₁₀ carbocyclic ring;

R⁷ and R⁸ are independently

- (a) phenyl;
- (b) a C₃-C₁₀ carbocyclic ring, saturated or unsaturated;
- (c) a C₃-C₁₀ heterocyclic ring containing up to two heteroatoms,

selected from -O-, -N- and -S-;

- (d) H;
- (e) C₁-C₈ alkyl; or
- (f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R⁵ or

R⁹;

R^7 and R^8 in either linear or ring form may optionally be substituted with up to three substituents independently selected from C_1-C_6 alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy and carboxy;

a ring formed by R^7 and R^8 may be optionally fused to a phenyl ring;

e is 0, 1 or 2;

m is 1, 2 or 3;

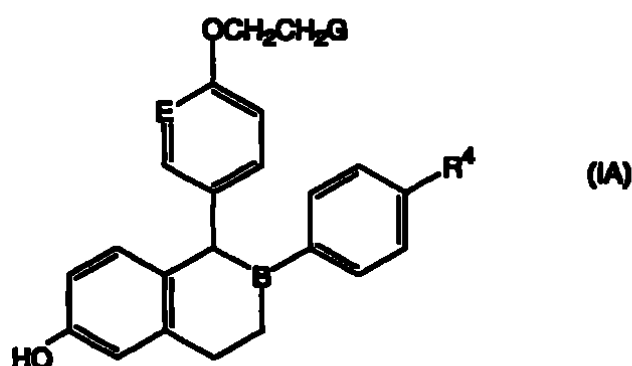
n is 0, 1 or 2;

p is 0, 1, 2 or 3;

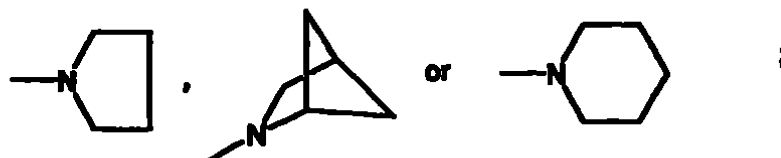
q is 0, 1, 2 or 3;

or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester or quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

8. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 7 wherein said estrogen agonist / antagonist is a compound of formula (IA):



wherein G is



R^4 is H, OH, F, or Cl; and B and E are independently selected from CH and N.

01-01-2001 17:37

cis-6-(4-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,8,7,8-

(-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-

de-6-phenyl-6-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-

cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4'-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-

cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-

A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 9 wherein said agonist / antagonist is *cis*-6-(4-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, or ammonium salt or prodrug thereof.

A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 9 wherein said estrogen agonist / antagonist is (-)-cis-8-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-yl]-1,3-bis(4-phenyl)-1,3,5-triazole or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, primary ammonium salt or prodrug thereof.

A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 9 wherein said estrogen agonist / antagonist is cis-8-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a

nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

13. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 9 wherein said estrogen agonist / antagonist is *cis*-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

14. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 9 wherein said estrogen agonist / antagonist is 1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

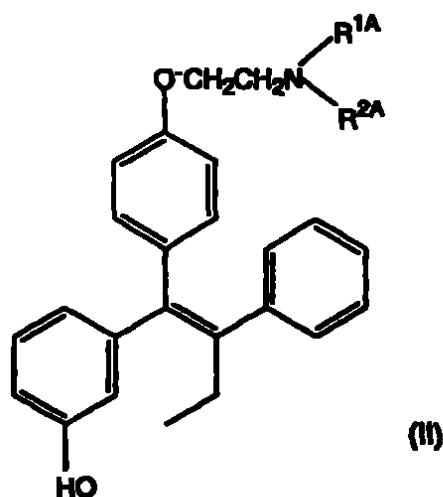
15. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 9 wherein said estrogen agonist / antagonist is *cis*-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

16. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 9 wherein said estrogen agonist / antagonist is 1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

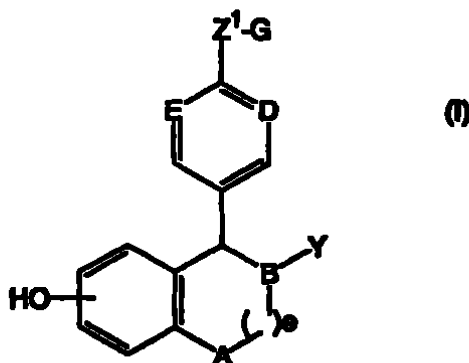
17. A use of an estrogen agonist / antagonist as claimed in claim 1 wherein said estrogen agonist / antagonist is a compound of formula II:

00270-01300-0015704

162



20. A method of treating a condition responsive to testosterone elevation comprising:
administering to an patient in need thereof, an effective amount of an estrogen agonist / antagonist.
21. A method as claimed in claim 20 wherein the condition is timidity in post menopausal women.
22. A method as claimed in claim 20 wherein the treatment is for the enhancement of libido in post menopausal women.
23. A method as claimed in claim 20 wherein the condition is male subject sexual dysfunction.
24. A method as claimed in claim 23 further comprising co-administering an effective amount of an elevator of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate.
25. A method as claimed in claim 20 wherein the estrogen agonist / antagonist is a compound of formula I



wherein:

A is selected from CH₂ and NR;

B, D and E are independently selected from CH and N;

Y is

(a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents

independently selected from R⁴;

164

(b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;

(c) C_2-C_8 cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4 ;

(d) C_2-C_8 cycloalkenyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4 ;

(e) a five membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;

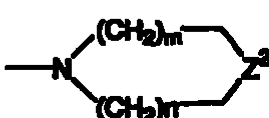
(f) a six membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ; or

(g) a bicyclic ring system consisting of a five or six membered heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;

Z^1 is

- (a) $-(CH_2)_p W(CH_2)_q$;
- (b) $-O(CH_2)_p CR^2R^3$;
- (c) $-O(CH_2)_p W(CH_2)_q$;
- (d) $-OCHR^2CHR^3$ -, or
- (e) $-SCHR^2CHR^3$;

G is

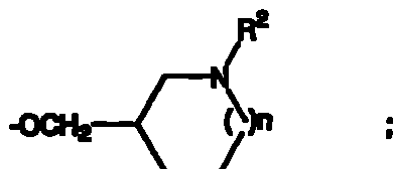
- (a) $-NR^7R^8$;
- (b) 

wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z^2 is -NH-, -O-, -S-, or -CH₂-; optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and, optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and, optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected from R^4 ; or

50175701-011200

(c) a bicyclic amine containing five to twelve carbon atoms, either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ; or

Z^1 and G in combination may be



W is

- (a) $-CH_2-$;
- (b) $-CH=CH-$;
- (c) $-O-$;
- (d) $-NR^2-$;
- (e) $-S(O)_n-$;
- (f)
- (g) $-CR^2(OH)-$;
- (h) $-CONR^2-$;
- (i) $-NR^2CO-$;

- (j) ; or
- (k) $-C\equiv C-$;

R is hydrogen or C_1-C_6 alkyl;

R^2 and R^3 are independently

- (a) hydrogen; or
- (b) C_1-C_6 alkyl;

R^4 is

- (a) hydrogen;
- (b) halogen;
- (c) C_1-C_6 alkyl;
- (d) C_1-C_6 alkoxy;

60175701-011200

- (e) C₁-C₄ acyloxy;
- (f) C₁-C₄ alkylthio;
- (g) C₁-C₄ alkylsulfinyl;
- (h) C₁-C₄ alkylsulfonyl;
- (i) hydroxy (C₁-C₄)alkyl;
- (j) aryl (C₁-C₄)alkyl;
- (k) -CO₂H;
- (l) -CN;
- (m) -CONHOR;
- (n) -SO₂NHR;
- (o) -NH₂;
- (p) C₁-C₄ alkylamino;
- (q) C₁-C₄ dialkylamino;
- (r) -NHSO₂R;
- (s) -NO₂;
- (t) -aryl; or
- (u) -OH;

R⁵ and R⁶ are independently C₁-C₆ alkyl or together form a C₂-C₁₀ carbocyclic ring;

R⁷ and R⁸ are independently

- (a) phenyl;
- (b) a C₂-C₁₀ carbocyclic ring, saturated or unsaturated;
- (c) a C₂-C₁₀ heterocyclic ring containing up to two heteroatoms, selected from -O-, -N- and -S-;
- (d) H;
- (e) C₁-C₆ alkyl; or
- (f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R⁵ or R⁶;

R⁶;

R⁷ and R⁸ in either linear or ring form may optionally be substituted with up to three substituents independently selected from C₁-C₆ alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy and carboxy;

a ring formed by R⁷ and R⁸ may be optionally fused to a phenyl ring;

e is 0, 1 or 2;

m is 1, 2 or 3;

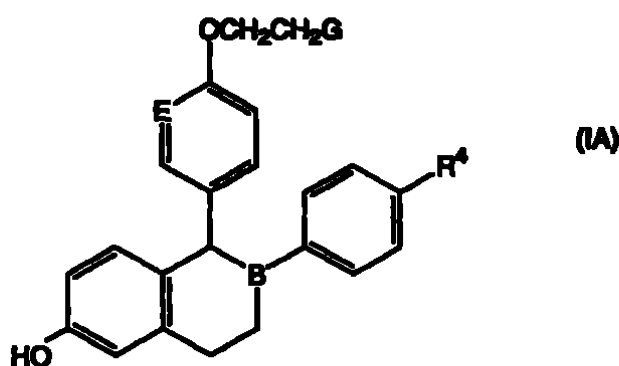
n is 0, 1 or 2;

p is 0, 1, 2 or 3;

q is 0, 1, 2 or 3;

or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester or quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

28. A method as claimed in claim 25 wherein the estrogen agonist / antagonist is a compound of formula (IA):



R⁴ is H, OH, F, or Cl; and B and E are independently selected from CH and N.

27. A method as claimed in claim 25 wherein the estrogen agonist / antagonist is a member of the group consisting of

cis-6-(4-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol,

(-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol,

cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol,

cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene,

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline,

cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol, and

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts and prodrugs thereof.

28. A method as claimed in claim 27 wherein the compound is cis-6-(4-fluoro phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

29. A method as claimed in claim 27 wherein the compound is (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

30. A method as claimed in claim 27 wherein the compound is cis-6-phenyl-5-[4-2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

31. A method as claimed in claim 27 wherein the compound is cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

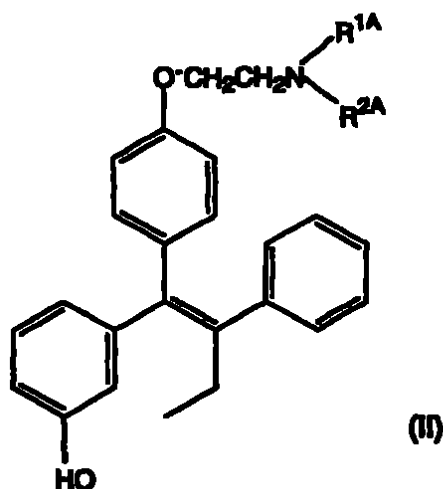
32. A method as claimed in claim 27 wherein the compound is 1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-

tetrahydroisoquinoline or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

33. A method as claimed in claim 27 wherein the compound is *cis*-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

34. A method as claimed in claim 27 wherein the compound is 1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester, quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

35. A method as claimed in claim 20 wherein said estrogen agonist / antagonist is a compound of formula II:



wherein

R^{1A} and R^{2A} may be the same or different provided that, when R^{1A} and R^{2A} are the same, each is a methyl or ethyl group, and, when R^{1A} and R^{2A} are different, one of them is a methyl or ethyl group and the other is hydrogen or a benzyl group;

or an optical or geometric isomer thereof; or a nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salt, N-oxide, ester or quaternary ammonium salt or prodrug thereof.

36. A method as claimed in claim 20 wherein said estrogen agonist / antagonist is a member selected from the group consisting of 4-hydroxy tamoxifen, raloxifene, toremifene, centchroman, idoxifene, 6-(4-hydroxy-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol and {4-[2-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-[8-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzo[b]thiophen-3-yl]-methanone, and optical or geometric isomers thereof; and nontoxic pharmacologically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts and prodrugs thereof.

37. A method of treating a condition responsive to testosterone elevation while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with testosterone administration comprising:

administering to a patient in need thereof, an effective amount of an estrogen agonist / antagonist.

38. A method as claimed in claim 37 wherein the condition is timidity in post menopausal women.

39. A method as claimed in claim 37 wherein the treatment is for the enhancement of libido in post menopausal women.

40. A method as claimed in claim 37 wherein the condition is male subject sexual dysfunction.

41. A method as claimed in claim 40 further comprising administering an effective amount of an elevator of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate.

42. A kit for use by a consumer afflicted with a condition responsive to testosterone elevation, said kit comprising:

a) a pharmaceutical composition comprising an estrogen agonist / antagonist and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent; and

b) instructions describing a method of using the pharmaceutical composition to treat a condition responsive to testosterone elevation.

43. A kit for use by a consumer afflicted with a condition responsive to testosterone elevation, said kit comprising:

a) a pharmaceutical composition comprising an estrogen agonist / antagonist and a pharmaceutically acceptable excipient; and

b) instructions describing a method of using the pharmaceutical composition to treat a condition responsive to testosterone elevation while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with testosterone administration.

44. A kit according to claim 42 further comprising an elevator of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate.

45. A kit according to claim 43 further comprising an elevator of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate.

46. A use as claimed in claim 11 wherein the estrogen agonist / antagonist is in the form of a D-tartrate salt.

47. A method as claimed in claim 29 wherein the estrogen agonist / antagonist is in the form of a D-tartrate salt.

002110-011200

ABSTRACT

This invention relates to methods and pharmaceutical compositions useful in the treatment of conditions that are responsive to the elevation of testosterone levels in the body and the use of estrogen agonists / antagonists for the manufacture of medicaments for the treatment of conditions that are responsive to the elevation of testosterone levels in the body. The compositions are comprised of an estrogen agonist / antagonist and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent. These compositions are effective in treating male subject sexual dysfunction and timidity in female subjects including post-menopausal women and are effective in increasing libido in female subjects including post-menopausal women. In the case of male subject sexual dysfunction, the compositions may also include a compound which is an elevator of *cyclic* guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP). Additionally, the compositions are effective in other conditions whose etiology is a result of testosterone deficiency or which can be ameliorated by increasing testosterone levels within the body. Methods of the invention include the treatment of conditions that are responsive to elevation of testosterone levels such as treating male subject sexual dysfunction and timidity in female subjects including post-menopausal women and the increase of libido of female subjects including post-menopausal women. The methods of treatment are effective while substantially reducing the concomitant liability of adverse effects associated with testosterone administration.

00175701.011200

PC10631ATMC

1

**COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE
AFECCIONES QUE RESPONDEN A UN AUMENTO DE TESTOSTERONA**

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a composiciones y
5 procedimientos para el tratamiento de afecciones que
responden a la administración de testosterona incluyendo
disfunción sexual en sujetos macho, libido disminuida en
sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas y timidez
en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas. Las
10 composiciones y procedimientos utilizan compuestos
agonistas/antagonistas de estrógenos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La testosterona, el andrógeno principal, se sintetiza
15 en los testículos, los ovarios y el córtex adrenal. En la
circulación, la testosterona sirve como hormona precursora
para la formación de dos clases de esteroides: los andrógenos
5 α -reducidos, que actúan como mediadores intracelulares de
la mayor parte de las acciones de los andrógenos, y los
20 estrógenos, que potencian algunos efectos androgénicos y
bloquean otros. Así pues, el efecto neto de la acción de
andrógenos endógenos es la suma de los efectos de la hormona
segregada (testosterona), su metabolito 5 α -reducido
(dihidrotestosterona), y su derivado estrogénico (estradiol).
25 Se requieren cantidades adecuadas de estas hormonas para un

desarrollo físico y una homeostasia fisiológica adecuados. Cuando disminuyen o están ausentes en el cuerpo, pueden aparecer afecciones patológicas en el mismo debido a una deficiencia de testosterona que se puede tratar mediante una
5 restitución de la misma. Pueden tratarse o mejorarse otras afecciones por medio de un suplemento de testosterona endógena.

Las afecciones que responden a un aumento de
10 testosterona pueden aparecer en mujeres como resultado de la menopausia. La menopausia tiene lugar de forma natural a una edad promedio de 50 a 51 años en los Estados Unidos. Como resultado de la edad de los ovarios, decrece la respuesta a las gonadotropinas de la pituitaria (hormona estimulante de
15 los folículos [FHS] y hormona luteinizante [LH]), e inicialmente da lugar a unas fases foliculares más cortas (de esta forma, a ciclos menstruales más cortos), a un menor número de ovulaciones, a una menor producción de progesterona y a más irregularidad en los ciclos. De forma eventual, el
20 folículo no responde y no se produce estrógeno. La fase de transición, durante la cual una mujer sale de la etapa reproductiva comienza antes de la menopausia. Esta se denomina fase climatérica o perimenopausia, aunque muchas personas se refieren a la misma como menopausia.

La menopausia prematura se refiere a un fallo de los ovarios por causas desconocidas que ocurre antes de los 40 años. Puede estar asociado al tabaquismo, a vivir a gran altitud o a un estado de nutrición deficiente. La menopausia artificial puede ser resultado de una ooforectomía, quimioterapia, radiación de la pelvis o algún proceso que dañe el suministro sanguíneo de los ovarios.

Los síntomas de la fase climacterica varían desde la ausencia a síntomas graves. Los sofocos (oleadas de calor) y la transpiración consecuencia de la inestabilidad vasomotora afectan al 75% de las mujeres. La mayoría de las mujeres presentan sofocos durante más de un año, y entre un 25 y un 50% durante más de cinco años. La mujer siente sofocación o calor y puede sudar, algunas veces de forma profusa. La piel, especialmente de la cabeza y del cuello, comienza a enrojecer y a calentarse. El sofoco, que puede durar de 30 segundos a 5 minutos puede ir seguido de escalofríos. Los síntomas vasomotores del sofoco coinciden con el comienzo de los pulsos de LH, pero no se asocia cada incremento de los pulsos de LH a un sofoco, lo que sugiere que el control hipotalámico de los pulsos LH es independiente de los citados flujos. La independencia se confirma por la existencia de sofocos en mujeres que han sufrido fallo de la pituitaria y no segregan LH y/o FSH.

Pueden tener lugar síntomas psicológicos y emocionales, incluyendo fatiga, irritabilidad, insomnio, incapacidad para concentrarse, depresión, pérdida de memoria, dolor de cabeza, ansiedad y nerviosismo y timidez. La alteración del sueño por
 5 sofocos recurrentes contribuye a la fatiga y a la irritabilidad. También puede tener lugar de forma intermitente aturdimiento, parestesias, palpitaciones y taquicardia. También son comunes las náuseas, estreñimiento, diarrea, artralgia, mialgia, manos y pies fríos y aumento de
 10 peso.

Una gran reducción de los estrógenos lleva a cambios profundos en el tracto genital inferior; por ejemplo, la mucosa vaginal y la piel vulvar comienzan a ser más finas,
 15 cambia la flora bacteriana normal y los labios menores, clítoris, útero y ovarios disminuyen de tamaño. La inflamación de la mucosa vaginal (vaginitis atrófica) puede causar que la mucosa presente una apariencia de piel de fresa y pueda desembocar en frecuencia y urgencia urinaria, y pueda desembocar en frecuencia y urgencia urinaria,
 20 sequedad vaginal y dispareunia. La mujer tiende a perder el tono muscular de la pelvis y a desarrollar incontinencia urinaria, cistitis y vaginitis.

En hombres, la afecciones que responden a un aumento de
 25 la testosterona pueden estar causadas por hipogonadismo

primario (congénito o adquirido) incluyendo fallo testicular debido a criptorquidismo, torsión bilateral, orquitis, síndrome de los testículos que se desvanecen o orquidectomía, síndrome de Klinefelter, quimioterapia o daño tóxico debido a alcohol o a metales pesados. También en hombres, estas afecciones pueden estar causadas por factores secundarios, es decir, por hipogonadismo hipogonadotrópico (congénito o adquirido), gonadotropina yodopática o deficiencia de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), o daño hipotalámico de la pituitaria por tumores, trauma o radiación. Estos hombres presentan concentraciones de testosterona bajas en suero sin aumento asociado de las gonadotropinas.

El ciclo de respuesta sexual está mediado por una interrelación equilibrada y delicada entre los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. La vasocongestión está en gran parte mediada por el flujo parasimpático de salida (colinérgico); el orgasmo es predominantemente simpático (adrenérgico). La eyaculación es casi en su totalidad simpática; la emisión incluye estimulación simpática y parasimpática. Estas respuestas se inhiben fácilmente por influencias corticales o por mecanismos hormonales, neuronales o vasculares dañados. Los bloqueadores β -adrenérgicos pueden desincronizar la emisión, la eyaculación

y las contracciones del músculo perineal durante el orgasmo, y los agonistas de la serotonina interfieren frecuentemente con el deseo y el orgasmo.

5 Los trastornos de la respuesta sexual pueden involucrar a una o más de las fases de ciclo. Por lo general, se distorsionan tanto los componentes subjetivos del deseo, la excitación y el placer como los componentes objetivos de la resolución, vasocongestión y orgasmo, aunque alguno de ellos
10 puede estar afectado de forma independiente.

Las disfunciones sexuales pueden ser para toda la vida (siempre sin efectividad, por lo general debido a problemas psíquicos) o adquiridas (después de un periodo de función
15 normal); generalizadas o limitados a ciertas situaciones o a ciertas parejas; y pueden ser totales o parciales.

La erección del pene se inicia por la estimulación neuropsicológica que en última instancia produce la
20 vasodilatación de los espacios sinusoidales y arterias dentro de los cuerpos cavernosos asociados. La erección está precedida normalmente del deseo sexual (o libido), que lo regulan, en parte, factores psicológicos dependientes de los andrógenos. Aunque la erecciones espontáneas nocturnas o
25 diurnas no tengan lugar en hombres con deficiencia de

andrógenos, las erecciones pueden continuar durante largos periodos en respuesta a una estimulación erótica. Así pues, la acción continua de los andrógenos testiculares parece que es requerida por la libido normal pero no por el mecanismo
5 eréctil en sí.

El pene está innervado por fibras simpáticas, parasimpáticas y somáticas. Las fibras somáticas en el nervio dorsal del pene forman el limbo aferente del reflejo eréctil
10 por transmisión de impulsos sensoriales desde la piel del pene y del glande a los ganglios de la raíz dorsal S2-S4 a través del nervio pudendo. A diferencia de las terminaciones de tipo corpuscular en la piel del eje peneano, la mayoría de los aferentes en el glande acaban en terminaciones
15 nerviosas libres. El limbo eferente comienza con fibras preganglionares parasimpáticas de S2-S4 que pasan de los nervios pélvicos al plexo pélvico. Las fibras simpáticas que emergen desde las áreas grises intermediolaterales de T11-L2 van a través de los ganglios de la cadena simpática
20 paravertebral, plexo hipogástrico superior y nervios hipogástricos para entrar en el plexo pélvico a lo largo de las fibras parasimpáticas. Las fibras eferentes somáticas de S3-S4 que van por el nervio pudendo a los músculos isquiocavernosos y bulbocavernosos y las fibras simpáticas
25 postganglionares que innervan el músculo liso de la epidermis,

vasos deferentes, vesícula seminal y esfínter interno de la vejiga median en la contracción rítmica de estas estructuras en el momento de la eyaculación.

5 Los impulsos de los nervios autónomos, integrados en el plexo pélvico, se proyectan al pene a través de los nervios carvernosos que discurren a lo largo de la cara posterolateral de la próstata antes de penetrar en los músculos del suelo pélvico inmediatamente al lado de la
10 uretra. Algunas fibras distales a la uretra membranosa, entran en el cuerpo esponjoso, mientras que el resto entran en los cuerpos cavernosos a lo largo de las ramas terminales de la arteria pudental y de las venas cavernosas salientes.

15 El cerebro ejerce una influencia moduladora importante sobre las vías reflejas espinales que controlan la función del pene. La respuesta eréctil la facilitan una serie de estímulos visuales, auditivos, olfativos e imaginativos que incluyen entradas corticales, talámicas, rinencefálicas y
20 límbicas al área hipotalámica preóptica media anterior que actúa como un centro integrador. Otras áreas del cerebro, tal como el complejo amigdalóide, pueden inhibir la función sexual.

25 Aunque el sistema nervioso parasimpático es el

responsable principal de la erección, la transformación del pene en un órgano erecto es un fenómeno vascular. En estado flácido las arterias, arteriolas y espacios sinusoidales dentro de los cuerpos cavernosos están contraídos debido a la contracción mediada simpáticamente del músculo liso de las paredes de estas estructuras. Las vénulas entre los sinusoides y la túnica albugínea densa que rodean a los cuerpos cavernosos se abren libremente a las venas emisarias. La erección comienza cuando la relajación de los músculos lisos sinusoidales lleva a la dilatación de los sinusoides y a una disminución de la resistencia periférica, causando un incremento rápido del flujo de sangre arterial a través de las arterias pudendal interna y carvernosa. La expansión del sistema sinusoidal comprime las vénulas contra la superficie interior de la túnica albugínea dando como resultado la oclusión de las venas. El incremento de la presión intracorpórea lleva a la rigidez; si la expansión de los espacios sinusoidales no llega a ser total la rigidez será menor que la máxima.

20

La erección tiene lugar cuando el tono sinusoidal inducido adrenérgicamente es antagonizado por la estimulación parasimpática sacral que produce la relajación sinusoidal, fundamentalmente, por la síntesis y liberación de óxido nítrico (NO), un neurotransmisor no adrenérgico-no

25

colinérgico (NANC). No se conoce bien la contribución de la liberación de NO dependiente de acetilcolina a partir del endotelio vascular. La estimulación eléctrica in vitro de tiras de cuerpo cavernoso aisladas (con o sin endotelio) produce una relajación sinusoidal por la liberación de neurotransmisores dentro de terminales nerviosos que es resistente a bloqueos adrenérgicos y colinérgicos. Los inhibidores de la síntesis de NO o de monofosfato de guanosina (GMP), así como también eliminadores de óxido nítrico, bloquean la relajación sinusoidal. Una serie de neuropéptidos que se encuentran en tejidos corporales, incluyendo péptidos intestinales vasoactivos (VIP) y péptidos relacionados con el gen de la calcitonina (CGRP) producen tumescencia cuando se inyectan en el pene pero no se conoce el papel fisiológico que desempeñan. Los agentes elevadores de cGMP estimulan o facilitan la tumescencia. Se ha encontrado que ciertos compuestos que bloquean o inhiben las enzimas fosfodiesterasas que actúan sobre el cGMP (monofosfato de guanosina cíclico) son una terapia oralmente activa para la impotencia. La norepinefrina juega un papel importante en el mecanismo adrenérgico de la detumescencia.

La emisión seminal y la eyaculación están bajo el control del sistema nervioso simpático. La emisión resulta de la contracción mediada α -adrenérgicamente de la epidermis, vasos

deferentes, vesículas seminales y próstata que hace que el fluido seminal entre en la uretra prostática. El cierre concomitante del cuello de la vejiga evita el flujo retrógrado de semen a la vejiga y la eyaculación en la dirección normal
5 resulta de la contracción de los músculos del suelo pélvico incluyendo los músculos pélvicos bulbocavernosos e isquilocavernosos.

El orgasmo es un fenómeno psicosensoial en el que la
10 contracción rítmica de los músculos de la pelvis se percibe de forma agradable. El orgasmo puede tener lugar sin erección o eyaculación o con eyaculación retrógrada.

Se entiende completamente la detumescencia después del
15 orgasmo y la eyaculación. Presumiblemente, el tono activo de los vasos de los espacios sinusoidales se restablece por la contracción (probablemente mediada adrenérgicamente) de los músculos lisos, que disminuye el flujo entrante de sangre al pene y provoca el vaciado del tejido eréctil. Seguidamente
20 al orgasmo, hay un periodo refractario cuya duración varía con la edad, el estado físico y factores psíquicos y durante el cual se inhiben la erección y la eyaculación (McConnell J. D. y Wilson J.D., *Impotence*, Capítulo 51, en Harrison's Principles of Internal Medicine, edición 14, 1998).

Los hombres con disfunción sexual sufren, por separado o combinados, una variedad de trastornos: pérdida de deseo (lóbido), incapacidad para iniciar o mantener una erección, insuficiencia en la eyaculación, eyaculación precoz o 5 incapacidad para llegar al orgasmo. La disfunción sexual puede provenir de una enfermedad sistémica o de su tratamiento, de trastornos específicos de los sistemas urogenital o endocrino, o de trastornos psicológicos. Previamente se pensaba que la mayoría de los hombres con 10 impotencia eréctil tenían un etiología psicológica de la disfunción, pero ahora se cree que la mayoría de los hombres que padecen impotencia presentan una componente de una enfermedad orgánica subyacente. La impotencia es la insuficiencia en alcanzar la erección, la eyaculación o 15 ambos.

La disminución del deseo sexual, o lóbido, puede deberse a una deficiencia de andrógenos (proveniente de una enfermedad de la pituitaria o de los testículos), a un 20 trastorno psicológico o a algunos tipos de fármacos prescritos o de abuso habitual. La posibilidad de una deficiencia de andrógenos puede comprobarse mediante la medida de la testosterona y gonadotropina en plasma. Se desconoce el nivel mínimo de testosterona requerido para una 25 función eréctil normal. El hipogonadismo puede dar lugar

también a la ausencia de emisión, resultante de la menor secreción de eyaculado por parte de las vesículas seminales y la próstata.

- 5 Las causas orgánicas de la impotencia eréctil pueden agruparse en causas endocrinas, por fármacos, locales, neurológicas y vasculares. Con la excepción de la depresión grave, los hombres con impotencia psicogénica tienen normalmente erecciones nocturnas y matinales normales. Desde
- 10 la más tierna niñez hasta los ochenta años tienen lugar erecciones durante el sueño. Este fenómeno, denominado tumescencia peneana nocturna (NPT) ocurre durante la etapa del sueño del movimiento rápido de los ojos y el tiempo total de la NPT se promedia en unos 100 minutos por noche.
- 15 Consecuentemente si el hombre impotente presenta erecciones rígidas bajo alguna circunstancia (frecuentemente cuando se levanta por la mañana), los sistemas neurológico eferente y circulatorio que median la erección están intactos.
- 20 Si se cuestiona el historial de erecciones nocturnas, se pueden efectuar formalmente medidas de la NPT con la utilización de un calibrador de tensión en un laboratorio del sueño o de forma informal con la conexión a un registrador, por un dispositivo Snap-Gauge (R) o por control casero.
- 25 Aunque son posibles resultados negativos y positivos falsos

este procedimiento ayuda a diferenciar la impotencia psicogénica y la orgánica. Los pacientes con impotencia vasculogénica pueden presentar algún grado de tumescencia peneana sin el desarrollo de una rigidez adecuada, que puede
5 dar lugar a un ensayo de NPT falsamente positivo. El ensayo de estimulación sexual visual es una alternativa al ensayo de NPT, en el que se utiliza material erótico en cinta magnética de vídeo en un laboratorio equipado para registrar la erección mediante un calibrador de tensión.

10

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse para el tratamiento de la disfunción sexual en un sujeto macho bien por separado bien en combinación con agentes elevadores de cGMP. Los agentes que aumentan los
15 niveles de cGMP son bien conocidos y pueden actuar mediante distintos mecanismos. Un ejemplo lo constituyen los agentes que inhiben selectivamente una enzima predominantemente involucrada en la disminución de cGMP, por ejemplo una fosfodiesterasa dependiente de cGMP.

20

De forma particular, los inhibidores de la 3',5'-monofosfato de guanosina fosfodiesterasa (cGMP PDE) son
ampliamente conocidos como agentes cardiovasculares para el
tratamiento de afecciones tales como angina, hipertensión e
25 insuficiencia cardíaca congestiva. Más recientemente se ha

encontrado que los inhibidores de cGMP PDE capaces de inhibir la fosfodiesterasa de tipo V (cGMP PDE_v) son eficaces para el tratamiento de la impotencia, y lo que es más importante, mediante administración por vía oral. Véase, por ejemplo, el documento PCT/EP94/01580, publicado como WO 94/28902, el cual designa, *inter alia*, los Estados Unidos, y que se incorpora en el presente documento como referencia.

Las composiciones y procedimientos de la presente invención actúan para curar, mejorar o prevenir afecciones patológicas que responden a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo. El aumento de testosterona en el cuerpo puede medirse típicamente en la sangre, suero, plasma o en el lugar de acción. Sin fundamentarse en una teoría sencilla, se piensa que la administración de las composiciones de la presente invención da lugar a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo para curar, mejorar o prevenir las afecciones que responden a tales elevaciones de los niveles de testosterona.

20

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de afecciones que responden a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo. Las composiciones comprenden un agonista/antagonista

25

de estrógenos y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones son eficaces en el tratamiento de la disfunción sexual en sujetos macho y de la timidez en sujetos hembras incluyendo mujeres postmenopáusicas y son eficaces para aumentar la libido en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas. En el caso de sujetos con disfunción sexual, las composiciones pueden incluir también un compuesto que sea un elevador de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclica (cGMP). De forma adicional, las composiciones son eficaces en otras afecciones cuya etiología es consecuencia de la deficiencia de testosterona o que pueden mejorarse incrementando los niveles de testosterona en el cuerpo.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a procedimientos para tratar afecciones que responden al tratamiento que eleva los niveles de testosterona en el cuerpo. Estos procedimientos incluyen el tratamiento de la disfunción sexual en un sujeto macho y de la timidez en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas y el tratamiento que incrementa la libido en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas. En el caso del tratamiento de la disfunción sexual en sujetos macho, el procedimiento puede incluir la administración conjunta de un elevador de cGMP.

Un tercer aspecto de la presente invención es que las composiciones y procedimientos de tratamiento para las afecciones que responden a un aumento de la testosterona reducen sustancialmente el riesgo concomitante de efectos
5 adversos asociados a la administración de testosterona.

Como un cuarto aspecto, la presente invención proporciona estuches para su uso por un consumidor que sufre o que es susceptible de sufrir afecciones físicas que
10 responden a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo. El estuche comprende a) una composición farmacéutica que comprende un agonista/antagonista de estrógenos y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) instrucciones que describen un procedimiento de
15 utilización de la composición farmacéutica para el tratamiento de afecciones físicas que responden a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo. Estas instrucciones pueden indicar también que el estuche es para el tratamiento de afecciones que responden a la testosterona
20 al mismo tiempo que reducen sustancialmente el riesgo concomitante de efectos adversos asociados con la administración de testosterona. Las afecciones que responden a un aumento de testosterona incluyen disfunción sexual en un sujeto macho y timidez en un sujeto hembra incluyendo
25 mujeres postmenopáusicas y aumento de la libido en sujetos

hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas. La presente invención también proporciona un estuche que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista/antagonista de estrógenos y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria y, opcionalmente, a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un elevador de cGMP y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria.

10

Como un quinto aspecto, la presente invención proporciona para el uso de agonistas/antagonistas de estrógenos para la obtención de un medicamento para el tratamiento de afecciones que responden al tratamiento que eleva los niveles de testosterona en el cuerpo. Estas afecciones incluyen disfunción sexual en sujetos macho y timidez en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas y aumento de la libido en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas y pueden tratarse con medicamentos sin el riesgo concomitante de efectos adversos asociados a la administración de testosterona.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones y procedimientos para el tratamiento de afecciones que

25

responden a un aumento de testosterona. A menos que se especifique otra cosa, los siguientes términos tienen el significado que se da a continuación:

5 "Tratamiento" tal como se usa en el presente documento incluye tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico), curativo o paliativo y "tratar" tal como se usa en el presente documento incluye también tratamiento preventivo, curativo y paliativo.

10

Un "sujeto" es un animal, incluyendo la especie humana, que se puede tratar con las composiciones, procedimientos y estuches de la presente invención. Se pretende que el término "sujeto" o "sujetos" se refiera tanto al género masculino
15 como al femenino a menos que se indique específicamente un género.

La "administración conjunta" de una combinación de agonista/antagonista de estrógeno y/o un elevador de cGMP
20 significa que estos componentes pueden administrarse juntos como una composición o como parte de la misma forma de dosificación unitaria. La "administración conjunta" también incluye la administración de un agonista/antagonista de estrógenos y/o un elevador de cGMP de forma separada pero
25 como parte del mismo programa de tratamiento o régimen

terapéutico. No es necesario que los componentes se administren esencialmente al mismo tiempo aunque puede ser así si se desea. Por lo tanto la "administración conjunta" incluye, por ejemplo, la administración de un
5 agonista/antagonista de estrógenos y/o un elevador de cGMP como dosificación o formas de dosificación separadas, pero al mismo tiempo. La "administración conjunta" también incluye la administración separada en diferentes momentos y en cualquier orden. Por ejemplo, cuando sea adecuado un paciente
10 puede tomar uno o más componentes del tratamiento por la mañana y el otro u otros componentes restantes por la noche.

Las "afecciones que responden a un aumento de los niveles de testosterona" incluyen aquellas afecciones
15 causadas por un déficit de testosterona. En la infancia, el déficit de andrógenos tiene algunas consecuencias, pero si tiene lugar en el momento esperado de la pubertad se obstaculiza el desarrollo sexual secundario. Los pacientes con hipogonadismo presentan un desarrollo muscular pobre, una
20 voz aguda, crecimiento testicular y fállico inadecuado, escroto pequeño, vello axilar y púbico ralo y ausencia de vello corporal. Estos pacientes pueden desarrollar ginecomastia y alcanzar proporciones corporales eunucoides debido a la fusión retardada de la epífisis y al crecimiento
25 de los huesos continuado. En la madurez, el déficit de

andrógenos presenta unas manifestaciones variadas que dependen del grado y gravedad del déficit. Son comunes una menor líbido, una menor potencia y un menor vigor general. Con hipogonadismo de larga duración pueden presentarse

5 atrofia testicular, arrugas finas de la piel en torno a los ojos y los labios y vello corporal ralo. También se puede desarrollar osteopenia y ginecomastia. Las indicaciones adicionales con respuesta al tratamiento con testosterona incluyen líbido disminuida en sujetos hembra incluyendo

10 mujeres postmenopáusicas, timidez en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas, estimulación de la eritropoyesis y tratamiento de anemia, tratamiento de edema angioneurótico hereditario, pequeña estatura, carcinoma de pecho, estimulación del crecimiento muscular e incremento del

15 balance del nitrógeno.

La "timidez" se define además como un temor inapropiado a circunstancias difíciles o a relaciones sociales o una reserva inapropiada atribuible a una afección

20 postmenopáusica. La timidez y otras tendencias sociales pueden evaluarse utilizando los cuestionarios de medida de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) que se complementa con un estudio clínico con control de placebo de doble ciego del tamaño adecuado. El MOS 36-Item Short Form

25 Health Survey (Encuesta sobre salud con formulario de

preguntas breves) (MOS SF-36) es un instrumento para la medida de la HRQL que desarrollaron A.L. Stewart, R. Hays y J.E. Ware (Ware, J.E. y Sherbourne C.D., Med Care; 30:473, 1992, Stewart A.L., y col., JAMA; 262:907, 1989, Tarlov A.R., y col., JAMA; 262:925, 1989, McHorney C.A., y col., Med Care; 32:40, 1994). El MOS SF-36 recoge información del paciente en las áreas de funcionalidad física; limitaciones de rol debidas a problemas físicos de salud; dolor corporal; funcionalidad social; salud mental general; limitaciones de rol debidas a problemas emocionales, de vitalidad, energía o fatiga y percepciones de salud en general. Otro instrumento de medida de la HRQL es el Perfil de Salud de Nottingham (Hunt S.M., y col., Soc Sci Med; 15 A:221, 1981, Hunt S.M., y col., J Royal Coll Gen Pract; 35:185, 1985), una escala de dos partes y de 46 puntos que mide los problemas de salud física, social y emocional y su influencia en la funcionalidad.

La "disfunción sexual en un sujeto macho" incluye la disminución de la libido (trastorno de deseo sexual hipoactivo) en el que las fantasías sexuales y el deseo de actividad sexual disminuyen o no existen de forma persistente o recurrente, causando un malestar fuerte o dificultades interpersonales. También se incluyen los trastornos orgásmicos en sujetos macho caracterizados por un retraso o

ausencia persistente o recurrente de orgasmo después de la excitación sexual normal, y la disminución de la potencia (disfunción eréctil).

5 La "disminución de la libido en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas", es un trastorno de deseo sexual hipoactivo, al igual que se definió en el trastorno sexual del sujeto macho, en el que las fantasías sexuales y el deseo de actividad sexual disminuían o estaban
10 ausentes de forma persistente o recurrente en una mujer postmenopáusica.

"Los efectos adversos asociados a la testosterona" incluyen policitemia (y riesgo aumentado de apoplejía),
15 ginecomastia, agrandamiento prostático, retención de sodio y agua, deterioro de la función hepática, hipercolesteremia y eliminación de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad.

20 El término "sujeto hembra que incluye mujeres postmenopáusicas" se define para que incluya animales hembra incluyendo al ser humano, y entre estos, no solamente mujeres de avanzada edad que han pasado la menopausia sino también mujeres que han sufrido histerectomía o que por alguna otra
25 razón no presentan producción de estrógenos, tal como

aquellas que han sufrido durante largos periodos la administración de corticosteroides, que han sufrido el síndrome de Cushion o que presentan disgénesia gonadal.

- 5 Un "agonista/antagonista de estrógenos" es un compuesto que afecta a algunos de los mismos receptores a los que afecta el estrógeno, pero no a todos, y en algunos casos, antagonizan o bloquean el estrógeno. Se conoce también como un "modulador del receptor de estrógenos selectivo" (SERM).
- 10 "Agonistas/antagonistas de estrógenos" puede hacer referencia también a los antiestrógenos aunque presenten alguna actividad estrogénica en algunos receptores de estrógenos. Los agonistas/antagonistas de estrógenos no son, por lo tanto, aquellos que se denominan comúnmente "antiestrógenos
- 15 puros". Los antiestrógenos que pueden también actuar como agonistas se denominan antiestrógenos de tipo I. Los antiestrógenos de tipo I activan el receptor de estrógenos para unirse fuertemente en el núcleo durante un tiempo prolongado pero empeorando la regeneración del receptor
- 20 (Clark y col., Steroids 22:707, 1973, Capony y col., Mol Cell Endocrinol, 3:233, 1975).

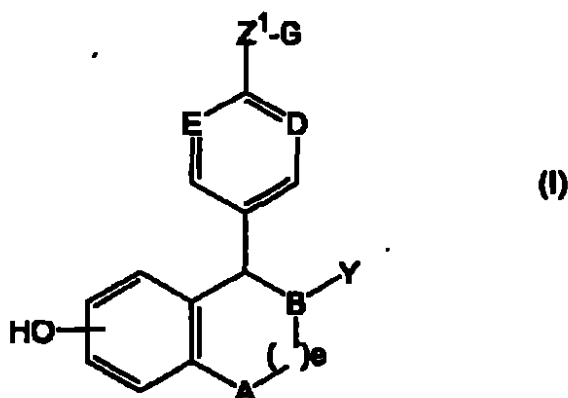
Los agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos de la presente invención incluyen los compuestos descritos en

25 la Patente de Estados Unidos 5.552.412. Estos compuestos se

167

describen mediante la fórmula (I) que se da a continuación:

5



10

en la que

A se selecciona entre CH_2 y NR ;

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y N;

15

Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

20 (b) naftilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(c) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

25 (d) cicloalquenilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente

entre R^4 ;

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

10 o

(g) un sistema de anillo biciclo constituido por un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo de fenilo, conteniendo el mencionado anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R^4 ;

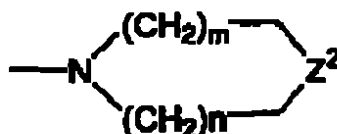
Z^1 es

- (a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;
- (b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$;
- (c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;
- (d) $-OCHR^2CHR^3-$; o
- (e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G es

- (a) $-NR^7R^8$;

(b)



5

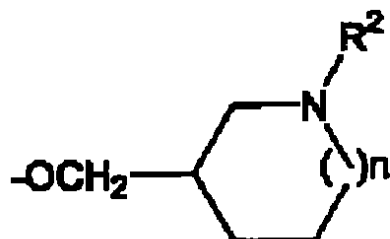
en la que n es 0, 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; Z² es -NH-,
 -O-, -S- o -CH₂-; opcionalmente condensado por los átomos de
 carbono adyacentes con uno o dos anillos de fenilo y,
 10 opcionalmente sustituido independientemente sobre el carbono
 con uno a tres sutituyentes y, opcionalmente,
 independientemente sobre el nitrógeno con un sustituyente
 químicamente adecuado seleccionado entre R⁴; o

(c) una amina bicíclica que contiene de cinco a
 15 doce átomos de carbono, estando los anillos bien unidos
 mediante puentes bien condensados y opcionalmente sustituida
 con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente
 entre R⁴; o

20 Z¹ y G en combinación pueden ser

25

28

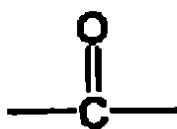


5

W es

- (a) $-\text{CH}_2-$
- (b) $-\text{CH}=\text{CH}-$;
- (c) $-\text{O}-$;
- (c) $-\text{NR}^2-$;
- (e) $-\text{S}(\text{O})_x-$;
- (f)

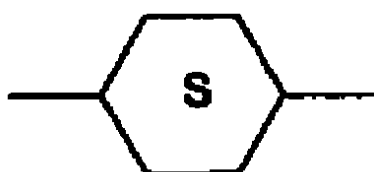
10



15

- (g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$;
- (h) $-\text{CONR}^2-$;
- (i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$;
- (j)

20



25

;o

(k) $-C\equiv C-$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^1 y R^3 son independientemente

(a) hidrógeno; o

5 (b) alquilo C_1-C_4 ;

R_4 es

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) alquilo C_1-C_6 ;

10 (d) alcoxi C_1-C_4 ;

(e) aciloxi C_1-C_4 ;

(f) (alquil C_1-C_4)tio;

(g) (alquil C_1-C_4)sulfinilo;

(h) (alquil C_1-C_4)sulfonilo;

15 (i) hidroxialquilo C_1-C_4 ;

(j) arilalquilo C_1-C_4 ;

(k) $-CO_2H$;

(l) $-CN$;

(m) $-CONHOR$;

20 (n) $-SO_2NHR$;

(o) $-NH_2$;

(p) (alquil C_1-C_4)amino;

q) di(alquil C_1-C_4)amino;

(r) $-NHSO_2R$;

25 (s) $-NO_2$;

(t) -arilo; o

(u) -OH;

R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_8 o forman juntos un anillo carbocíclico C_3-C_{10} ;

5 R^7 y R^8 son independientemente

(a) fenilo;

(b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10} , saturado o insaturado;

(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre -O-, -N- y -S-;

10 (d) H;

(e) alquilo C_1-C_8 ; o

(f) forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno con R^5 y R^6 ;

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar
15 sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, alcoxi, hidroxí y carboxi;

un anillo formado por R^7 y R^8 que puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo;

20 e es 0, 1 ó 2;

m es 1, 2 ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1, 2 ó 3;

25 e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales

de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternarias farmacológicamente aceptables no tóxicos y profármacos de los mismos.

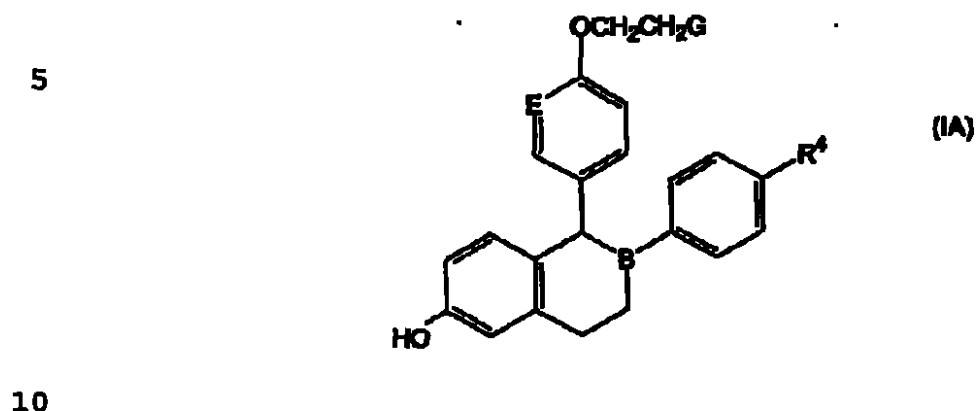
- 5 Por halo se entiende cloro, bromo, yodo o fluoro o por halógeno se entiende cloro, bromo, yodo o flúor.

Por alquilo se entiende una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificada. Los ejemplos de tales grupos alquilo (suponiendo que la longitud designada incluya el ejemplo particular) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo.

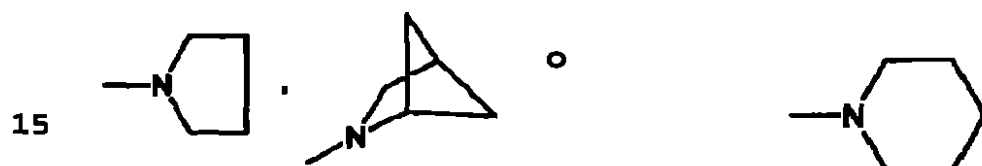
- 15 Por alcoxi se entiende una cadena de alquilo saturada lineal o ramificada enlazada mediante un grupo oxo. Los ejemplos de tales grupos alcoxi (suponiendo que la longitud designada se incluya el ejemplo particular) son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, hexoxi e isohexoxi.

El signo negativo o positivo entre paréntesis usado en el presente documento en la nomenclatura indica la dirección en la que el estereoisómero en cuestión desvía el plano de la luz polarizada.

Además se prefieren los compuestos de la invención de fórmula (IA):



en la que G es:



R^4 es H, OH, F o Cl; y B y E se seleccionan independientemente entre CH y N.

20

Los compuestos especialmente preferidos de la invención para la composiciones y procedimientos son:

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidín-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

25 (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-

5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-

5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pirrolodinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-

5 hidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

1-(4'-pirrolidinotetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-

hidroxil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol; y

10 1-(4'-pirrolidinotetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una sal especialmente preferida de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol es la sal tartrato.

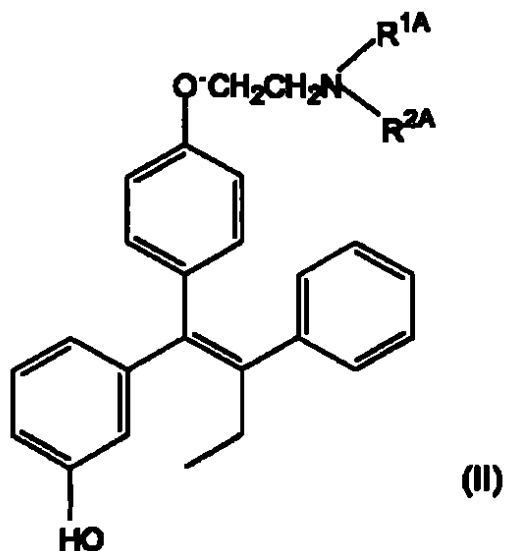
15

Otros agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos se describen en el documento US 5.047.431. La estructura de estos compuestos se describe mediante la fórmula (II) siguiente:

20

25

5



10

en la que

R^{1A} y R^{2A} pueden ser iguales o diferentes con la condición de que, cuando R^{1A} y R^{2A} sean iguales, son cada uno un grupo metilo o etilo, y, cuando R^{1A} y R^{2A} sean diferentes, uno de ellos es un grupo metilo o un grupo etilo y el otro es un grupo hidrógeno o un grupo bencilo; y sales y precursores farmacológicos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

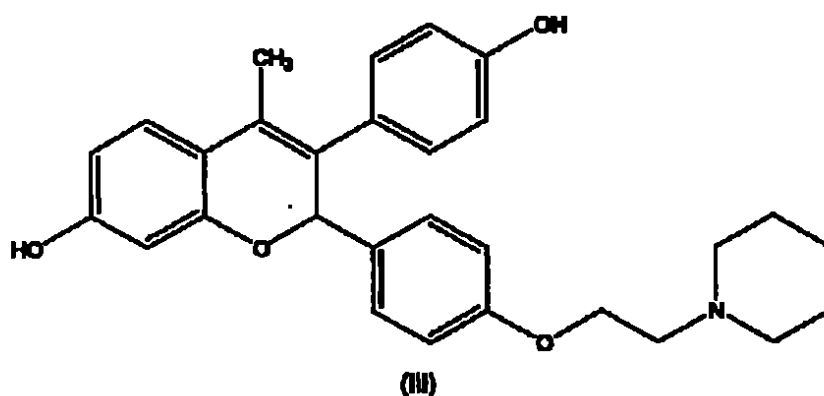
20

Los agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos adicionales son el tamoxifeno: (etanamina, 2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetil, (Z)-2-, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato(1:1)) y otros compuestos descritos en la patente de Estados Unidos 4.536.516; 4-hidroxitamoxifeno (es decir, tamoxifeno en el que el resto 2-fenilo presenta

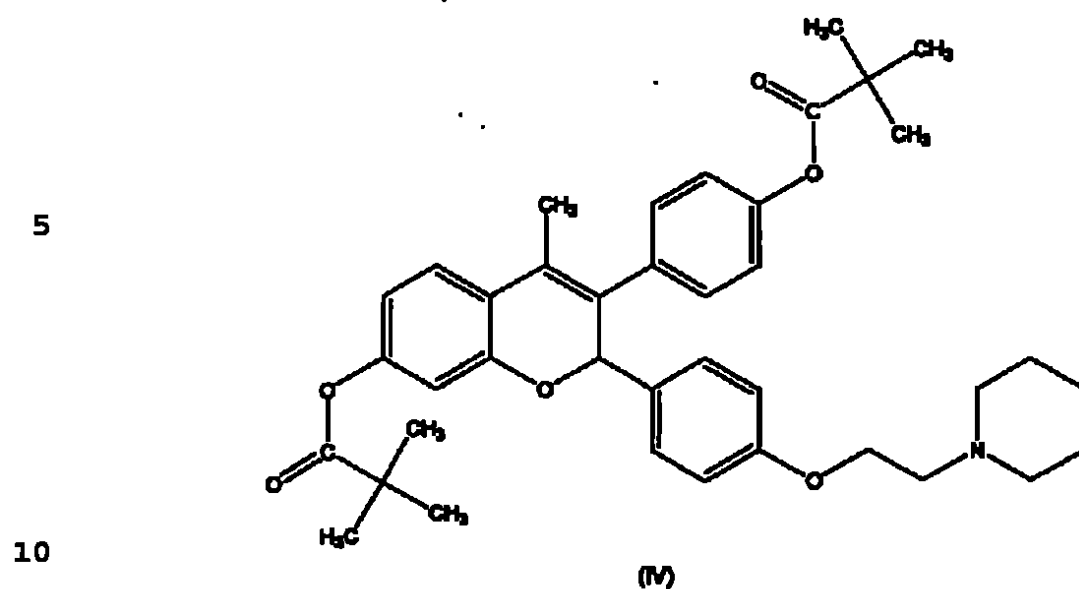
25

un grupo hidroxil en la posición 4) y otros compuestos descritos en la patente de Estados Unidos 4.623.660; raloxifeno: (metanona, [6-hidroxil-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tien-3-il][4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-, clorhidrato) y otros compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos 4.418.068, 5.393.763, 5.457.117, 5.478.847 y 5.641.790; toremifeno: (etanamina, 2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetil-, (Z)-, 2-hidroxil-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) y otros compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos 4.696.949 y 4.996.225; centcromano: 1-[2-[[4-(metoxil-2,2, dimetil-3-fenil-croman-4-il)-fenoxi]-etil]-pirrolidina y otros compuestos descritos en la patente de Estados Unidos 3.822.287; idoxifeno: pirrolidina, 1-[-[4-[[1-(4-yodofenil)-2-fenil-1-butenil]fenoxi]etil] y otros compuestos descritos en la patente de Estados Unidos 4.839.155; 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)bencil]-naftalen-2-ol y otros compuestos descritos en la patente de Estados Unidos 5.484.795; y {4-[2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]fenil}-[6-hidroxil-2-(4-hidroxil-fenil)-benzo[b]tiofen-3-il)-metanona y otros compuestos descritos en la solicitud internacional publicada WO 95/10513. Otros compuestos preferidos incluyen el GW 5638 y el GW 7604. La síntesis de estos compuestos se describe en Wilson y col., J Med. Chem., 1994; 37:1550-1552.

Otros agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos incluyen el EM-652 (como se muestra en la fórmula designada en el presente documento como fórmula (III) y el EM-800 (como se muestra en la fórmula designada en el presente documento como fórmula (IV)). La síntesis de EM-652 y EM-800 y la actividad de diferentes enantiómeros se describe en Gauthier y col., J. Med. Chem., 1997:40:2117-2122.



37

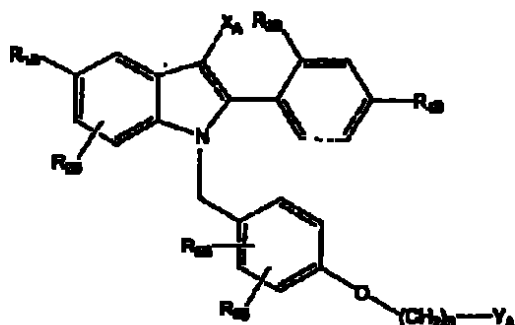


Otros agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos incluyen el TSE 424 y otros compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos 5.998.402, 5.985.910, 5.780.497, 5.880.137 y en la solicitud de patente europea EP 0802183 A1 que incluyen los compuestos descritos mediante las fórmulas designadas en el presente documento como V y VI, a continuación:

20

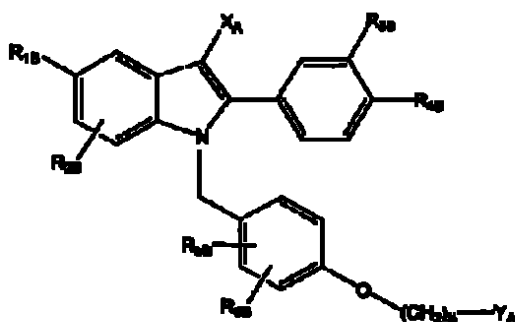
25

5



(V)

10



(VI)

15

20 en las que:

R_{18} se selecciona entre H, OH o los ésteres C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada) o éteres de alquilo C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada o cíclicos) de los mismos, o halógenos; o éteres C_1-C_4 halogenados que incluyen éter de trifluorometilo y éter de triclorometilo.

25

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente entre H, OH o los ésteres C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada) o éteres de alquilo C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada o cíclicos) de los mismos, o halógenos; o éteres C_1-C_4 halogenados que incluyen éter de trifluorometilo y éter de triclorometilo, ciano, alquilo C_1-C_6 (de cadena lineal o ramificada), o trifluorometilo;

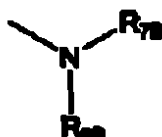
X_A se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , ciano, nitro, trifluorometilo y halógeno;

s es 2 ó 3;

Y_A se selecciona entre:

a) el resto:

15



en el que R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo C_1-C_6 , o fenilo opcionalmente sustituido con CN, alquilo C_1-C_6 (de cadena lineal o ramificada), alcoxi C_1-C_6 (de cadena lineal o ramificada), halógeno, -OH, -CF₃ u -OCF₃;

b) un heterociclo de cinco miembros saturado, insaturado

o parcialmente insaturado que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -N= y -S(O)_u-, en el que u es un número entero entre 0 y 2, opcionalmente sustituido con de 1 a 3
 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)tio, (alquil C₁-C₄)sulfinilo, (alquil C₁-C₄)sulfonilo, hidroxialquilo C₁-C₄, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂,
 10 (alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos alquilo (C₁-C₄);

c) un heterociclo de seis miembros saturado, insaturado
 15 o parcialmente insaturado que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -N= y -S(O)_u-, en el que u es un número entero entre 0 y 2, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo
 20 constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)tio, (alquil C₁-C₄)sulfinilo, (alquil C₁-C₄)sulfonilo, hidroxialquilo C₁-C₄, -CO₂H, -CN, -CONHR₁, -NH₂, (alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B},
 25 -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos

alquilo (C₁-C₄);

d) un heterociclo de siete miembros saturado, insaturado o parcialmente in saturado que contiene hasta dos
5 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -N= y -S(O)_u-, en el que u es un número entero entre 0 y 2, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo
10 C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)tio, (alquil C₁-C₄)sulfinilo, (alquil C₁-C₄)sulfonilo, hidroxialquilo C₁-C₄, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, (alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos
15 alquilos C₁-C₄; o

e) un heterociclo bicíclico que contiene de 6 a 12 átomos de carbono con los anillos por puentes o bien condensados y que contiene hasta dos heteroátomos
20 seleccionados entre el grupo constituido por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)- y -S(O)_u-, en el que u es un número entero entre 0 y 2, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄,
25 trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄,

(alquil C₁-C₄)tio, (alquil C₁-C₄)sulfinilo, (alquil C₁-C₄)sulfonilo, hidroxialquilo C₁-C₄, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -N=, (alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos alquilos (C₁-C₄); e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternarias farmacéuticamente aceptables no tóxicos y profármacos de los mismos.

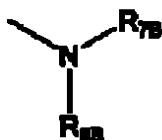
10 Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos que presentan la estructura general V y VI anterior, en la que:

R_{1B} se selecciona entre H, OH o los ésteres C₁-C₁₂ o éteres de alquilo de los mismos, y halógeno;

R_{2B}, R_{3B}, R_{4B}, R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente entre H, OH o los ésteres C₁-C₁₂ o éteres de alquilo C₁-C₁₂ de los mismos, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆ o trihalometilo, 20 preferiblemente trifluorometilo, con la condición de que cuando R_{1B} sea H, R_{2B} no sea OH;

X_A se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, ciano, nitro, trifluorometilo y halógeno;

25 Y_A es el resto:



5 R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 o combinados como $-(CH_2)_w-$, en el que w es un número entero entre 2 y 6, formando así un anillo que estará opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo de hidrógeno, hidroxilo, halo,

10 alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, hidroxialquilo C_1-C_4 , $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH$ (alquil C_1-C_4), $-NH_2$, (alquil C_1-C_4)amino, di(alquil C_1-C_4)amino, $-NHSO_2$ (alquil C_1-C_4), $-CO$ (alquiol C_1-C_4) y $-NO_2$; e isómeros

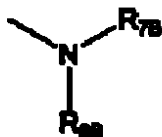
15 ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternarias farmacéuticamente aceptables no tóxicos y profármacos de los mismos.

20 Los anillos formados por un concatenado de R_{7B} y R_{8B} , mencionados anteriormente, pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, anillos de aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, hexametilenamina o heptametilenamina.

25 Los compuestos más preferidos de fórmulas estructurales

V y VI anteriores, son aquellos en los que R_{1B} es OH, $R_{2B} - R_{6B}$ son como se definió anteriormente; X_A se selecciona entre el grupo constituido por Cl, NO_2 , CN, CF_3 o CH_3 ; Y_A es el resto

5



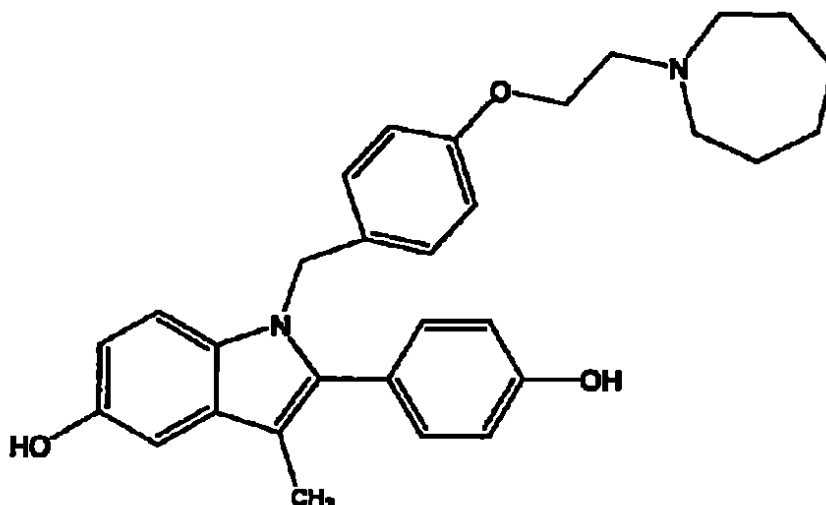
y R_{7B} y R_{8B} están concatenados juntos como $-(CH_2)_t-$, en el que t es un número entero de 4 a 6, para formar un anillo
 10 opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo de hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, (alquil C_1-C_4)tio, (alquil C_1-C_4)sulfinilo, (alquil C_1-C_4)sulfonilo, hidroxialquilo C_1-C_4 , $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH$ alquilo
 15 (C_1-C_4) , $-NH_2$, (alquil C_1-C_4)amino, di(alquil C_1-C_4)amino, $-NHSO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-NHCO$ (alquilo C_1-C_4) y $-NO_2$; e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternarias farmacéuticamente aceptables no tóxicos y profármacos de los
 20 mismos.

Otro compuesto preferido es el TSE-424 como se describe mediante la fórmula designada en el presente documento como fórmula (Va) a continuación:

25

45

5



10

(Va)

La invención en cuestión también incluye agonistas/antagonistas de estrógenos marcados con isótopos que son estructuralmente idénticos a los descritos anteriormente, pero en los que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que presenta una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{33}S , ^{18}F y Cl^{36} respectivamente. Los compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos precursores que contengan los mencionados isótopos y/o otros isótopos de otros átomos están

25

dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales se incluyen isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en fármacos y/o en ensayos de distribución de tejido sustrato. Los isótopos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren de forma particular por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como el deuterio, es decir, ^2H , puede dar lugar a ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo el incremento *in vivo* del tiempo de semivida o requerimientos de dosificación más reducida y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse por lo general por procedimientos conocidos o de la bibliografía y por sustitución de un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente asequible.

20

Los químicos farmacéuticos reconocerán fácilmente que los compuestos activos fisiológicamente que presentan grupos hidroxí accesibles se administran frecuentemente en forma de ésteres farmacéuticamente aceptables. La bibliografía acerca de tales compuestos, tales como el estradiol, proporciona un

25

gran número de ejemplos de tales ésteres. Los compuestos de la presente invención no son una excepción a este respecto, y pueden administrarse eficazmente como un éster formado sobre los grupos hidroxilo, tal como un especialista en la química farmacéutica esperaría. Aunque el mecanismo todavía no se ha investigado, se cree que los ésteres se escinden metabólicamente en el cuerpo y el fármaco real, que se administra en esa forma, es el compuesto hidroxilo mismo. Es posible, tal como se sabe en la química farmacéutica, ajustar la velocidad o la duración de acción del compuesto mediante la elección apropiada de los grupos éster.

Ciertos grupos éster se prefieren como sustituyentes de los compuestos de la presente invención. Los agonistas/antagonistas de estrógenos pueden contener grupos éster en varias posiciones como se definió anteriormente en el presente documento, estando estos grupos representados como COOR^9 , R^9 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{14}$, cloroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, fenilo o fenilo mono- o disustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxilo, nitro, cloro, flúor o tri(cloro o fluoro)metilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto de las composiciones, estuches y procedimientos de la presente

invención que es capaz de inhibir los síntomas de las afecciones patológicas descritas. La dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con la presente invención se determinará, por supuesto, de las circunstancias con las 5 circunstancias particulares del caso, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado del paciente y la gravedad de la afección patológica a tratar.

10 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden estar formadas por el compuesto mismo, o en algunos casos por sus ésteres, e incluyen las sales farmacéuticamente aceptables que se utilizan frecuentemente en la química 15 farmacéutica. Por ejemplo, las sales pueden formarse con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácidos sulfónicos incluyendo agentes como ácido naftalensulfónico, ácido metanosulfónico y ácido toluensulfónico, ácido sulfúrico, 20 ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido piro-sulfúrico, ácido metafosfórico, ácido succínico, ácido fórmico, ácido ftálico, ácido láctico y similares, lo más preferible con ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido acético y ácido propiónico. 25 Una sal preferida de (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-

etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol es la sal D-(-)-tartrato.

Los compuestos de la presente invención, como se
5 discutió anteriormente, se administran frecuentemente en
forma de sales de adición de ácidos. Las sales se preparan
convenientemente, de la forma usual en química orgánica,
haciendo reaccionar el compuesto de la presente invención con
un ácido adecuado, tal como los descritos anteriormente. Las
10 sales se forman rápidamente con grandes rendimientos a
temperaturas moderadas, y se obtienen frecuentemente
simplemente por aislamiento del compuesto en un medio ácido
adecuado como etapa final de la síntesis. El ácido formador
de la sal se disuelve en un disolvente orgánico apropiado,
15 o un disolvente orgánico acuoso, tal como un alcohol, una
cetona o un éster. Por otro lado, si se desea el compuesto
de la presente invención en forma de base libre, se aísla en
una etapa final en medio básico de acuerdo con la práctica
habitual. Una técnica preferida para la preparación de
20 clorhidratos es disolver la base libre en un disolvente
adecuado y secar la solución cuidadosamente, tal como sobre
tamices moleculares, antes de burbujear cloruro de hidrógeno
gas.

25 La dosis de un compuesto de la presente invención a

administrar a un humano es muy variable y está sujeta al juicio del facultativo responsable. Se debería tener en cuenta que puede ser necesario ajustar la dosis de un compuesto cuando se administre en forma de sal, tal como tartrato, y la sal forme un resto que tiene un peso molecular considerable. El intervalo general de la cantidad de administración eficaz de los compuestos está entre aproximadamente 0,001 mg/día y aproximadamente 250 mg/día. Un cantidad preferida está entre 0,010 mg/día y 200 mg/día. Por supuesto, es frecuentemente práctico administrar la dosis diaria de un compuesto en partes, a diferentes horas del día. Sin embargo, en determinados casos, la cantidad de compuesto administrado dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación usada y la vía de administración.

La vía de administración de los compuestos de la presente invención no es crítica. Se prefiere por lo general administrar un compuesto oralmente por razones de conveniencia. Sin embargo, los compuestos pueden administrarse de forma igualmente eficaz por vía percutánea o como supositorios para absorción por el recto o por la vagina, si se desea en un caso determinado. Se pueden utilizar todos los tipos habituales de composiciones, incluyendo comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas,

soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones. Las composiciones se formulan para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria en una unidad de dosificación que puede ser un
5 comprimido o cápsula único o un volumen conveniente de un líquido.

Por lo general, todas las composiciones se preparan de acuerdo con los procedimientos habituales de la química
10 farmacéutica y por aquellos procedimientos descritos en las patentes de Estados Unidos mencionadas anteriormente.

Las cápsulas se preparan mezclando el compuesto con un diluyente adecuado y rellenando las cápsulas con la cantidad
15 adecuada de mezcla. Los diluyentes habituales incluyen sustancias en polvo inertes tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles
20 similares.

Los comprimidos se preparan por compresión directa, por granulación húmeda o por granulación seca. Sus formulaciones incorporan habitualmente diluyentes, aglutinantes,
25 lubricantes y disgregantes así como el compuesto. Los

diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Son también útiles los derivados de la
5 celulosa en polvo. Los aglutinantes de comprimido típicos son sustancias como el almidón, la gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Son también convenientes las gomas naturales y sintéticas, incluyendo goma arábiga, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidona
10 y similares. El polietilenglicol, la etilcelulosa y algunas ceras pueden servir también como aglutinantes.

Puede ser necesario un lubricante en una formulación de comprimido para prevenir que el comprimido y los punzones se
15 peguen al troquel. El lubricante se escoge entre sólidos lúbricos como talco, estearato de magnesio y de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los disgregantes de comprimidos son sustancias que se
20 hinchan cuando se humedece hasta romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas, más en particular pueden utilizarse almidón de maíz y de patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo,
25 resinas intercambiadoras de cationes, ácido algínico, goma

guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, por ejemplo, así como también laurilsulfato de sodio.

Los comprimidos se recubren frecuentemente con azúcar como aroma y un agente de revestimiento, o con un agente protector que forma una película, a fin de modificar las propiedades de disolución del comprimido. Asimismo, los compuestos pueden formularse también en forma de comprimidos masticables, empleando grandes cantidades de sustancias con sabor agradable, tal como el manitol, en la formulación, de acuerdo con lo establecido actualmente en la técnica.

Cuando se desee administrar un compuesto en forma de supositorio, se pueden utilizar las bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional que se puede modificar por la adición de ceras para aumentar ligeramente su punto de fusión. Se usan frecuentemente las bases de supositorio miscibles en agua comprenden de forma particular polietilenglicoles de varios pesos moleculares.

20

El efecto de los compuestos puede retardarse o prolongarse mediante la formulación adecuada. Por ejemplo, se puede preparar un gránulo ligeramente soluble del compuesto e incorporarlo en el comprimido o en la cápsula. La técnica puede mejorarse preparando gránulos con diferentes

25

velocidades de disolución y rellenando las cápsulas con una mezcla de estos gránulos. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resista la disolución durante un periodo predecible de tiempo. Incluso puede alargarse la actividad de las preparaciones parenterales disolviendo o suspendiendo el compuesto en vehículos oleosos o emulsionados que hagan que se disperse únicamente de forma lenta en el suero.

El término "profármaco" significa compuestos que se transforman in vivo para dar un compuesto de la presente invención. La transformación puede tener lugar por varios mecanismos, tal como mediante hidrólisis en sangre. T. Higuchi y W. Stella aportan una buena discusión acerca del uso de los profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", volumen 14 de *A.C.S. Symposium Series*, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, edición Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

20

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como alquilo (C_1-C_8), alcanoil (C_2-C_{12})oximetilo, 1-

(alcanoiloxi)etilo con de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo con de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxycarboniloximetilo con de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxycarboniloxi)etilo con de 4 a 7 átomos de carbono, 1-
 5 metil-1-(alcoxycarboniloxi)etilo con de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxycarbonil)aminometilo con de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxycarbonil)amino)etilo con de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-(alquil C₁-C₂)aminoalquilo (C₂-C₃)
 10 (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-di(alquil C₁-C₂)carbamoil-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C₂-C₃).

De forma similar si un compuesto de la presente
 15 invención comprende un grupo funcional alcohol, se puede formar un profármaco por reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como alcanoil (C₁-C₆)oximetilo, 1-(alcanoil (C₁-C₆)oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil (C₁-C₆)oxi)etilo, (alcoxi C₁-C₆)carboniloximetilo, N-(alcoxi C₁-C₆)carbonilaminometilo, succinoílo, alcanofílo
 20 (C₁-C₆), α-aminoalcanofílo (C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacilo-α-aminoacilo, estando cada grupo α-aminoacilo seleccionado independientemente entre L-aminoácidos de origen natural, P(O)(OH)₂, -P(O)(O-alquilo (C₁-C₆))₂ o glicosilo (el
 25 radical resultante de la eliminación del grupo hidroxilo de

la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional amino, se puede formar un profármaco mediante reemplazamiento de un átomo de hidrógeno en el grupo amino por un grupo tal como R^X -carbonilo, R^XO -carbonilo, NR^XR^X -carbonilo siendo R^X y R^X cada uno independientemente (alquilo(C_1-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_7), bencilo o R^X -carbonilo es un α -aminoacilo natural o un α -aminoacilo natural- α -aminoacilo natural, $-C(OH)C(O)OY^x$ en el que (Y^x es H, alquilo (C_1-C_6) o bencilo), $-C(OY^{x0})Y^{x1}$ en el que Y^{x0} es alquilo (C_1-C_4) y Y^{x1} es alquilo (C_1-C_6), carboxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_4) o mono-N o di-N,N-(alquil C_1-C_6) aminoalquilo, $-C(Y^{x2})Y^{x3}$ en el que Y^{x2} es H o metilo y Y^{x3} es mono-N- o di-N,N-(alquil C_1-C_6) amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Para el tratamiento de la disfunción sexual en sujetos macho, los agentes elevadores de cGMP pueden coadministrarse con el agonista/antagonista de estrógenos de la presente invención bien de forma separada o bien en una composición única.

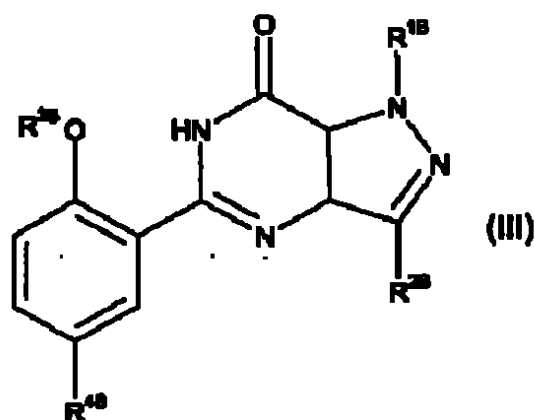
Los agentes elevadores de cGMP preferidos son los inhibidores de cGMP PDE. Se prefieren de forma particular los inhibidores de cGMP PDE que son selectivos para cGMP PDE más

que para 3',5'-monofosfato de adenosina cíclicos
fosfodiesterasas (cAMP PDE) y/o que sean inhibidores
selectivos de la isoenzima cGMP PDE_v. Tales inhibidores de
cGMP PDE particularmente preferidos se describen en las
5 patentes de Estados Unidos 5.250.534, 5.346.901, 5.272.147
y en la solicitud de patente internacional publicada como WO
94/28902 que designa, *inter alia*, a los Estados Unidos, cada
una de las cuales se incorpora en el presente documento como
referencia.

10

Los inhibidores de cGMP PDE_v preferidos incluyen los
compuestos de fórmula (III):

15



20

en la que:

R¹⁸ es H; alquilo C₁-C₃; perfluoroalquilo C₁-C₃; o
cicloalquilo C₃-C₆;

R²⁸ es H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con
25 cicloalquilo C₃-C₆; perfluoroalquilo C₁-C₃; o cicloalquilo C₃-

C₆;

R^{3B} es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₆; perfluoroalquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₆; alqueno C₃-C₆; o alquino C₃-C₆;

5 R^{4B} es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con OH, NR^{5B}R^{6B} o CO₂R^{7B}; alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido con CN, CONR^{5B}R^{6B}, CN, CONR^{5B}R^{6B} o CO₂R^{7B}; alcanoílo C₂-C₄ opcionalmente sustituido con NR^{5B}R^{6B}; (hidroxi)alquilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido con NR^{5B}R^{6B}; (alcoxi C₂-C₃)alquilo C₁-C₂
10 opcionalmente sustituido con OH o NR^{5B}R^{6B}; CONR^{5B}R^{6B} CO₂R^{7B}; halo; NR^{5B}R^{6B}; NHSO₂NR^{5B}R^{6B}; NHSO₂R^{8B}; SO₂NR^{9B}R^{10B} o fenilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo o triazolilo alguno de los cuales sustituido opcionalmente con metilo;

15 R^{5B} y R^{6B} son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₄, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidino, morfolino, 4-N(R^{11B})-piperazinilo o imidazolilo en el que el mencionado grupo está opcionalmente sustituido con metilo u OH;

20 R^{7B} es H o alquilo C₁-C₄;

R^{8B} es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con NR^{5B}R^{6B};

R^{9B} y R^{10B} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidino, morfolino o 4-N(R^{12B})-piperazinilo en el que el mencionado grupo está
25 opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₃,

$\text{NR}^{13\text{B}}\text{R}^{14\text{B}}$ o $\text{CONR}^{13\text{B}}\text{R}^{14\text{B}}$;

$\text{R}^{11\text{B}}$ es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido con fenilo; (hidroxi)alquilo $\text{C}_2\text{-C}_3$ o alcanofilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

$\text{R}^{12\text{B}}$ es H; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; (alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$)alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$;
 5 (hidroxi)alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$; $(\text{R}^{13\text{B}}\text{R}^{14\text{B}}\text{N})$ alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$;
 $(\text{R}^{13\text{B}}\text{R}^{14\text{B}}\text{NOC})$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; $\text{CONR}^{13\text{B}}\text{R}^{14\text{B}}$; $\text{CSNR}^{13\text{B}}\text{R}^{14\text{B}}$; o $\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{13\text{B}}\text{R}^{14\text{B}}$;

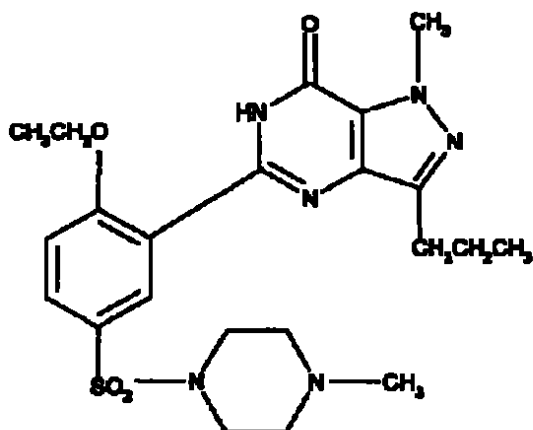
y

$\text{R}^{13\text{B}}$ y $\text{R}^{14\text{B}}$ son cada uno independientemente H; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; (alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$)alquilo $\text{C}_2\text{-C}_4$; o (hidroxi)alquilo $\text{C}_2\text{-C}_4$;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

o una composición farmacéuticamente aceptable que contenga cualquiera de las dos entidades.

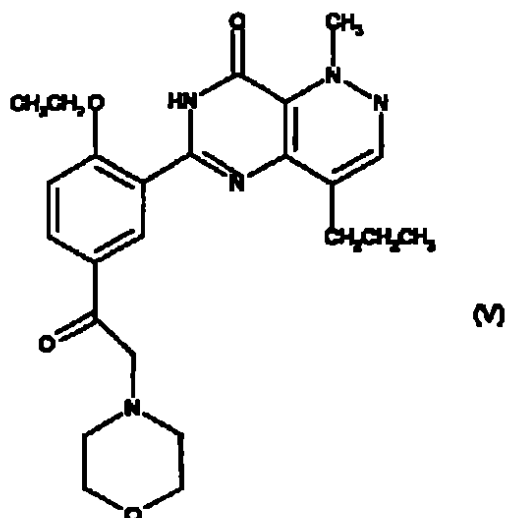
Los inhibidores preferidos de cGMP PDE_v incluyen sildenafilo (preferiblemente la sal citrato) {1-[[3-(6,7-
 15 dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxi-fenil]sulfonilo]-4-metilpiperazina}, que presenta la estructura de fórmula (IV):



60

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, el compuesto que presenta la estructura de fórmula (V):

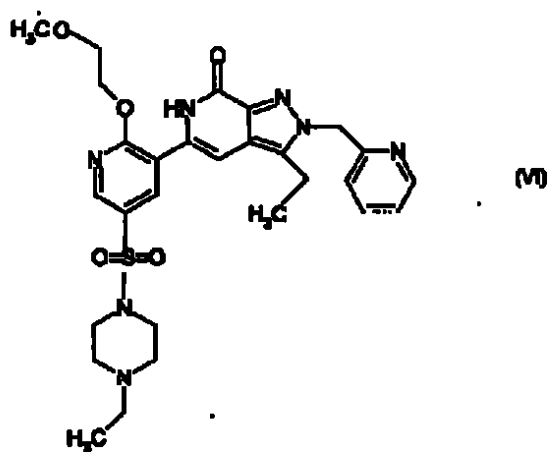
5



10

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y el compuesto 3-etil-5-{5-[4-etilpiperazino)sulfonil]-2-(2-metoxietoxi)pirid-3-il}-2-(2-piridilmetil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona con la fórmula (VI) siguiente:

20



25

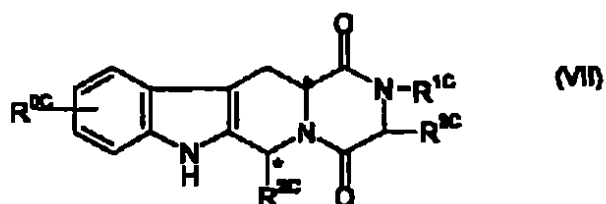
El compuesto de fórmula (V) se describe, por ejemplo,

en las patentes de Estados Unidos 5.272.147 y 5.426.107.

Una sal farmacéuticamente aceptable preferida de sidelanfilo para su uso en la presente invención es la sal
5 citrato, descrita en la solicitud de patente de Estados Unidos en trámite junto con la presente 08/944.546 presentada el 7 de Octubre de 1997.

También se prefieren como inhibidores de cGMP PDE, los
10 compuestos descritos en el documento PCT/EP95/00183, publicado como WO 95/19978 y que designa, *inter alia*, a los Estados Unidos, que se incorpora en el presente documento como referencia, teniendo los mencionados compuestos la fórmula (VII):

15



20

y sales y solvatos de los mismos, en los que:

R^{OC} representa hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{1C} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ; alquenoilo C_2-C_6 ;

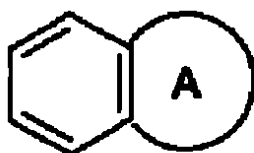
alquinilo C_2-C_6 ; haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 ,

25 (cicloalquil C_3-C_6)alquilo C_1-C_3 , arilalquilo C_1-C_3 o

heteroarilalquilo C_1-C_3 ;

R^{2c} representa un anillo aromático monocíclico opcionalmente sustituido seleccionado entre benceno, tiofeno, furano y piridina o un anillo bicíclico opcionalmente sustituido

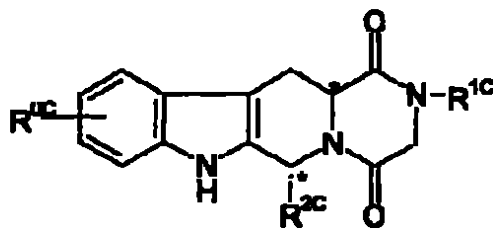
5



unido al resto de la molécula por uno de los átomos de
10 carbono del anillo de benceno y en el que el anillo
condensado A es un anillo de cinco o seis miembros que puede
estar saturado o insaturado de forma parcial o total y que
comprende átomos de carbono y opcionalmente uno o dos
heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno;
15 y R^{3c} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , o R^{1c} y R^{3c} juntos
representan un anillo de alquilo o alquenilo de tres o cuatro
miembros.

Un subconjunto preferido de compuestos que presentan la
20 fórmula VIIa (también descritos en el documento WO 95/19978)
incluye compuestos de fórmula:

63



(VIa)

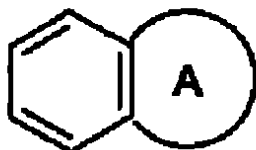
y sales y solvatos de los mismos, en los que:

R^{4C} representa hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{1C} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ; haloalquilo C_1-C_6 ,
 10 cicloalquilo C_3-C_8 , (cicloalquil C_3-C_8)alquilo C_1-C_3 ,
 arilalquilo C_1-C_3 o heteroarilalquilo C_1-C_3 ; y

R^{2C} representa un anillo aromático monocíclico opcionalmente
 sustituido seleccionado entre benceno, tiofeno, furano y
 piridina o un anillo bicíclico opcionalmente sustituido

15



unido al resto de la molécula por uno de los átomos de
 20 carbono del anillo de benceno y en el que el anillo
 condensado A es un anillo de cinco o seis miembros que puede
 estar saturado o insaturado de forma parcial o total y que
 comprende átomos de carbono y opcionalmente uno o dos
 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno.

25

Las dosificaciones orales diarias de los agentes elevadores de CGMP anteriores pueden variar desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg con un intervalo preferido de aproximadamente 20 mg a 5 aproximadamente 100 mg. La dosificación es *ad libitum* de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 4 horas antes de la actividad sexual. Las dosificaciones y el tiempo de dosificación pueden ajustarse para las formas de dosificación tópica tales como cremas o aerosoles. Los agentes elevadores 10 de cGMP de la presente invención incluyen profármacos, esteroisómeros, hidratos, tautómeros y sales de los compuestos descritos. Los agentes elevadores de cGMP de la presente invención pueden formularse y administrarse como se describió para los agonistas/antagonistas de estrógeno 15 anteriores.

Los inhibidores de cGMP PDE útiles en la presente invención como agentes elevadores de cGMP pueden escogerse entre cualquiera de los ya conocidos en la técnica o de los 20 descubiertos y/o desarrollados de aquí en adelante. Los inhibidores de cGMP PDE adecuados incluyen aquellos descritos en cualquiera de las patentes de Estados Unidos siguientes:

- una pirazolo[4,3-d]pirimidín-7-ona 5-sustituida como se describe en el documento US 4.666.908;
- 25 un derivado del ácido griseólico como se describe en

cualquiera de los documentos US 4.634.706, 4.783.532, 5.498.819, 5.532.369, 5.556.975 y 5.616.600;

un derivado de 2-fenilpurinona como se describe en el documento US 4.885.301;

5 un derivado de fenilpiridona como se describe en el documento US 5.254.571;

un derivado de pirimidina condensada como se describe en el documento US 5.047.404;

10 un derivado de pirimidina condensado como se describe en el documento US 5.075.310;

un derivado de pirimidopirimidina como se describe en el documento US 5.162.316;

un compuesto de purina como se describe en el documento US 5.073.559;

15 un derivado de quinazolina como se describe en el documento US 5.147.875;

un derivado de fenilpirimidona como se describe en el documento US 5.118.686;

20 un derivado de imidazoquinoxalinona o su análogo aza como se describe en los documentos US 5.055.465 y 5.166.344;

un derivado de fenilpirimidona como se describe en el documento US 5.290.993;

un derivado de 4-aminoquinazolina como se describe en el documento US 5.436.233 o 5.439.895;

25 un derivado de 4,5-dihidro-4-oxo-pirrolo[1,2-

a]quinoxalina como se describe en el documento US 5.405.847;

un derivado de guanina policíclico como se describe en el documento US 5.393.755;

un compuesto heterocíclico nitrogenado como se describe
5 en el documento US 5.576.322;

un derivado de quinazolina como se describe en el documento US 4.060.615;

una pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona 6-heterocíclica como se describe en el documento US 5.294.612; y

10 un derivado de 4-aminoquinazolina como se describe en el documento US 5.436.233;

Otras descripciones de inhibidores de cGMP PDE incluyen las siguientes, y todas ellas se incorporan en el presente documento como referencia:

15 Publicación de solicitud de patente europea (EPA) n° 0428268;

Patente europea 0442204;

Publicación de solicitud de patente internacional n° WO 94/19351;

20 Solicitud de patente japonesa 5-222000;

European Journal of Pharmacology. 251, (1994), 1;

Publicación de solicitud de patente internacional n° WO 94/22855;

un derivado de pirazolopirimidina como se describe en
25 la solicitud de patente europea 0636626;

un derivado de 4-aminopirimidina como se describe en la solicitud de patente europea 0640599;

un derivado de imidazoquinazolina como se describe en la solicitud de patente internacional WO 95/06648;

5 un derivado de ácido antranílico como se describe en la solicitud de patente internacional WO 95/18097;

un derivado tetracíclico como se describe en la solicitud de patente internacional WO 95/19978;

10 un derivado de imidazoquinazolina como se describe en la solicitud de patente europea 0668280; y

un compuesto de quinazolina como se describe en la solicitud de patente europea 0669324.

La inhibición de cGMP PDE por parte de un compuesto puede determinarse mediante ensayos estándar conocidos en la
15 técnica, por ejemplo como se describe en el documento US 5.250.534. Se prefieren los compuestos que sean inhibidores selectivos de cGMP PDE frente a cAMP PDE, y la determinación de tales compuestos se describe también en el documento US 5.250.534. De forma particular se prefieren los compuestos
20 que inhiben selectivamente la isoenzima PDE₄, como se describe en el documento anteriormente mencionado PCT/EP94/01580, publicado como WO 94/28902.

De forma ventajosa, la presente invención también
25 proporciona un estuche para su uso por un consumidor que

padece o susceptible de padecer afecciones que responden a un aumento de la testosterona tal como disfunción sexual en un sujeto macho, libido disminuida en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas o timidez en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas. Los estuches comprenden a) una composición farmacéutica que comprende un agonista/antagonista de estrógenos y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) instrucciones que describen un procedimiento para usar la composición farmacéutica para el tratamiento de afecciones que responden a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo. Las instrucciones pueden indicar también que el estuche es para el tratamiento de afecciones que responden a testosterona a la vez que reducen sustancialmente el riesgo concomitante de efectos adversos asociados a la administración de testosterona. Las afecciones que responden a un aumento de testosterona incluyen disfunción sexual en un sujeto macho y timidez en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas e incremento de la libido en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas. La presente invención también proporciona un estuche para el tratamiento de la disfunción sexual en un sujeto macho que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista/antagonista de estrógenos y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de

dosificación unitaria y, opcionalmente, a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente elevador de cGMP bien formulado en la misma composición farmacéutica que el agonista/antagonista de estrógeno, bien formulado en una
5 composición farmacéutica separada con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria.

Un "estuche" tal como se utiliza en la presente solicitud es un envase que contiene las composiciones
10 farmacéuticas y puede incluir también envases separados tal como un bote dividido o un paquete de láminas divididas. El envase puede ser de cualquier conformación o forma convencional conocida en la técnica que esté fabricado con un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja
15 de cartón o papel, un bote o tarro de vidrio o plástico, una bolsa que puede cerrarse herméticamente repetidas veces (por ejemplo, para contener un "recambio" de comprimidos para el colocado en un envase distinto), o un envase blíster con dosis individuales para extraerlas del mismo por presión de
20 acuerdo a la programación terapéutica. El envase empleado puede depender de la forma de dosificación exacta que se utilice, por ejemplo por lo general no se utilizaría una caja de cartón convencional para contener una suspensión líquida. Es factible que se pueda utilizar más de un envase en un
25 único paquete para comercializa una forma de dosificación

unitaria. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un bote que esté, a su vez, contenido en una caja. Típicamente el estuche incluye instrucciones para la administración de los componentes por separado. La forma del estuche es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en distintas formas de dosificación (por ejemplo oral, tópica, transdérmica o parenteral), y cuando se administran a diferentes intervalos de dosificación o cuando el facultativo desea la valoración de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de tal estuche es el llamado envase blíster. Los envases blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se utilizan ampliamente para el envase de formas de dosificación unidad farmacéuticas unitarias (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases blíster consisten generalmente en una lámina de un material relativamente inflexible cubierto por una hoja de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado se forman alveolos en la hoja de plástico. Los alveolos tienen el tamaño y forma de los comprimidos o cápsulas individuales que se deberán envasar o pueden presentar el tamaño y forma para contener varios comprimidos y/o cápsulas a envasar. Luego, los comprimidos o cápsulas se colocan en los alveolos apropiados y se sella la lámina del

material relativamente inflexible contra la hoja de plástico por la cara de la hoja opuesta a la dirección en la que se han formado los alveolos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas quedan sellados individual o colectivamente, según
5 se desee, en los alveolos entre la hoja de plástico y la lámina. Preferiblemente la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas pueden extraerse del envase blíster por aplicación de presión manual sobre los alveolos, lo que origina una abertura en la lámina en el lugar del
10 alveolo. El comprimido o cápsula se puede extraer entonces por la mencionada abertura.

Es deseable proporcionar un recordatorio escrito, siendo este recordatorio del tipo que contiene información y/o
15 instrucciones para el facultativo, el farmacéutico o el paciente, por ejemplo, en forma de números próximos a los comprimidos o cápsulas, correspondiendo estos números con los días de régimen en los que los comprimidos o cápsulas así especificados se deberían tomar o una tarjeta que contenga
20 el mismo tipo de información. Otro ejemplo de tal recordatorio es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, de la siguiente forma "Primera semana, Lunes, Martes," ... etc ... "Segunda semana, Lunes, Martes," ... etc. Son evidentes otras variantes de recordatorio. Una
25 "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o

varios comprimidos o cápsulas a tomar en un día dado. Cuando el estuche contiene composiciones separadas, una dosis diaria de una o más composiciones del estuche puede consistir en un comprimido o cápsula mientras que una dosis diaria de otra o más composiciones del estuche puede consistir en varios comprimidos o cápsulas.

Otra realización específica de un estuche es un dispensador diseñado para proporcionar las dosis diarias en el momento y orden del uso pretendido. Preferiblemente, el dispensador está equipado con un recordatorio para facilitar el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de tal recordatorio es un contador mecánico que indique el número de dosis diaria que se ha dispensado. Otro ejemplo de este recordatorio es una memoria de microprocesador con batería, acoplada con una pantalla de cristal líquido, o una señal recordatoria audible que, por ejemplo, lea la fecha en la que se tomó la última dosis diaria y/o recuerde cuando se debe tomar la próxima.

20

Se conocen los procedimientos de preparación de distintas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo, o bien se harán evidentes a la luz de la presente descripción para los especialistas en la técnica. Véase por ejemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack

245

Publishing Company, Easton, Pa, 19th Edition (1975).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden contener entre un 0,001% y un 95% del compuesto(s) de la presente invención. De cualquier modo, la composición o formulación a administrar contendrá una cantidad de un compuesto(s) de acuerdo con la invención en una cantidad eficaz para tratar la afección o enfermedad del sujeto a tratar.

10

Para los especialistas en la técnica serán evidentes ciertas modificaciones en las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento basándose en la lectura de la presente descripción y reivindicaciones presentes. Se pretende que las reivindicaciones adjuntas al presente documento engloben estas modificaciones.

Todas las referencias y patentes citadas en el presente documento se incorporan como referencias.

20

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Medida de la libido en mujeres postmenopáusicas.

La mejora de la libido en mujeres postmenopáusicas se evalúa con un estudio clínico de 12 meses controlado con placebo utilizando el Cuestionario de Salud de la Mujer (WHQ)

25

como técnica de medida. Previamente al comienzo del estudio, se dividieron las mujeres postménopáusicas en dos grupos de entre 5 y 100 mujeres cada uno. Un grupo es el grupo de control de placebo. El otro grupo es un grupo de ensayo que 5 recibirá una composición farmacéutica que contiene un agonista/antagonista de estrógenos. Al comienzo del estudio, todas las participantes de ambos grupos cumplimentan un WHQ. Las participantes del grupo de control reciben una composición de placebo diaria. Las participantes del grupo 10 de ensayo reciben una composición que contiene un agonista/antagonista de estrógenos. Al final del estudio, las participantes de ambos grupos cumplimentan de nuevo el WHQ. Luego se comparan los resultados del WHQ del grupo de control y del grupo de ensayo.

15 El Cuestionario de Salud de la Mujer (WHQ) proporciona un examen detallado de los síntomas psicológicos y somáticos menores experimentados por mujeres en estado de peri- y postmenopausia (Hunter M. y col., Maturitas; 8:217, 1986). El WHQ está bien documentado en términos de fiabilidad y 20 validez. El cuestionario consiste en 36 preguntas evaluadas en escalas de cuatro puntos. A mayor puntuación, mayor es el malestar y la disfunción. Las 36 preguntas se combinan en nueve factores que describen los síntomas somáticos, estado deprimido, dificultades cognitivas, ansiedad/miedo, 25 funcionamiento sexual, síntomas vasomotores, problemas del

sueño, síntomas menstruales y atracción.

Ejemplo 2: Ensayo farmacológico del tratamiento de la disfunción sexual en un sujeto macho

5 Para este estudio se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho. Se mantuvieron los animales separados en jaulas de fondo de alambre en condiciones de luz y temperatura controladas (14 horas de luz, 10 horas de oscuridad). Los animales recibieron comida para ratas Purina y agua de grifo
10 *ad libitum*.

Se comprobó el comportamiento sexual de todos los animales previamente a la orquidectomía y a la administración de un compuesto agonista/anagonista de estrógenos. El macho
.15 de ensayo se coloca en la arena de ensayo durante 5 minutos antes de la introducción de la hembra por la parte superior de la cámara. La hembra de estímulo (ovariectomizada) se hace sexualmente receptiva por inyección subcutánea (s.c.) de 100 microgramos de benzoato de estradiol y 500 microgramos de
20 progesterona en 0,1 ml de aceite de maíz, 48 y 4 horas antes del ensayo. Se registra cada monta, penetración y eyaculación. Se ensaya cada macho cada 5 días hasta alcanzar cuatro patrones de comportamiento sucesivos y consistentes. Además de los ensayos de copulación, se ensaya en los machos
25 los reflejos de erección peneana (Davidson y col., Physiology

& Behavior; 21:171, 1978). Los ensayos de erección se llevan a cabo 24 horas antes de los episodios de copulación cada 5 días. Después de que los parámetros de comportamiento copulatorio se consideran satisfactorios, se orquidectomiza 5 bilateralmente a los animales mediante una incisión única medioventral y se encierran durante 28 días sin ningún otro ensayo de comportamiento.

Se dividen las ratas aleatoriamente en grupos
10 experimentales, reciben una dosis de agonista/antagonista de estrógenos o de vehículo solo como control mediante inyecciones únicas o múltiples en la vena del rabo previamente al nuevo ensayo. El ensayo se lleva a cabo como se describió anteriormente y se calculan a partir de los
15 registros los siguientes parámetros: latencia de monta (ML), el tiempo desde la introducción de la hembra hasta la monta o penetración inicial; latencia de penetración (IL), el tiempo desde la introducción de la hembra hasta la primera penetración; latencia de eyaculación (EL), el tiempo desde
20 la primera penetración hasta la eyaculación; y el intervalo de posteyaculación (PEI), el tiempo desde la eyaculación hasta la primera penetración de la siguiente serie copulatoria. Los ensayos se finalizaron y se consideraron como negativos si la latencia de penetración era superior a
25 15 minutos, si la latencia de eyaculación era superior a 30

minutos o si el intervalo de post-eyaculación era superior a 15 minutos. Se tasó también la frecuencia de monta y la frecuencia de penetración. Los ensayos de reflejos copulatorios y peneanos se llevaron a cabo a 3, 7, 14, 21, 28, 35 y 42 días después de la administración de los compuestos.

Los registros de los estudios se archivaron y se compararon los resultados al final del estudio. La actividad de las composiciones y procedimientos de la presente invención se ilustra por los efectos positivos en el anterior ensayo.

Ejemplo 3: Aumento de testosterona.

En un estudio con control de placebo de grupo paralelo en doble ciego aleatorio se administró 3-{1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-fenil-but-enil}-fenol a hombres de edades entre 72 y 84 años con niveles de testosterona en suero por debajo de la media. Los sujetos recibieron bien placebo o bien 3-{1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-fenil-butenil}-fenol en dosis secuencialmente crecientes, recibiendo los sujetos 20 mg diarios durante el primer mes, 40 mg diarios durante el segundo mes, y 60 mg diarios durante los últimos cuatro meses (restantes) del estudio. Se determinó la testosterona total en suero en los sujetos a las cuatro semanas y a los 2, 3 y 6 meses. Los resultados de la

tabla 1 muestran un incremento significativo de la testosterona total en suero en los sujetos que recibieron 3-
{1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-fenil-but-enil}-fenol
como de compuesto de tratamiento frente a los sujetos que
5 recibieron placebo durante el estudio ($p=0,026$).

Tabla 1: Cambio medio en porcentaje de testosterona respecto a la referencia.

		Placebo		
		% Cambio	Desviación Estándar	Número de Individuos
5	Semana 4	13,23	38,91	16
	2 Meses	15,78	31,97	17
	3 Meses	4,29	26,49	17
	6 Meses	9,25	43,95	16
		Compuesto de tratamiento		
10		% de Cambio	Desviación Estándar	Número de Individuos
	Semana 4	36,20	28,03	15
	2 Meses	44,45	25,85	13
	3 Meses	41,47	29,00	14
15	6 Meses	45,19	30,32	13

Habiendo descrito como antecede la presente invención se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento para el tratamiento de la timidez en mujeres postmenopáusicas, la mejora de la libido en mujeres postmenopáusicas, o el tratamiento de la disfunción sexual masculina, procedimiento que comprende la etapa de:

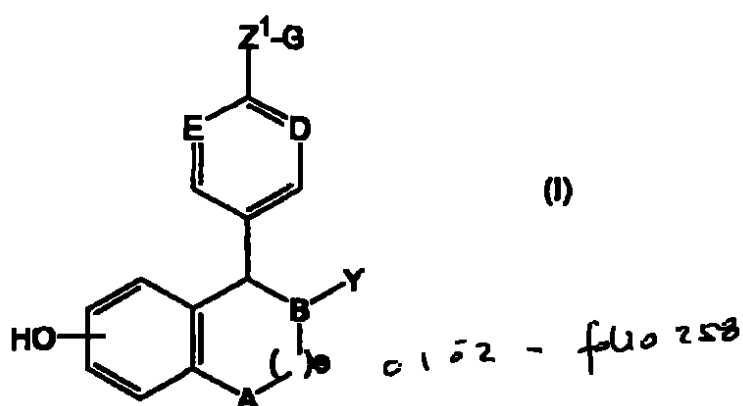
10 administrar al paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un agonista/antagonista de estrógenos.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además la administración conjunta de una cantidad
15 eficaz de un agente elevador del 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el agonista/antagonista de estrógenos es un compuesto
20 de fórmula I

25

5



10 en la que

A se selecciona entre CH_2 y NR ;

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y N ;

15 Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 20 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(c) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(d) cicloalquenilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, opcionalmente sustituido 25 con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente

entre R^4 ;

(e) un heterociclo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

(f) un heterociclo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

10 o

(g) un sistema de anillo biciclo constituido por un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo de fenilo, conteniendo el mencionado anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre R^4 ;

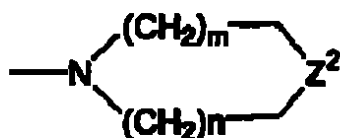
Z^1 es

- 20
- (a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;
 - (b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$;
 - (c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;
 - (d) $-OCHR^2CHR^3-$; o
 - (e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G es

- 25
- (a) $-NR^7R^8$;

(b)

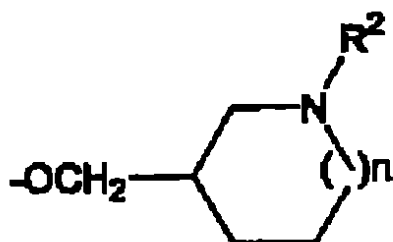


5

en la que n es 0, 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; Z² es -NH-,
 -O-, -S- o -CH₂-; opcionalmente condensado por los átomos de
 carbono adyacentes con uno o dos anillos de fenilo y,
 10 opcionalmente sustituido independientemente sobre el carbono
 con uno a tres sutituyentes y, opcionalmente,
 independientemente sobre el nitrógeno con un sustituyente
 químicamente adecuado seleccionado entre R⁴; o

(c) una amina bicíclica que contiene de cinco a
 15 doce átomos de carbono, estando los anillos bien unidos
 mediante puentes bien condensados y opcionalmente sustituida
 con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente
 entre R⁴; o

20 Z¹ y G en combinación pueden ser

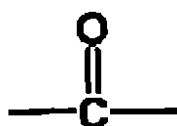


25

W es

- (a) $-\text{CH}_2-$
- (b) $-\text{CH}=\text{CH}-$;
- (c) $-\text{O}-$;
- (c) $-\text{NR}^2-$;
- (e) $-\text{S}(\text{O})_n-$;
- (f)

5



10

- (g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$;
- (h) $-\text{CONR}^2-$;
- (i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$;
- (j)

15



20

;o

- (k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^1 y R^3 son independientemente

- (a) hidrógeno; o

25

- (b) alquilo C_1-C_4 ;

R_4 es

- (a) hidrógeno;
- (b) halógeno;
- (c) alquilo C_1-C_6 ;
- 5 (d) alcoxi C_1-C_4 ;
- (e) aciloxi C_1-C_4 ;
- (f) (alquil C_1-C_4)tio;
- (g) (alquil C_1-C_4)sulfinilo;
- (h) (alquil C_1-C_4)sulfonilo;
- 10 (i) hidroxialquilo C_1-C_4 ;
- (j) arilalquilo C_1-C_4 ;
- (k) $-CO_2H$;
- (l) $-CN$;
- (m) $-CONHOR$;
- 15 (n) $-SO_2NHR$;
- (o) $-NH_2$;
- (p) (alquil C_1-C_4)amino;
- (q) di(alquil C_1-C_4)amino;
- (r) $-NHSO_2R$;
- 20 (s) $-NO_2$;
- (t) -arilo; o
- (u) $-OH$;

R^5 y R^6 son independientemente alquilo C_1-C_6 o forman juntos un anillo carbocíclico C_3-C_{10} ;

25 R^7 y R^8 son independientemente

(a) fenilo;
 (b) un anillo carbocíclico C_3-C_{10} , saturado o insaturado;
 (c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre -O-, -N- y -S-;

5 (d) H;
 (e) alquilo C_1-C_6 ; o
 (f) forman un anillo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno con R^5 y R^6 ;

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden estar
 10 sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , halógeno, alcoxi, hidroxil y carboxi;

un anillo formado por R^7 y R^8 que puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo;

15 e es 0, 1 ó 2;

m es 1, 2 ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

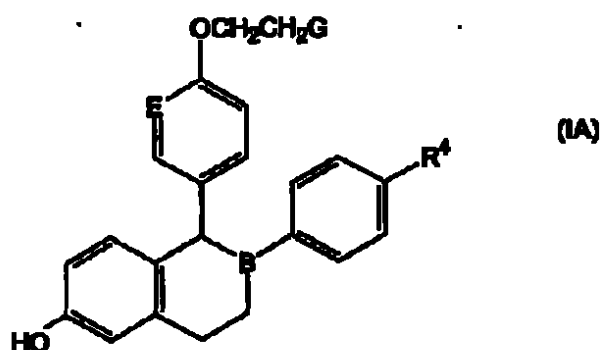
q es 0, 1, 2 ó 3;

20 o un isómero óptico o geométrico de los mismos; o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster o sal de amonio cuaternaria farmacológicamente aceptable no tóxica o un profármaco de los mismos.

25 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en

el que el agonista/antagonista de estrógenos es un compuesto de fórmula (IA):

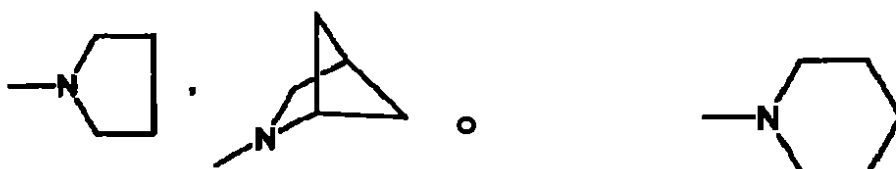
5



10

en la que G es:

15



R^4 es H, OH, F o Cl; y B y E se seleccionan independientemente entre CH y N.

20

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el agonista/antagonista de estrógenos es un miembro del grupo constituido por:

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-
25 fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

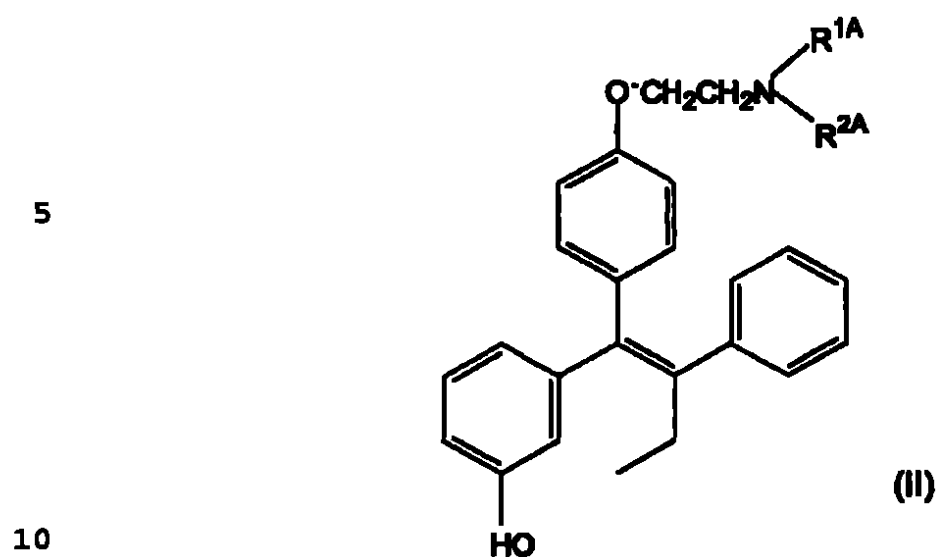
(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-
5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;
cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-
5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;
5 cis-1-[6'-pirrolodinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;
1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-
10 fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol; y
1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina e isómeros ópticos o geométricos de
los mismos; y sales de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres
y sales de amonio cuaternarias farmacológicamente aceptables
15 no tóxicos y profármacos de los mismos.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en
el que el agonista/antagonista de estrógenos es (-)-cis-6-
fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-
20 tetrahidro-naftalen-2-ol o una sal de adición de ácidos, N-
óxido, éster, sal de amonio cuaternaria farmacológicamente
aceptable no tóxico o un profármaco del mismo.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en
25 el que el agonista/antagonista de estrógenos es un compuesto

89

de fórmula II:



en la que

R^{1A} y R^{2A} pueden ser iguales o diferentes con la condición de que, cuando R^{1A} y R^{2A} sean iguales, son cada uno
 15 un grupo metilo o etilo, y, cuando R^{1A} y R^{2A} sean diferentes, uno de ellos es un grupo metilo o un grupo etilo y el otro es un grupo hidrógeno o un grupo bencilo;

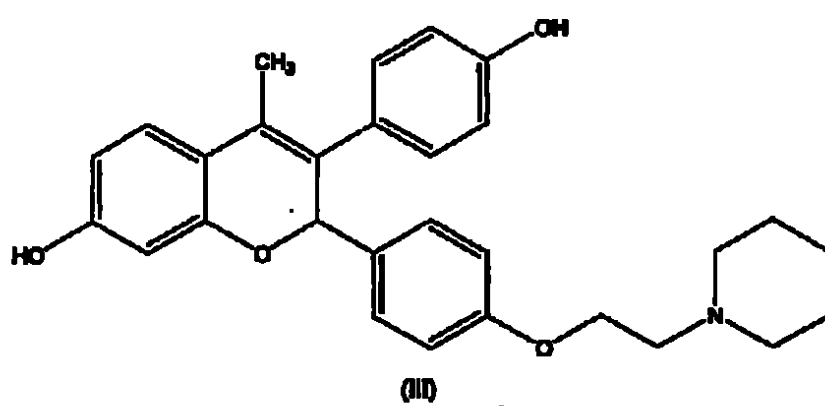
un compuesto de fórmula III ó IV:

20

25

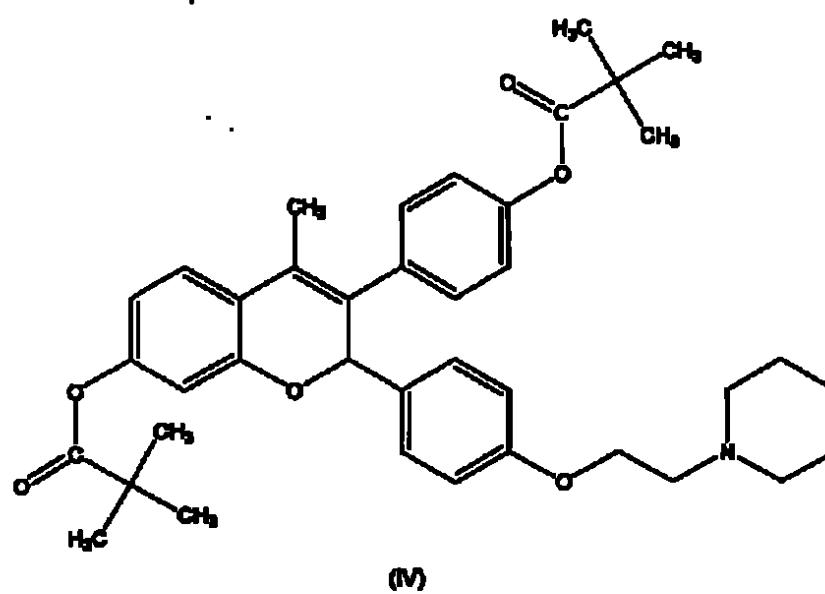
90

5



10

15

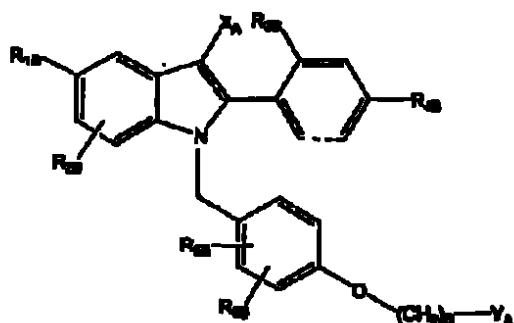


20

un compuesto de fórmula V o VI:

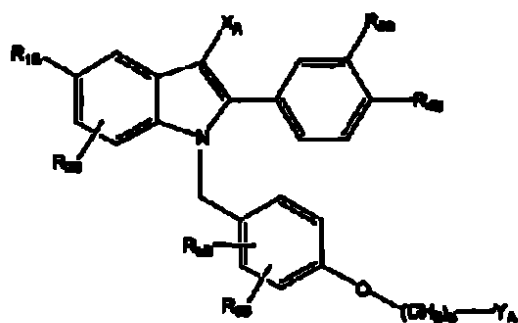
25

5



(V)

10



(VI)

15

20 en las que:

R_{1B} se selecciona entre H, OH o los ésteres C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada) o éteres de alquilo C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada o cíclicos) de los mismos, o halógenos; o éteres C_1-C_4 halogenados que incluyen éter de trifluorometilo y éter de triclorometilo.

25

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente entre H, OH o los ésteres C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada) o ésteres de alquilo C_1-C_{12} (de cadena lineal o ramificada o cíclicos) de los mismos, o halógenos; o ésteres
 5 C_1-C_4 halogenados que incluyen éter de trifluorometilo y éter de triclorometilo, ciano, alquilo C_1-C_6 (de cadena lineal o ramificada), o trifluorometilo;

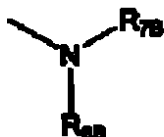
X_A se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , ciano, nitro,
 10 trifluorometilo y halógeno;

s es 2 ó 3;

Y_A se selecciona entre:

a) el resto:

15



en el que R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente
 20 entre el grupo constituido por H, alquilo C_1-C_6 , o fenilo opcionalmente sustituido con CN, alquilo C_1-C_6 (de cadena lineal o ramificada), alcoxi C_1-C_6 (de cadena lineal o ramificada), halógeno, -OH, -CF₃ u -OCF₃;

25 b) un heterociclo de cinco miembros saturado, insaturado

o parcialmente insaturado que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -N= y -S(O)_u-, en el que u es un número entero entre 0 y 2, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)tio, (alquil C₁-C₄)sulfinilo, (alquil C₁-C₄)sulfonilo, hidroxialquilo C₁-C₄, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, (alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos alquilo (C₁-C₄);

c) un heterociclo de seis miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -N= y -S(O)_u-, en el que u es un entero entre 0 y 2, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄tio, alquil C₁-C₄sulfinilo, alquil C₁-C₄sulfonilo, hidroxialquilo C₁-C₄, -CO₂H, -CN, -CONHR₁, -NH₂, alquil C₁-C₄amino, dialquil C₁-C₄amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 alquilo (C₁-C₄);

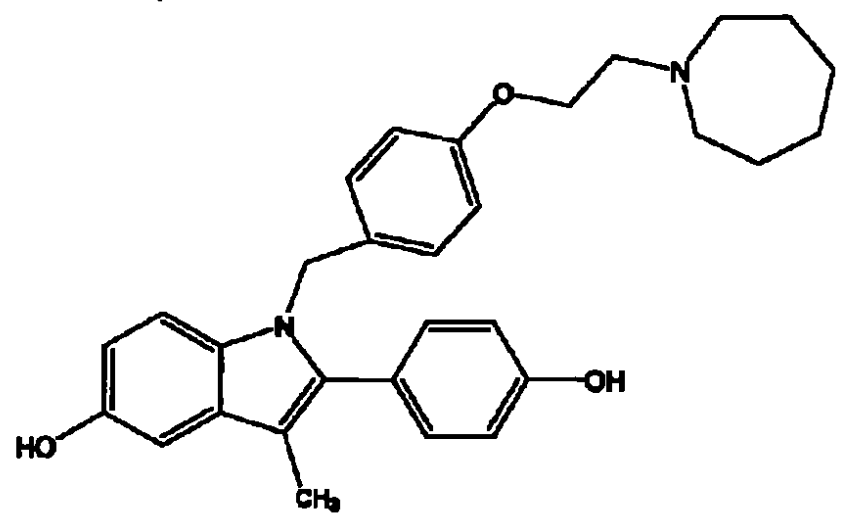
d) un heterociclo de siete miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -N= y -S(O)_u-, en el que u es un número entero entre 0 y 2, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)tio, (alquil C₁-C₄)sulfinilo, (alquil C₁-C₄)sulfonilo, hidroxialquilo C₁-C₄, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, (alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con de grupos 1 a 3 alquilo C₁-C₄; o

e) un heterociclo bicíclico que contiene de 6 a 12 átomos de carbono con los anillos unidos por puentes o bien condensados y que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)- y -S(O)_u-, en el que u es un número entero entre 0 y 2, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)tio, (alquil C₁-C₄)sulfinilo, (alquil C₁-C₄)sulfonilo, hidroxialquilo C₁-C₄, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂,

-N=, (alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos alquilo (C₁-C₄);

5 o un compuesto de fórmula Va:

10



15

(Va)

o un isómero óptico o geométrico del mismo; o una sal de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternarias farmacéuticamente aceptable no tóxico; o profármacos del mismo.

20

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el citado agonista/antagonista de estrógenos es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por 4-hidroxitamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, centcromano, idoxifeno, 6-(4-hidroxi-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-

25

etoxi)bencil]-naftalen-2-ol y {4-[2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo[b]tiofen-3-il]-metanona, GW 5638, GW 7604 e isómeros ópticos o geométricos de los mismos; y sales
5 de adición de ácidos, N-óxidos, ésteres, sales de amonio cuaternarias farmacéuticamente aceptables no tóxicos; o profármacos de los mismos.

9. Un estuche para el tratamiento de la timidez en mujeres
10 postmenopáusicas, la mejora de la libido en mujeres postmenopáusicas o el tratamiento de la disfunción sexual masculina, comprendiendo el citado estuche:

a) una composición farmacéutica que comprende un
15 agonista/antagonista de estrógenos y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; y

b) instrucciones que describen un procedimiento para la
utilización de la composición farmacéutica para tratar la
timidez en mujeres postmenopáusicas, mejorar la libido en
mujeres postmenopáusicas o tratar la disfunción sexual
20 masculina.

10. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 9 en el que
el agonista/antagonista de estrógenos es (-)-cis-6-fenil-5-
[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-
25 naftalen-2-ol o una sal de adición de ácidos, N-óxido, éster,

sal de amonio cuaternaria farmacológicamente aceptable no tóxico o un profármaco del mismo.

11. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende un agente elevador del 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico.

RESUMEN

La invención se refiere a procedimientos y composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de afecciones que responden a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo y al uso de agonistas/antagonistas de estrógenos para la preparación de medicamentos para el tratamiento de afecciones que responden a un aumento de los niveles de testosterona en el cuerpo. Las composiciones se componen de un agonista/antagonista de estrógenos y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones son eficaces en el tratamiento de la disfunción sexual en sujetos macho y de la timidez en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas y son eficaces en el incremento de la libido en sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas. En el caso de disfunción sexual en sujetos macho, las composiciones pueden incluir también un compuesto que es un agente elevador del 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). De forma adicional, las composiciones son eficaces en otras afecciones cuya etiología es resultado de la deficiencia de testosterona o que se pueden mejorar por el incremento de los niveles de testosterona en el cuerpo. Los procedimientos de la presente invención incluyen el tratamiento de afecciones que responden a un aumento de los niveles de testosterona tal como el tratamiento de la disfunción sexual en sujetos macho y de la timidez en sujetos

hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas y el aumento de la libido de sujetos hembra incluyendo mujeres postmenopáusicas. Los procedimientos de tratamiento son eficaces y al mismo tiempo reducen sustancialmente el riesgo 5 concomitante de efectos adversos asociados a la administración de testosterona.

folios 275 y 276
20505. A

folio 274 → Extracto para
publicación

13-11-2002

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente 1 ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud 1 ☐
- Descripción de la invención 173 ☐
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas 3 ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

 Firma Responsable

Fecha: _____

 Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21-2-3-4
 Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
 Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado sustituto

REFERENCIA:	Radicación No.	00-97876
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0803
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse tanto el nombre como el domicilio del inventor (Art. 27-a, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAY 2020.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia