

C.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04 888 23

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "DERIVADOS DE 4-AZASTEROIDES FLUORADOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR
DE ANDROGENOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/473

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

DOMICILIO RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. 8 SEP 2004

SS

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04000823 00000000 Folios: 143
Fecha (HUB): 2004-09-08 17:05:17
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **MERCK & CO., INC.**Dirección: 128 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Rahway, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.Lugar de Constitución: Estado de New Jersey,
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**Nombre: **MEISSNER, Robert, S. y PERKINS, James, J.**

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US03/08277Fecha: 07/03/03Publicación Internacional No. WO 03/077919 A1Fecha: 25/09/03

⑥

Título (54)**"DERIVADOS DE 4-AZASTEROIDES FLUORADOS COMO MODULADORES
DEL RECEPTOR DE ANDROGENOS"**

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/473

⑧

PrioridadSI ☒NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

13/03/02

(31) Número de Solicitud

60/363,822

⑨

Comprobante de Pago No. 04-68,812**Fecha: Septiembre 1 de 2004**

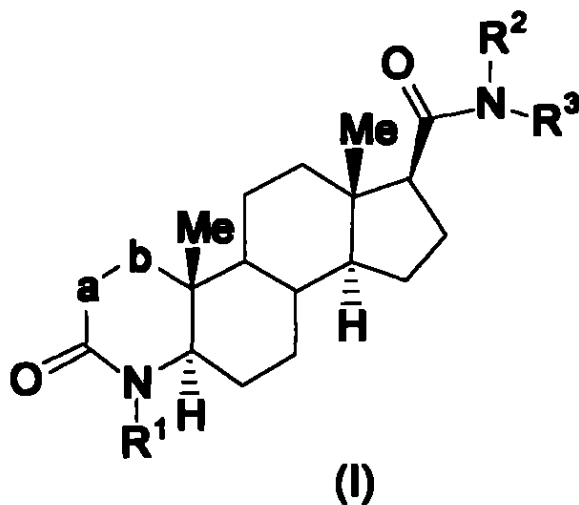
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a reivindicaciones

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: AUCIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C: 39.890.713 Usaquén T.P. 53.215

2

MIT : 500176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04000023 00000000

Folios: 143

Fecha (AMD): 2004-09-08 17:05:17

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 62,812
FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28721317	01/09/2004	9,600,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLORED**A para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231

4

TRADUCCION OFICIAL No. 410

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER DE REPRESENTACION LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLOREDA Y/O JOSE LLOREDA CAMACHO POR MERCK & CO., INC.

PODER

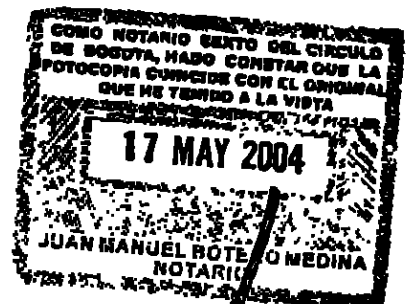
Firmado: Donna L. Pollock
Administrador, Patentes

Fecha: Diciembre 22, 2000.

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION) SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL

Fecha: Diciembre 22, 2000.

Firmado: Barbara Ann Cozzi
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira Nov. 30, 3003




MARIA SALAMANCA DE ARANGO
TRADUCTORA OFICIAL
REG. MINISTERIO 3205

YO, EL TESORERO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY, POR EL PRESENTE
CERTIFICO QUE:

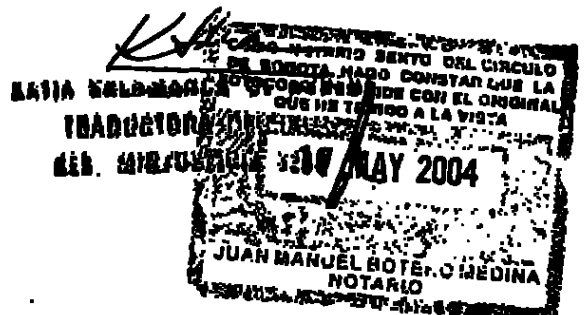
BARBARA ANN COZZI

EL FUNCIONARIO CUYA FIRMA APARECE EN EL CERTIFICADO DE
RECONOCIMIENTO, PRUEBA O DECLARACION JURAMENTADA ADJUNTA AL
PRESENTE DOCUMENTO, ERA EN EL MOMENTO DE HACER DICHO
RECONOCIMIENTO, PRUEBA O DECLARACION JURADA NOTARIO PUBLICO,
EN Y PARA EL ESTADO DE NUEVA JERSEY, DEBIDAMENTE ELEGIDO Y
JURAMENTADO Y, COMO TAL, ERA EL FUNCIONARIO DE DICHO ESTADO,
DEBIDAMENTE AUTORIZADO POR LAS LEYES DEL MISMO PARA HACER Y
CERTIFICAR EL MISMO, ASI COMO PARA HACER Y CERTIFICAR LA PRUEBA
Y RECONOCIMIENTO DE ESCRITURAS Y OTROS INSTRUMENTOS
ESCRITOS QUE DEBAN REGISTRARSE EN DICHO ESTADO, Y QUE SUS
ACTOS OFICIALES MERECE PLENA FE Y CREDITO.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, EL FIRMADO EL PRESENTE DE MI PUÑO Y
LETRA Y COLOCADO EL SELLO OFICIAL EN TRENTON, ESTE 8 DE ENERO,
2001.

Firmado: **Roland M Machold**
TESORERO

Sello del Tesorero del Estado de Nueva Jersey



6.

**CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
EN NUEVA YORK.**

Fecha: Enero 17, 2001

Firmado: José David Name C.
Cónsul de Colombia

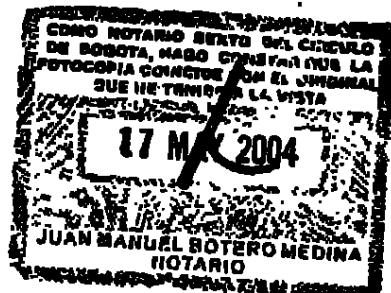
Sello del Consulado General de Colombia en Nueva York.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular David Name bajo el número **214841**, el día enero 30 del 2001.

Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.

[Firma]
LILIA BELANDIERA DE SUAREZ
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MIN. JUSTICIA 3211



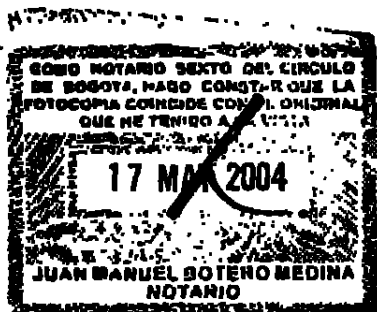
6

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

216304
Patricia Jaramila
CIRIA FERRAZ ARRIETA CE EN
DOCUMENTO DE SERENA
LAS FUNDACIONES ANDINOAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2001 FEB -5 A 19:53
[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



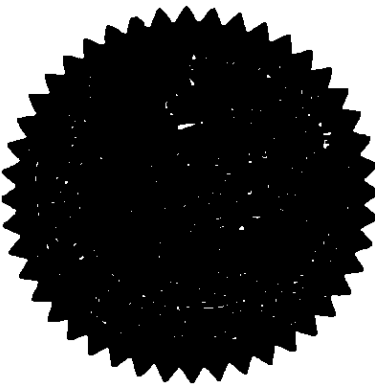
7

I, THE TREASURER OF THE STATE OF NEW JERSEY, DO HEREBY
CERTIFY THAT

BARBARA ANN COZZI

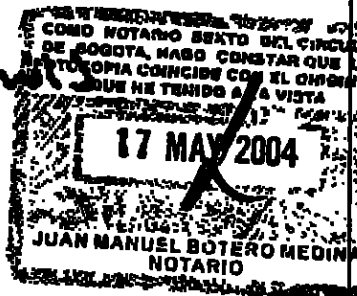
THE OFFICER WHOSE NAME IS SUBSCRIBED TO THE CERTIFICATE
OF ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT ATTACHED TO THE
ANNEXED INSTRUMENT, WAS AT THE TIME OF TAKING SAID
ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT A NOTARY PUBLIC,
IN AND FOR THE STATE OF NEW JERSEY, DULY COMMISSIONED
AND SWORN AND WAS, AS SUCH, AN OFFICER OF SAID STATE,
DULY AUTHORIZED BY THE LAWS THEREOF TO TAKE AND
CERTIFY THE SAME, AS WELL AS TO TAKE AND CERTIFY THE
PROOF AND ACKNOWLEDGEMENT OF DEEDS AND OTHER INSTRUMENTS
IN WRITING TO BE RECORDED IN SAID STATE, AND THAT FULL
FAITH AND CREDIT ARE AND OUGHT TO BE GIVEN TO HIS OFFICIAL
ACTS.

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE
HEREUNTO SET MY HAND AND AFFIXED
MY OFFICIAL SEAL AT TRENTON, THIS
8TH DAY OF JANUARY
A.D. 2001.



Roland M Machold

Roland M Machold
TREASURER





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

8

LA SUSCRITA CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

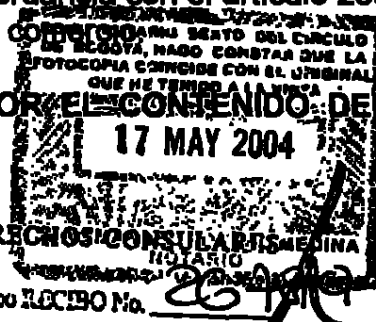
Que la (el) "TESORERO" del estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, Sr.(a) **ROLAND M MACHOLD**, certifica la firma y sellos del documento certificado por el (la) señor (a) **BARBARA ANN COZZI**, notario(a) público(a) para el estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, y quienes ejercían en la fecha las funciones allí señaladas y que la firma y sellos que se estampan en el documento son suyos y los que usan y acostumbran en los actos oficiales;

Que ante el citado notario compareció y autenticó su firma en el documento adjunto, el Sr.(a) **DONNA L POLLOCK** quien actúa en calidad de GERENTE DE PATENTES de **MERCK & CO. , INC.**

Se expide la presente certificación en Nueva York, Estados Unidos de América, a los 17 días del Mes de ENERO de 2001 y en concordancia con el artículo 259 del código de procedimiento civil y 480 del código de comercio.

LA CONSUL NO ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES
VALOR CINCUENTA Y SIETE DOLARES US\$57.00 RECIBO No. 2691



Jose David Name C.
Cónsul de Colombia

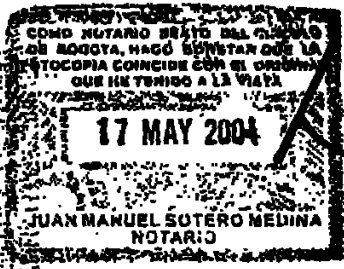
JAN 17 2001

8

SECRETARÍA DE
EXTERIORES

214841

David H. H. H.



SECRETARÍA DE
EXTERIORES

214841

David H. H. H.



9

Los abajo firmados, MERCK & CO., INC.,
na sociedad organizada y existente según las leyes del Estado
e New Jersey, Estados Unidos de América,
con domicilio en Rahway, New Jersey, Estados
Unidos de América,

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o
GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO,
y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO,
domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha
ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes
legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo lo.
del artículo 543 del decreto 410 de 1981.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o
GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO,
'o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o
los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan
especialmente facultados para representarnos ante las
autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de
policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial,
a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades
todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes,
declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones,
enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones
y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas
y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos
los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas
que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y
en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que sean
competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir,
percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten
necesarias; y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA
RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA
CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad
Industrial la protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así
como para sustituir el presente.

Dado y firmado 22 de Diciembre de 2000

2000
12
22
2000

The undersigned, MERCK & CO., INC.,
a corporation organized and existing under the laws of
the State of New Jersey, United States of America
of Rahway, New Jersey, United States of
America

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or
GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA
RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with offices in
said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal
representatives in Bogotá, with power to receive notifications
and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply
with paragraph 1 of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO
TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or
ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or
the agents by any one of them appointed, are especially
empowered to represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to
industrial property, for which purpose we authorize them to take
before the said authorities all the necessary steps to the said end;
to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations
and administrative injunction proceedings; to draw up
specifications; to make amendments, oppositions and appeals,
to pay all installments and effect all other payments prescribed
by law; to receive proper receipts, to comply with all other
requirements and, in short, to take all those measures which they
may deem fit for the protection of our interests; and in case of
opposition; where the the proceedings be passed over to the
courts, we authorize said representatives to appear before the
complainants as well as defendants before the competent
judges, with full powers to make arrangements, to submit to
arbitrators, to desist, to collect, to appeal, to arbitrate, with all
such further powers as may be required; and we hereby declare
from now on valid and good all that said representatives and/or
the agent by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO
LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA
MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or
JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of
this document and of any power of attorney by any one of them
conferred in our name, before the Office of Industrial Property,
as well as to substitute these presents.

Given and signed this 22nd day of December, 2000
x Donna L. Pollock
Donna L. Pollock, Administrator, Patents
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

9

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de
comparecí personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son
la persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de
comparecí personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son
la persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey { ss
Condado de Unión
Hoy 22 de Diciembre de 2000, compareció
Donna L. Pollock a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento, y quien
debidamente juramentado declaró y dijo que él es el
Administrador de Patentes de MERCK & CO.,
INC.

la compañía nombrada en el documento, que antecede, una
sociedad debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de New Jersey
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Rahway, Condado de Unión,
Estado de New Jersey, Estados
Unidos de América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el
sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de
ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación
presentados y, Estado de New Jersey
con fecha April 28, 1959, y certifica que de conformidad
con la legislación de dicho Estado la anterior declaración
juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que
ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss.
County of
On this day of , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss.
County of
On this day of , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey
County of Union
On this 22 day of December, 2000, personally
came Donna L. Pollock
to me known and known to me to be the person who signed the
foregoing instrument who being by me duly sworn did depose
and say that he is the Administrator, Patents
of MERCK & CO.,
INC.

, the company named within, a
a Corporation organized and existing under the laws of the
State of New Jersey, United States of
America, domiciled at the City of Rahway,
County of Union, State of New Jersey,
United States of America, and legally constituted for a period of
tenure not yet expired; that the deponent is authorized by said
Company to confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose
for which this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

Certificate
The undersigned Notary Public has seen the articles of
Incorporation of said Corporation executed at Filed & recorded
State of New Jersey, under date of April 28, 1959
and hereby certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts
therein contained are true, which he attests.

Barbara Ann Cozzi
NOTARY PUBLIC

BARBARA ANN COZZI
Notary Public Of New Jersey
My Commission Expires Nov.30, 2003



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Ruyni
Technologies S.A.
Servicios de Digitalización y Archivo

10

Expediente No		04088823	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	X	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

No contiene arte final

Folio 10: Arte Final

Folio 11: Extracto de
Publicacion

Folio 12 Tarjeta Autor

Folio 13 Tarjeta Tematica

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US 03/08277

11

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 30
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
La reivindicación 30 depende de la reivindicación 20 y está dirigida a un método y se refiere a un agente. Sin embargo, la reivindicación 20 es una reivindicación de compuesto y no hay mención de ningún agente en la reivindicación 20.
3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

14

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/08277

12

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO IPC(7) : A61K 31/473; C07D 221/18 US CL : 514/284; 546/77		
Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
U.S.: 514/284; 546/77		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
CAS ONLINE		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	BROOKS, J.R. y col, Actividades Reductasa Inhibitoria y Anti-Androgénica de algunos 4-Azaesteroides en la rata. Steroids, Vol. 47, páginas 1-19, 1986, especialmente el compuesto 6 de la tabla 3 de la página 8.	1-4, 6, 21
X	RASMUSSEN, G.H. y col, Azaesteroides: relación Estructura-Actividad para la inhibición de 5-Alfa-Reductasa y de la unión del receptor Andrógeno. J. Med. Chem. Vol. 29, páginas 2298-2315, 1986, especialmente el compuesto 29 de la tabla III de la página 2301.	1-4, 6, 21
X	US 5,187,278 A (KING y col.) 16 de Febrero de 1993 (16.02.1993), Ejemplos 5 y 6 de la columna 6.	1-4, 6, 21, 31, 32, 38, 39
— A		5, 7-20, 22-29, 33-37, 40, 41
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.		☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular		'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustentan la invención
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		'&' documento miembro de la misma familia de patentes
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 16 de Junio de 2003 (16.06.2003)		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 22 de Julio de 2003
Nombre y dirección de correo de la ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Funcionario autorizado C.S. Aulakh Teléfono No. (703) 308-1235

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/08277

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claim Nos.: 30
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claim 30 depends upon claim 20 and is directed to a method and refers to an agent. However, claim 20 is a compound claim and there is no mention of any agent in claim 30.
3. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/08277

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/473 ; C07D 221/18

US CL : 514/284 ; 546/77

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/284 ; 546/77

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BROOKS, J.R. et al, Reductase Inhibitory and Anti-Androgenic activities of some 4-Azasteroids in the rat. Steroids, Vol. 47, pages 1-19, 1986, specially compound 6 in table 3 on page 8.	1-4, 6, 21
X	RASMUSSEN, G.H. et al. Azasteroids: Structure-Activity relationship for inhibition of 5-alpha-Reductase and of Androgen receptor binding. J. Med. Chem. Vol. 29, pages 2298-2315, 1986, specially compound 29 in table III on page 2301.	1-4, 6, 21
X — A	US 5,187,278 A (KING et al.) 16 February 1993 (16.02.1993), examples 5 and 6 in column 6.	1-4, 6, 21, 31, 32, 38, 39 5, 7-20, 22-29, 33-37, 40, 41

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

Special categories of cited documents:	
* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

16 June 2003 (16.06.2003)

Date of mailing of the international search report

22 JUL 2003

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Lakshmi Bell-Harris for
C.S. Aulakh

Telephone No. (703) 308-1235

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
25 de Septiembre de 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/077919 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/473, C07D 221/18 (74) Representante Común: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US03/ 08277 (81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Fecha de Registro Internacional: Marzo 7 de 2003 (07.03.2003)
- (25) Idioma de registro: Inglés
- (26) Idioma de Publicación: Inglés (84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) Fecha de Prioridad: 60/363,822 Marzo 13 de 2002 (13.03.2002) US
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (72) Inventores; e
- (73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): MEISSNER, Robert, S. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). PERKINS, James, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- Publicado:
— con reporte de búsqueda internacional
— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones
- Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Gúlas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE 4-AZASTEROIDES FLUORADOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

(57) Resumen: Los compuestos de fórmula estructural I son moduladores del receptor de andrógenos (AR) de una forma selectiva de tejido. Son útiles como agonistas del receptor de andrógenos en el tejido óseo y/o muscular a la vez que antagonizan el AR en la próstata de un paciente varón o en el útero de una paciente mujer. Por lo tanto, estos compuestos son útiles en el tratamiento de afecciones causadas por deficiencia de andrógenos o que pueden mejorarse por la administración de andrógenos, incluyendo osteoporosis, osteopenia, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad periodontal, fractura de hueso, daño óseo después de cirugía de reconstrucción ósea, sarcopenia, fragilidad, envejecimiento de la piel, hipogonadismo masculino, síntomas posmenopáusicos en mujeres, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, obesidad, anemia aplásica y otros trastornos hematopoyéticos, afecciones artríticas tales como por ejemplo, artritis inflamatoria y reparación de articulaciones, debilitamiento por VIH, cáncer de próstata, caquexia cancerosa, distrofias musculares, insuficiencia ovárica prematura y enfermedad autoinmune, solo o en combinación con otros agentes activos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 September 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/077919 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/473, C07D 221/18
- (21) International Application Number: PCT/US03/08277
- (22) International Filing Date: 7 March 2003 (07.03.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/363,822 13 March 2002 (13.03.2002) US
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (*for US only*): MEISSNER, Robert, S. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). PERKINS, James, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NI, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: FLUORINATED 4-AZASTEROID DERIVATIVES AS ANDROGEN RECEPTOR MODULATORS

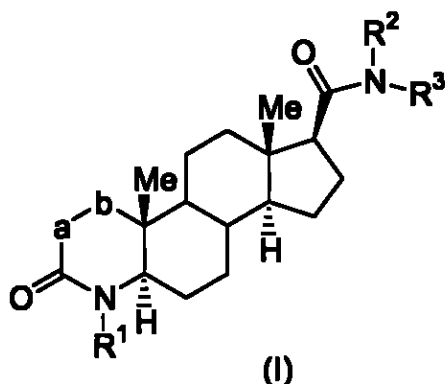
(57) Abstract: Compounds of structural formula I are modulators of the androgen receptor (AR) in a tissue selective manner. They are useful as agonists of the androgen receptor in bone and/or muscle tissue while antagonizing the AR in the prostate of a male patient or in the uterus of a female patient. These compounds are therefore useful in the treatment of conditions caused by androgen deficiency or which can be ameliorated by androgen administration, including osteoporosis, osteopenia, glucocorticoid-induced osteoporosis, periodontal disease, bone fracture, bone damage following bone reconstructive surgery, sarcopenia, frailty, aging skin, male hypogonadism, postmenopausal symptoms in women, atherosclerosis, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, obesity, aplastic anemia and other hematopoietic disorders, inflammatory arthritis and joint repair, HIV-wasting, prostate cancer, cancer cachexia, muscular dystrophies, premature ovarian failure, and autoimmune disease, alone or in combination with other active agents.

WO 03/077919 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable o un enantiómero de la misma; en la que n es 0, 1 ó 2;

a-b representa $\text{CF}=\text{CH}$, CHFCH_2 o CF_2CH_2 ;

R^1 es hidrógeno, hidroximetilo, o alquilo C_{1-3} , donde el alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a siete átomos de flúor;

- 10 R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^3 se selecciona entre

alquilo C_{1-4} ,

$(\text{CH}_2)_n$ -cicloheteroalquilo, y

$(\text{CH}_2)_n$ -arilo, donde arilo se selecciona entre

- 15 (1) fenilo,
 (2) naftilo,
 (3) bencimidazolilo,
 (4) benzofuranilo,
 (5) benzotiofenilo,
 20 (6) benzoxazolilo,
 (7) benzotiazolilo,
 (8) benzodihidrofuranilo,
 (9) 1,3-benzodioxolilo,
 (10) 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo,
 25 (11) indolilo,
 (12) quinolilo,
 (13) isoquinolilo,
 (14) furanilo,
 (15) tienilo,
 30 (16) imidazolilo,
 (17) oxazolilo,

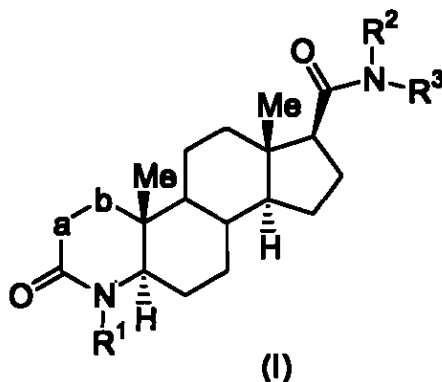
- 5 (18) tiazolilo,
(19) isoxazolilo,
(20) isotiazolilo,
(21) pirazolilo,
(22) pirrolilo,
(23) piridilo,
(24) pirimidilo,
(25) pirazinilo,
10 (26) tiadiazolilo,
(27) oxadiazolilo,
(28) triazolilo,
(29) tetrazolilo, y
(30) indanilo;

15 donde el grupo alquilo o el grupo cicloheteroalquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; el grupo arilo como se ha definido en los puntos (1) a (30) no está sustituido o está sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, fenilo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloheteroalquilo C₃₋₈, fenil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₀₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂amino-alquilo C₀₋₆, fenil-alquilamino C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, (fenil-alquil C₀₋₆)₂amino-alquilo C₀₋₆, alquiltio C₁₋₆, fenil-alquiltio C₀₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfinilo C₀₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilo C₀₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, fenil-alcoxi C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, hidroxycarbonil-alquilo C₀₋₆, alcoxicarbonil C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, fenil-alcoxicarbonil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, hidroxycarbonil-alquiloxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₀₋₆, ciano, nitro, perfluoro-alquilo C₁₋₄, perfluoro-alcoxi C₁₋₄, oxo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, fenil-alquilcarboniloxi C₀₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, fenil-alquilcarbonilamino C₀₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilamino C₀₋₆, alcoxicarbonilamino C₁₋₆, fenil-alcoxicarbonilamino C₀₋₆, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, fenil-alquilaminocarbonilamino C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂ aminocarbonilamino, (fenil-alquil C₀₋₆)₂ aminocarbonilamino, (alquil C₁₋₆)₂ aminocarboniloxi y (fenil-alquil C₀₋₆)₂ aminocarboniloxi; y donde cualquier átomo de carbono metileno (CH₂) en (CH₂)_n no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄; o dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH₂) grupo se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos formando un grupo ciclopropilo;

35 o R² y R³ forman conjuntamente un anillo saturado de 5 ó 6 miembros condensado con un sistema anillo aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

40

2. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R^1 es hidrógeno o metilo.
3. Un compuesto de fórmula estructural I:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable o un enantiómero de la misma; en el que n es 0, 1 ó 2;

$a-b$ representa $CF=CH$, $CHFCH_2$ o CF_2CH_2 ;

R^1 es hidrógeno, hidroximetilo, o alquilo C_{1-3} , donde alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a siete átomos de flúor;

10

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^3 se selecciona entre

alquilo C_{1-4} , y

$(CH_2)_n$ -arilo, donde arilo se selecciona entre

15

(1) fenilo,

(2) naftilo,

(3) bencimidazolilo,

(4) benzofuranilo,

(5) benzotiofenilo,

20

(6) benzoxazolilo,

(7) benzotiazolilo,

(8) benzodihidrofuranilo,

(9) 1,3-benzodioxolilo,

(10) 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo,

25

(11) indolilo,

(12) quinolilo,

(13) isoquinolilo,

(14) furanilo,

(15) tienilo,

30

(16) imidazolilo,

(17) oxazolilo,

- 5 (18) tiazolilo,
(19) isoxazolilo,
(20) isotiazolilo,
(21) pirazolilo,
(22) pirrolilo,
(23) piridilo,
(24) pirimidilo,
(25) pirazinilo,
(26) tiadiazolilo,
10 (27) oxadiazolilo,
(28) triazolilo,
(29) tetrazolilo, y
(30) indanilo;

15 donde el grupo alquilo o el grupo cicloheteroalquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; el grupo arilo como se ha definido en los puntos (1) a (30) no está sustituido o está sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, fenilo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloheteroalquilo C₃₋₈, fenil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₀₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂amino-alquilo C₀₋₆, fenil-alquilamino C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, (fenil-alquil C₀₋₆)₂amino-alquilo C₀₋₆, alquiltio C₁₋₆, fenil-alquiltio C₀₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfinilo C₀₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilo C₀₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, fenil-alcoxi C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, hidroxycarbonil-alquilo C₀₋₆, alcoxicarbonil C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, fenil-alcoxicarbonil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, hidroxycarbonil-alquiloxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₀₋₆, ciano, nitro, perfluoro-alquilo C₁₋₄, perfluoro-alcoxi C₁₋₄, oxo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, fenil-alquilcarboniloxi C₀₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, fenil-alquilcarbonilamino C₀₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilamino C₀₋₆, alcoxicarbonilamino C₁₋₆, fenil-alcoxicarbonilamino C₀₋₆, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, fenil-alquilaminocarbonilamino C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂ aminocarbonilamino, (fenil-alquil C₀₋₆)₂ aminocarbonilamino, (alquil C₁₋₆)₂ aminocarboniloxi y (fenil-alquil C₀₋₆)₂ aminocarboniloxi; y donde cualquier átomo de carbono metileno (CH₂) en (CH₂)_n no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄; o dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH₂) grupo se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos formando un grupo ciclopropilo;

35 o R² y R³ forman conjuntamente un anillo saturado de 5 ó 6 miembros condensado con un sistema de anillo aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

40

22

4. El compuesto de la Reivindicación 3, donde R^1 es hidrógeno o metilo.
5. El compuesto de la Reivindicación 1 donde a-b representa
5 $CF=CH$.
6. El compuesto de la Reivindicación 1 donde a-b representa
 $CHFCH_2$.
7. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R^2 es hidrógeno y
10 R^3 es $(CH_2)_n$ -arilo.
8. El compuesto de la Reivindicación 7 donde n es 0 ó 1.
9. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R^1 es metilo, a-b
15 representa $CF=CH$, R^2 es hidrógeno y R^3 es $(CH_2)_n$ -arilo.
10. El compuesto de la Reivindicación 9 donde n es 0 o 1.
11. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R^1 es metilo, a-b
20 representa $CHFCH_2$, R^2 es hidrógeno y R^3 es $(CH_2)_n$ -arilo.
12. El compuesto de la Reivindicación 11 donde n es 0 ó 1.
13. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R^1 es metilo, a-b
25 representa $CF=CH$, R^2 es hidrógeno y R^3 es $(CH_2)_n$ -cicloheteroalquilo.
14. El compuesto de la Reivindicación 13, donde n es 0 ó 1.
15. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R^1 es metilo, a-b
30 representa $CHFCH_2$, R^2 es hidrógeno y R^3 es $(CH_2)_n$ -cicloheteroalquilo.
16. El compuesto de la Reivindicación 15, donde n es 0 ó 1.
17. El compuesto de la Reivindicación 2 seleccionado entre:
35 *N*-(2,2,2-trifluoroetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
carboxamida;
N-(2-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
carboxamida;

25

- N*-(3-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2-trifluorometilfenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 5 *N*-(2-clorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(4-metoxifenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(3-metoxifenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2-metilfenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(3-metilfenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 10 *N*-(2-fluorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(3-fluorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(4-fluorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 15 *N*-(2,4-difluorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(α -metilfenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(fenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 20 *N*-(4-cloro-2-trifluorometilfenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(5-metilpiridin-2-il)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tiofen-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 25 *N*-(tiofen-3-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2-trifluorometilfenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(bencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 30 *N*-(1-metilbencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(1-metil-5-trifluorometilbencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 35 *N*-(5-clorobencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(5-metoxibencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(benztiazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

- N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(tiazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(4-metiltiazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 5 *N*-(tiazol-4-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(1-metilimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 10 *N*-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 15 *N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(tetrahidrofuran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(tetrahidrofuran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 20 *N*-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(2-fluorofenilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- N*-(2-trifluorometilfenilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- 25 *N*-(3-metoxifenil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- N*-(4-metoxifenil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- N*-(2-trifluorometilfenil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- 30 *N*-(2-clorofenil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- N*-(2-fluorofenilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- N*-(bencimidazol-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- 35 *N*-(1-metilbencimidazol-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- N*-(tiazol-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- N*-(furan-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida; y
- N*-(tiofen-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros de los mismos.
- 40

18. El compuesto de la Reivindicación 17 seleccionado entre:

- N*-(2-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 5 *N*-(3-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(5-clorobencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(5-metoxibencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 10 *N*-(benztiazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 15 *N*-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 20 *N*-(tetrahidrofuran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(tetrahidrofuran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 25 *N*-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(2-fluorofenilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- N*-(tiazol-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- N*-(furan-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida; y
- 30 *N*-(tiofen-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros de los mismos.

19. El compuesto de la Reivindicación 18 seleccionado entre:

- N*-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 35 *N*-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

26

N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

N-(tetrahidrofuran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

5 *N*-(tetrahidrofuran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

N-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros de los mismos.

10

20. El compuesto de la Reivindicación 18 seleccionado entre:

N-(2-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

N-(3-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

15

N-(5-clorobencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

N-(5-metoxibencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

20

N-(benztiazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

N-(2-fluorofenilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;

N-(tiazol-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;

N-(furan-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida; y

25

N-(tiofen-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;

sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros de los mismos.

30

21. Un procedimiento para modular una función mediada por el receptor de andrógenos en un mamífero en necesidad de tal modulación que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un enantiómero del mismo.

35

22. Un procedimiento para activar la función del receptor de andrógenos en un mamífero en necesidad de tal activación que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un enantiómero del mismo.

40

23. El procedimiento de la Reivindicación 21 donde dicha función mediada por el receptor de andrógenos se activa en al menos uno del tejido óseo y muscular y se bloquea en la próstata o el útero.

24. Un procedimiento para tratar una afección en un mamífero causada por deficiencia de andrógenos o que puede mejorarse por sustitución de andrógenos, o que puede aumentarse por sustitución de andrógenos, seleccionándose la afección entre tono muscular debilitado, osteoporosis, osteopenia, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad periodontal, fractura de hueso, daño óseo después de cirugía de reconstrucción ósea, sarcopenia, fragilidad, envejecimiento de la piel, hipogonadismo masculino, síntomas posmenopáusicos en mujeres, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, obesidad, anemia aplásica y otros trastornos hematopoyéticos, cáncer de próstata, caquexia cancerosa, distrofias musculares, insuficiencia ovárica prematura y enfermedad autoinmune, que comprende administrar al mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un enantiómero del mismo.

25. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 24 donde dicha afección es osteoporosis.

26. Un procedimiento para tratar la osteoporosis en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable o un enantiómero del mismo.

27. El procedimiento de la Reivindicación 26 que comprende adicionalmente la administración de un agente seleccionado entre:

- (a) un estrógeno o un derivado de estrógenos, solo o en combinación con una progestina o derivado de progestina,
- (b) un bisfosfonato,
- (c) un antiestrógeno o un modulador selectivo del receptor de estrógenos,
- (d) un antagonista del receptor de la integrina $\alpha v \beta 3$,
- (e) un inhibidor de la cathepsina K,
- (f) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa,
- (g) un inhibidor de la ATPasa vacuolar,
- (h) un antagonista de la unión de VEGF a los receptores de los osteoclastos,
- (i) un activador del receptor y activado por el proliferador de peroxisoma,
- (j) calcitonina,
- (k) un agonista del receptor de calcio,
- (l) hormona paratiroidea o análogo de la misma,
- (m) un secretagogo de la hormona del crecimiento,
- (n) hormona humana del crecimiento,
- (o) factor de crecimiento de tipo insulina,

- (p) un inhibidor de la proteína quinasa p38,
- (q) proteína morfogenética ósea,
- (r) un inhibidor del antagonismo de BMP,
- (s) un derivado de la prostaglandina,
- 5 (t) vitamina D o derivado de la vitamina D,
- (u) vitamina K o derivado de la vitamina K,
- (v) ipriflavona,
- (w) sales fluoruro,
- (x) suplementos de calcio dietéticos, y
- 10 (y) osteoprotegerina.

28. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 27 donde:

- (a) el estrógeno o derivado de estrógenos, solo o en combinación con una progestina o derivado de la progestina, se selecciona entre estrógenos conjugados, estrógenos equinos, 17 β -estradiol, estrona, 17 β -etinil estradiol, 17 β -etinil estradiol con al menos un agente seleccionado entre noretindrona y acetato de medroxiprogesterona;
- 15 (b) el bisfosfonato se selecciona entre alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, piridronato, risedronato, tiludronato y zoledronato;
- 20 (c) el antiestrógeno o modulador selectivo del receptor de estrógenos se selecciona entre raloxifeno, clomifeno, zuclofifeno, enclomifeno, nafoxideno, CI-680, CI-628, CN-55,945-27, Mer-25, U-11,555A, U-100A, tamoxifeno, lasofoxifeno, toremifeno, azorxifeno, EM-800, EM-652, TSE 424, droloxifeno, idoxifeno y levormeloxifeno;
- 25 (d) el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona entre lovastatina, simvastatina, simvastatina en forma ácido abierto dihidroxi, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina y nisvastatina;
- 30 (e) la calcitonina es calcitonina de salmón administrada como nebulizador nasal;
- (f) la proteína morfogenética ósea se selecciona entre BMP 2, BMP 3, BMP 5, BMP 6, BMP 7, TGF beta y GDF5;
- (g) el factor de crecimiento de tipo insulina se selecciona entre IGF I y IGF II, solo o en combinación con la proteína de unión IGF 3;
- 35 (h) el derivado de prostaglandina se selecciona entre agonistas de los receptores de la prostaglandina EP1, EP2, EP4, FP y IP;
- (i) el factor de crecimiento del fibroblasto se selecciona entre aFGF y bFGF;
- (j) la hormona paratiroidea (PTH) o análogo de PTH se selecciona entre inyección subcutánea de PTH, PTH humana (1-84), PTH humana (1-34) y
- 40 otras secuencias parciales, nativas o con sustituciones;

- (k) la vitamina D o el derivado de vitamina D se selecciona entre vitamina D natural, 25-OH-vitamina D3, $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamina D3, $1\alpha\text{-OH-vitamina D3}$, $1\alpha\text{-OH-vitamina D2}$, dihidrotachysterol, 26,27-F6- $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamina D3, 19-nor- $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamina D3, 22-oxacalcitriol, calcipotriol, $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -16-eno-23-ino-vitamina D3 (Ro 23-7553), EB1089, 20-epi- $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamina D3, KH1060, ED71, $1\alpha,24(S)\text{-(OH)}_2$ vitamina D3 y $1\alpha,24(R)\text{-(OH)}_2$ vitamina D3;
- (l) el suplemento de calcio dietético se selecciona entre carbonato cálcico, citrato cálcico y sales cálcicas naturales; y
- 10 (m) las sales fluoruro se seleccionan entre fluoruro y fluorofosfato monosódico (MFP);
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

29. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 28, donde
15 el bisfosfonato es alendronato monosódico trihidrato o alendronato monosódico monohidrato.

30. El procedimiento de la Reivindicación 20, donde dicho agente se selecciona entre:
- 20 (a) un estrógeno o derivado de estrógenos, solo o en combinación con una progestina o derivado de progestina,
- (b) un bisfosfonato,
- (c) un antiestrógeno o un modulador selectivo del receptor de andrógenos,
- (d) un antagonista del receptor de la integrina $\alpha v\beta 3$,
- 25 (e) un inhibidor de la catepsina K,
- (f) un inhibidor de la ATPasa vacuolar del osteoclasto,
- (g) un antagonista de la unión de VEGF a los receptores de los osteoclastos,
- (h) calcitonina,
- (i) ostoprotegerina, y
- 30 (j) hormona paratiroidea o un análogo de la misma.

31. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35

32. La composición de la Reivindicación 31 que comprende adicionalmente un ingrediente activo seleccionado entre:

- (a) un estrógeno o un derivado de estrógenos, solo o en combinación con una progestina o derivado de progestina,
- 40

- (b) un bisfosfonato,
- (c) un antiestrógeno o un modulador selectivo del receptor de estrógenos,
- (d) un antagonista del receptor de la integrina $\alpha v \beta 3$,
- (e) un inhibidor de la catepsina K,
- 5 (f) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa,
- (g) un inhibidor de la ATPasa vacuolar,
- (h) un antagonista de la unión de VEGF a los receptores de los osteoclastos,
- (i) un activador del receptor γ activado por el proliferador de peroxisoma,
- (j) calcitonina,
- 10 (k) un agonista del receptor de calcio,
- (l) hormona paratiroidea o análogo de la misma,
- (m) un secretagogo de hormona del crecimiento,
- (n) hormona humana del crecimiento,
- (o) factor de crecimiento de tipo insulina,
- 15 (p) un inhibidor de la proteína quinasa p38,
- (q) proteína morfogenética ósea,
- (r) un inhibidor del antagonismo BMP,
- (s) un derivado de la prostaglandina,
- (t) vitamina D o derivado de la vitamina D,
- 20 (u) vitamina K o derivado de la vitamina K,
- (v) ipriflavona,
- (w) sales fluoruro,
- (x) suplementos de calcio dietéticos, y
- (y) osteoprotegerina.

25

33. La composición de la Reivindicación 32 donde dicho ingrediente activo se selecciona entre:

- 30 (a) un estrógeno o derivado de estrógenos, solo o en combinación con una progestina o derivado de progestina,
- (b) un bisfosfonato,
- (c) un antiestrógeno o un modulador selectivo del receptor de andrógenos,
- (d) un antagonista del receptor de la integrina $\alpha v \beta 3$,
- (e) un inhibidor de la catepsina K,
- 35 (f) un inhibidor de la ATPasa vacuolar de osteoclastos,
- (g) calcitonina,
- (h) ostoprotegerina, y
- (i) hormona paratiroidea o un análogo de la misma.

34. La composición de la Reivindicación 33, donde dicho bisfosfonato es alendronato.

5 35. Un procedimiento para aumentar la densidad mineral ósea en un mamífero en necesidad de la misma, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un enantiómero del mismo.

10 36. Un procedimiento para reducir el riesgo de fracturas vertebrales o no vertebrales en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un enantiómero del mismo.

15 37. Un procedimiento para realizar un marcador de recambio óseo en a mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un enantiómero del mismo.

20 38. Una composición farmacéutica fabricada combinando un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 39. Un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

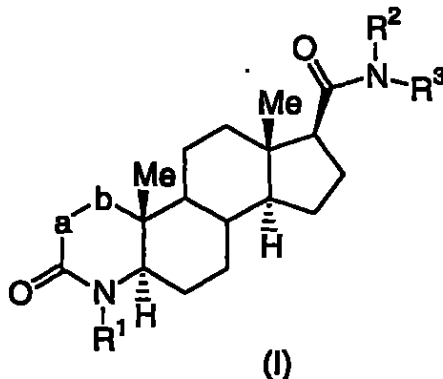
30 40. Un procedimiento para tratar o prevenir una afección artrítica en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un enantiómero del mismo.

41. Un procedimiento de la Reivindicación 40, donde la afección artrítica se selecciona entre artritis reumatoide y osteoartritis.

32

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of structural formula I:



- 5 or a pharmaceutically acceptable salt or an enantiomer thereof; wherein
 n is 0, 1 or 2;
 a-b represents $\text{CF}=\text{CH}$, CHFCH_2 , or CF_2CH_2 ;
 R^1 is hydrogen, hydroxymethyl, or C_{1-3} alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or
 substituted with one to seven fluorine atoms;
 10 R^2 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;
 R^3 is selected from
 C_{1-4} alkyl,
 $(\text{CH}_2)_n$ -cycloheteroalkyl, and
 $(\text{CH}_2)_n$ -aryl, wherein aryl is selected from
 15 (1) phenyl,
 (2) naphthyl,
 (3) benzimidazolyl,
 (4) benzofuranyl,
 (5) benzothiophenyl,
 20 (6) benzoxazolyl,
 (7) benzothiazolyl,
 (8) benzodihydrofuranyl,
 (9) 1,3-benzodioxolyl,
 (10) 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl,
 25 (11) indolyl,
 (12) quinolyl,

35

- 5 (13) isoquinolyl,
 (14) furanyl,
 (15) thienyl,
 (16) imidazolyl,
 (17) oxazolyl,
 (18) thiazolyl,
 (19) isoxazolyl,
 (20) isothiazolyl,
 (21) pyrazolyl,
 10 (22) pyrrolyl,
 (23) pyridyl,
 (24) pyrimidyl,
 (25) pyrazinyl,
 (26) thiadiazolyl,
 15 (27) oxadiazolyl,
 (28) triazolyl,
 (29) tetrazolyl, and
 (30) indanyl;

- 20 wherein the alkyl group or the cycloheteroalkyl group is unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, and C₁₋₄ alkoxy; the aryl group as defined in items (1) to (30) is unsubstituted or substituted with one to three groups independently selected from halogen, phenyl, C₁₋₈ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₃₋₈ cycloheteroalkyl, phenyl-C₁₋₆ alkyl, amino-C₀₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylamino-C₀₋₆ alkyl, (C₁₋₆ alkyl)₂amino-C₀₋₆ alkyl, phenyl-C₀₋₆ alkylamino-C₀₋₆ alkyl, (phenyl-C₀₋₆ alkyl)₂amino-C₀₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylthio, phenyl-C₀₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkylsulfinyl, phenyl-C₀₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, phenyl-C₀₋₆ alkylsulfonyl,
 C₁₋₆ alkoxy-C₀₋₆ alkyl, phenyl-C₀₋₆ alkoxy-C₀₋₆ alkyl, hydroxycarbonyl-C₀₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl-C₀₋₆ alkyl, phenyl-C₀₋₆ alkoxycarbonyl-C₀₋₆ alkyl,
 30 hydroxycarbonyl-C₁₋₆ alkyloxy, hydroxy-C₀₋₆ alkyl, cyano, nitro, perfluoro-C₁₋₄ alkyl, perfluoro-C₁₋₄ alkoxy, oxo, C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, phenyl-C₀₋₆ alkylcarbonyloxy, C₁₋₆ alkylcarbonylamino, phenyl-C₀₋₆ alkylcarbonylamino, C₁₋₆ alkylsulfonylamino, phenyl-C₀₋₆ alkylsulfonylamino, C₁₋₆ alkoxycarbonylamino, phenyl-C₀₋₆ alkoxycarbonylamino, C₁₋₆ alkylaminocarbonylamino, phenyl-C₀₋₆ alkylaminocarbonylamino, (C₁₋₆ alkyl)₂ aminocarbonylamino, (phenyl-C₀₋₆ alkyl)₂

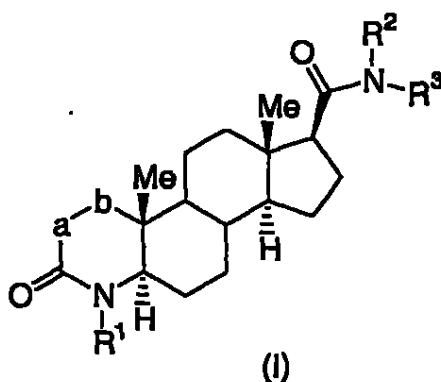
34

aminocarbonylamino, (C₁₋₆ alkyl)₂ aminocarbonyloxy, and (phenyl-C₀₋₆ alkyl)₂ aminocarbonyloxy; and wherein any methylene (CH₂) carbon atom in (CH₂)_n is unsubstituted or substituted with one to two groups independently selected from halogen, hydroxy, and C₁₋₄ alkyl; or two substituents when on the same methylene (CH₂) group are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a cyclopropyl group; or R² and R³ together form a 5- or 6-membered saturated ring fused with a 5- or 6-membered aromatic ring system having 0, 1, or 2 heteroatoms selected from the N, O, and S.

10

2. The compound of Claim 1 wherein R¹ is hydrogen or methyl.

3. A compound of structural formula I:



15 or a pharmaceutically acceptable salt or an enantiomer thereof; wherein n is 0, 1 or 2;

a-b represents CF=CH, CHFCH₂, or CF₂CH₂;

R¹ is hydrogen, hydroxymethyl, or C₁₋₃ alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with one to seven fluorine atoms;

20 R² is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

R³ is selected from

C₁₋₄ alkyl, and

(CH₂)_n-aryl, wherein aryl is selected from

(1) phenyl,

25

(2) naphthyl,

(3) benzimidazolyl,

37

35

- (4) benzofuranyl,
 (5) benzothiophenyl,
 (6) benzoxazolyl,
 (7) benzothiazolyl,
 5 (8) benzodihydrofuranyl,
 (9) 1,3-benzodioxolyl,
 (10) 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl,
 (11) indolyl,
 (12) quinolyl,
 10 (13) isoquinolyl,
 (14) furanyl,
 (15) thienyl,
 (16) imidazolyl,
 (17) oxazolyl,
 15 (18) thiazolyl,
 (19) isoxazolyl,
 (20) isothiazolyl,
 (21) pyrazolyl,
 (22) pyrrolyl,
 20 (23) pyridyl,
 (24) pyrimidyl,
 (25) pyrazinyl,
 (26) thiadiazolyl,
 (27) oxadiazolyl,
 25 (28) triazolyl,
 (29) tetrazolyl, and
 (30) indanyl;

wherein the alkyl group or the cycloheteroalkyl group is unsubstituted or substituted
 with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, and C₁-
 30 4 alkoxy; the aryl group as defined in items (1) to (30) is unsubstituted or substituted
 with one to three groups independently selected from halogen, phenyl, C₁-8 alkyl, C₃-
 8 cycloalkyl, C₃-8 cycloheteroalkyl, phenyl-C₁-6 alkyl, amino-C₀-6 alkyl, C₁-6
 alkylamino-C₀-6 alkyl, (C₁-6 alkyl)₂amino-C₀-6 alkyl, phenyl-C₀-6 alkylamino-C₀-6
 alkyl, (phenyl-C₀-6 alkyl)₂amino-C₀-6 alkyl, C₁-6 alkylthio, phenyl-C₀-6 alkylthio,

38

36

- C₁₋₆ alkylsulfinyl, phenyl-C₀₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, phenyl-C₀₋₆ alkylsulfonyl,
 C₁₋₆ alkoxy-C₀₋₆ alkyl, phenyl-C₀₋₆ alkoxy-C₀₋₆ alkyl, hydroxycarbonyl-C₀₋₆ alkyl,
 C₁₋₆ alkoxycarbonyl-C₀₋₆ alkyl, phenyl-C₀₋₆ alkoxycarbonyl-C₀₋₆ alkyl,
 5 hydroxycarbonyl-C₁₋₆ alkyloxy, hydroxy-C₀₋₆ alkyl, cyano, nitro, perfluoro-
 C₁₋₄ alkyl, perfluoro-C₁₋₄ alkoxy, oxo, C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, phenyl-C₀₋₆
 alkylcarbonyloxy, C₁₋₆ alkylcarbonylamino, phenyl-C₀₋₆ alkylcarbonylamino, C₁₋₆
 alkylsulfonylamino, phenyl-C₀₋₆ alkylsulfonylamino, C₁₋₆ alkoxycarbonylamino,
 phenyl-C₀₋₆ alkoxycarbonylamino, C₁₋₆ alkylaminocarbonylamino, phenyl-C₀₋₆
 10 alkylaminocarbonylamino, (C₁₋₆ alkyl)₂ aminocarbonylamino, (phenyl-C₀₋₆ alkyl)₂
 aminocarbonylamino, (C₁₋₆ alkyl)₂ aminocarbonyloxy, and (phenyl-C₀₋₆ alkyl)₂
 aminocarbonyloxy; and wherein any methylene (CH₂) carbon atom in (CH₂)_n is
 unsubstituted or substituted with one to two groups independently selected from
 halogen, hydroxy, and C₁₋₄ alkyl; or two substituents when on the same methylene
 15 (CH₂) group are taken together with the carbon atom to which they are attached to
 form a cyclopropyl group;
 or R² and R³ together form a 5- or 6-membered saturated ring fused with a 5- or 6-
 membered aromatic ring system having 0, 1, or 2 heteroatoms selected from the N, O,
 and S.
- 20
4. The compound of Claim 3, wherein R¹ is hydrogen or methyl.
 5. The compound of Claim 1 wherein a-b represents CF=CH.
 - 25 6. The compound of Claim 1 wherein a-b represents CHFCH₂.
 7. The compound of Claim 1 wherein R² is hydrogen and R³ is
 (CH₂)_n-aryl.
 - 30 8. The compound of Claim 7 wherein n is 0 or 1.
 9. The compound of Claim 1 wherein R¹ is methyl, a-b represents
 CF=CH, R² is hydrogen, and R³ is (CH₂)_n-aryl.

10. The compound of Claim 9 wherein n is 0 or 1.
11. The compound of Claim 1 wherein R¹ is methyl, a-b represents CHFCH₂, R² is hydrogen, and R³ is (CH₂)_n-aryl.
- 5 12. The compound of Claim 11 wherein n is 0 or 1.
13. The compound of Claim 1 wherein R¹ is methyl, a-b represents CF=CH, R² is hydrogen, and R³ is (CH₂)_n-cycloheteroalkyl.
- 10 14. The compound of Claim 13, wherein n is 0 or 1.
15. The compound of Claim 1 wherein R¹ is methyl, a-b represents CHFCH₂, R² is hydrogen, and R³ is (CH₂)_n-cycloheteroalkyl.
- 15 16. The compound of Claim 15, wherein n is 0 or 1.
17. The compound of Claim 2 chosen from:
- 20 N-(2,2,2-trifluoroethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(2-fluorophenylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(3-fluorophenylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- 25 N-(2-trifluoromethylphenyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(2-chlorophenyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- 30 N-(4-methoxyphenyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(3-methoxyphenyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(2-methylphenyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;

- N-(3-methylphenyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(2-fluorophenyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- 5 N-(3-fluorophenyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(4-fluorophenyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- 10 N-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(2,4-difluorophenyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(α -methylphenylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- 15 N-(phenyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(4-chloro-2-trifluoromethylphenyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(5-methylpyridin-2-yl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- 20 N-(thiophen-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(thiophen-3-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(2-trifluoromethylphenylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- 25 N-(benzimidazol-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(1-methylbenzimidazol-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- 30 N-(1-methyl-5-trifluoromethylbenzimidazol-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(5-chlorobenzimidazol-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(5-methoxybenzimidazol-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- 35

- N-(benzthiazol-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- 5 N-(thiazol-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(4-methylthiazol-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- 10 N-(thiazol-4-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(1-methylimidazol-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(tetrahydro-2H-pyran-2(S)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- 15 N-(tetrahydro-2H-pyran-2(R)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2(R)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2(S)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- 20 N-(tetrahydrofuran-2(S)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(tetrahydrofuran-2(R)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- 25 N-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
- N-(2-fluorophenylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamide;
- N-(2-trifluoromethylphenylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamide;
- 30 N-(3-methoxyphenyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamide;
- N-(4-methoxyphenyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamide;

- N-(2-trifluoromethylphenyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamide;
N-(2-chlorophenyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamide;
N-(2-fluorophenylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -
5 carboxamide;
N-(benzimidazol-2-ylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamide;
N-(1-methylbenzimidazol-2-ylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamide;
10 N-(thiazol-2-ylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamide;
N-(furan-2-ylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamide; and
N-(thiophen-2-ylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -
15 carboxamide;
pharmaceutically acceptable salts and enantiomers thereof.

18. The compound of Claim 17 chosen from:

- 20 N-(2-fluorophenylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
N-(3-fluorophenylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
N-(5-chlorobenzimidazol-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
25 N-(5-methoxybenzimidazol-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
N-(benzthiazol-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
30 N-(tetrahydro-2H-pyran-2(S)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
N-(tetrahydro-2H-pyran-2(R)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2(R)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -
35 androst-1-en-17 β -carboxamide;

41

- N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2(S)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
N-(tetrahydrofuran-2(S)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
5 N-(tetrahydrofuran-2(R)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
N-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
N-(2-fluorophenylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -
10 carboxamide;
N-(thiazol-2-ylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamide;
N-(furan-2-ylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamide; and
15 N-(thiophen-2-ylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamide;
pharmaceutically acceptable salts and enantiomers thereof.

19. The compound of Claim 18 chosen from:

- 20 N-(tetrahydro-2*H*-pyran-2(S)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
N-(tetrahydro-2*H*-pyran-2(R)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2(R)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -
25 androst-1-en-17 β -carboxamide;
N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2(S)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
N-(tetrahydrofuran-2(S)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
30 N-(tetrahydrofuran-2(R)-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
N-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide;
pharmaceutically acceptable salts and enantiomers thereof.

35

44

20. The compound of Claim 18 chosen from:

- N-(2-fluorophenylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
carboxamide;
N-(3-fluorophenylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
5 carboxamide;
N-(5-chlorobenzimidazol-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-
en-17 β -carboxamide;
N-(5-methoxybenzimidazol-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-
1-en-17 β -carboxamide;
10 N-(benzthiazol-2-ylmethyl)-2-fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
carboxamide;
N-(2-fluorophenylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -
carboxamide;
N-(thiazol-2-ylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -
15 carboxamide;
N-(furan-2-ylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -
carboxamide; and
N-(thiophen-2-ylmethyl)-2 α -fluoro-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -
carboxamide;
20 pharmaceutically acceptable salts and enantiomers thereof.

21. A method for modulating a function mediated by the androgen
receptor in a mammal in need of such modulation comprising administering a
25 therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 or a pharmaceutically
acceptable salt or an enantiomer thereof.

22. A method of activating the function of the androgen receptor in
a mammal in need of such activation comprising administering a therapeutically
30 effective amount of a compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or
an enantiomer thereof.

23. The method of Claim 21 wherein said function mediated by the
androgen receptor is activated in at least one of bone and muscle tissue and blocked in
35 the prostate or the uterus.

43

24. A method of treating a condition in a mammal which is caused by androgen deficiency or which can be ameliorated by androgen replacement, or which can be increased by androgen replacement, which condition is selected from weakened muscle tone, osteoporosis, osteopenia, glucocorticoid-induced osteoporosis, periodontal disease, bone fracture, bone damage following bone reconstructive surgery, sarcopenia, frailty, aging skin, male hypogonadism, postmenopausal symptoms in women, atherosclerosis, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, obesity, aplastic anemia and other hematopoietic disorders, arthritic conditions, HIV-wasting, prostate cancer, cancer cachexia, muscular dystrophies, premature ovarian failure, and autoimmune disease, comprising administering to the mammal in need of such treatment, a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or an enantiomer thereof.

25. The method according to Claim 24 wherein said condition is osteoporosis.

26. A method of treating osteoporosis in a mammal in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 11 or a pharmaceutically acceptable salt or an enantiomer thereof.

27. The method of Claim 26 further comprising the administration of an agent selected from :

- (a) an estrogen or an estrogen derivative, alone or in combination with a progestin or progestin derivative,
- (b) a bisphosphonate,
- (c) an antiestrogen or a selective estrogen receptor modulator,
- (d) an $\alpha v \beta 3$ integrin receptor antagonist,
- (e) a cathepsin K inhibitor,
- (f) an HMG-CoA reductase inhibitor,
- (g) an osteoclast vacuolar ATPase inhibitor,
- (h) an antagonist of VEGF binding to osteoclast receptors,
- (i) an activator of peroxisome proliferator-activated receptor γ ,
- (j) calcitonin,
- (k) a calcium receptor antagonist,

46

- (l) parathyroid hormone or analog thereof,
- (m) a growth hormone secretagogue,
- (n) human growth hormone,
- (o) insulin-like growth factor,
- 5 (p) a p38 protein kinase inhibitor,
- (q) bone morphogenetic protein,
- (r) an inhibitor of BMP antagonism,
- (s) a prostaglandin derivative,
- (t) vitamin D or vitamin D derivative,
- 10 (u) vitamin K or vitamin K derivative,
- (v) ipriflavone,
- (w) fluoride salts,
- (x) dietary calcium supplement, and
- (y) osteoprotegerin.

15

28. The method according to Claim 27 wherein:

- (a) the estrogen or estrogen derivative, alone or in combination with a progestin or progestin derivative, is selected from conjugated estrogen, equine estrogen, 17 β -estradiol, estrone, 17 β -ethynyl estradiol, 17 β -ethynyl estradiol with at
20 least one agent selected from norethindrone and medroxyprogesterone acetate;
- (b) the bisphosphonate is selected from alendronate, clodronate, etidronate, ibandronate, incadronate, minodronate, neridronate, olpadronate, pamidronate, piridronate, risedronate, tiludronate, and zoledronate;
- 25 (c) the antiestrogen or selective estrogen receptor modulator is selected from raloxifene, clomiphene, zuclomiphene, enclomiphene, nafoxidene, CI-680, CI-628, CN-55,945-27, Mer-25, U-11,555A, U-100A, tamoxifen, lasofoxifene, toremifene, azorxifene, EM-800, EM-652, TSE 424, droloxifene, idoxifene, and levormeloxifene;
- 30 (d) the HMG-CoA reductase inhibitor is selected from lovastatin, simvastatin, dihydroxy-open acid simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin, pitavastatin, and nisvastatin;
- (e) calcitonin is salmon calcitonin administered as a nasal spray;
- (f) bone morphogenetic protein is selected from BMP 2, BMP 3, BMP 5, BMP 6,
35 BMP 7, TGF beta, and GDF5;

- (g) insulin-like growth factor is selected from IGF I and IGF II alone or in combination with IGF binding protein 3;
 - (h) the prostaglandin derivative is selected from agonists of prostaglandin receptors EP1, EP2, EP4, FP, and IP;
 - 5 (i) the fibroblast growth factor is selected from aFGF and bFGF;
 - (j) parathyroid hormone (PTH) or PTH analog is selected from PTH subcutaneous injection, human PTH (1-84), human PTH (1-34), and other partial sequences, native or with substitutions;
 - 10 (k) vitamin D or vitamin D derivative is selected from natural vitamin D, 25-OH-vitamin D3, 1 α ,25(OH)₂ vitamin D3, 1 α -OH-vitamin D3, 1 α -OH-vitamin D2, dihydrotachysterol, 26,27-F6-1 α ,25(OH)₂ vitamin D3, 19-nor-1 α ,25(OH)₂ vitamin D3, 22-oxacalcitriol, calcipotriol, 1 α ,25(OH)₂-16-ene-23-yne-vitamin D3 (Ro 23-7553), EB1089, 20-*epi*-1 α ,25(OH)₂ vitamin D3, KH1060, ED71, 1 α ,24(S)-(OH)₂ vitamin D3, and 1 α ,24(R)-(OH)₂ vitamin D3;
 - 15 (l) the dietary calcium supplement is selected from calcium carbonate, calcium citrate, and natural calcium salts; and
 - (m) the fluoride salts are selected from sodium fluoride and monosodium fluorophosphate (MFP);
- and pharmaceutically acceptable salts thereof.

20

29. The method according to Claim 28, wherein the bisphosphonate is alendronate monosodium trihydrate or alendronate monosodium monohydrate.

25

30. The method of Claim 20, wherein said agent is selected from:

- (a) an estrogen or an estrogen derivative, alone or in combination with a progestin or progestin derivative,
- (b) a bisphosphonate,
- (c) an antiestrogen or a selective estrogen receptor modulator,
- 30 (d) an α v β 3 integrin receptor antagonist,
- (e) a cathepsin K inhibitor,
- (f) an osteoclast vacuolar ATPase inhibitor,
- (g) an antagonist of VEGF binding to osteoclast receptors,
- (h) calcitonin,
- 35 (i) ostoprotegrin, and

- (j) parathyroid hormone or analog thereof.

31. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

5

32. The composition of Claim 31 which further comprises an active ingredient selected from:

- (a) an estrogen or an estrogen derivative, alone or in combination with a progestin or progestin derivative;
- 10 (b) a bisphosphonate;
- (c) an antiestrogen or a selective estrogen receptor modulator,
- (d) an $\alpha v \beta 3$ integrin receptor antagonist,
- (e) a cathepsin K inhibitor,
- (f) an HMG-CoA reductase inhibitor,
- 15 (g) an osteoclast vacuolar ATPase inhibitor,
- (h) an antagonist of VEGF binding to osteoclast receptors,
- (i) an activator of peroxisome proliferator-activated receptor γ ,
- (j) calcitonin,
- (k) a calcium receptor antagonist,
- 20 (l) parathyroid hormone or analog thereof,
- (m) a growth hormone secretagogue,
- (n) human growth hormone,
- (o) insulin-like growth factor,
- (p) a p38 protein kinase inhibitor,
- 25 (q) bone morphogenetic protein,
- (r) an inhibitor of BMP antagonism,
- (s) a prostaglandin derivative,
- (t) vitamin D or vitamin D derivative,
- (u) vitamin K or vitamin K derivative,
- 30 (v) ipriflavone,
- (w) fluoride salts,
- (x) dietary calcium supplement, and
- (y) osteoprotegerin

47

33. The composition of Claim 32 wherein said active ingredient is selected from:

- (a) an estrogen or an estrogen derivative, alone or in combination with a progestin or progestin derivative,
- 5 (b) a bisphosphonate,
- (c) an antiestrogen or a selective estrogen receptor modulator,
- (d) an $\alpha_v\beta_3$ integrin receptor antagonist,
- (e) a cathepsin K inhibitor,
- (f) an osteoclast vacuolar ATPase inhibitor,
- 10 (g) calcitonin,
- (h) osteoprotegrin, and
- (i) parathyroid hormone or analog thereof.

34. The composition of Claim 33, wherein said bisphosphonate is
15 alendronate.

35. A method of increasing bone mineral density in a mammal in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or an enantiomer thereof.

20 36. A method of reducing the risk of vertebral or non-vertebral fractures in a mammal in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or an enantiomer thereof.

25 37. A method of effecting a bone turnover marker in a mammal in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or an enantiomer thereof.

30 38. A pharmaceutical composition made by combining a compound according to Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

35 39. A process for making a pharmaceutical composition comprising combining a compound according to Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

50

40. A method of treating or preventing an arthritic condition in a mammal in need thereof, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or an enantiomer thereof.

5

41. A method of Claim 40, wherein the arthritic condition is selected from rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

49

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 21026Y	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud internacional No. PCT/US03/08277	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 7 de Marzo de 2003 (07.03.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13 de Marzo de 2002 (13.03.2002)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC(7): A61K 31/473; C07D 221/18 y US CL.: 514/284; 546/77		
Solicitante MERCK & CO., INC.		
1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>4</u> hojas, incluyendo esta carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas antes por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ hojas.		
3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases del reporte - II ☐ Prioridad - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 1 de Octubre de 2003 (01.10.2003)	Fecha de terminación de este reporte 11 de Mayo de 2004 (11.05.2004)	
Nombre y dirección de correo de la IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsímile No. (703) 305-3230	Funcionario autorizado Joseph McKane Teléfono No. 571/272-1600	

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

- ☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente
- ☒ la descripción:
 páginas 1-75 , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de
- ☒ las reivindicaciones:
 páginas 76-92 , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de
- ☐ los dibujos:
 páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de
- ☐ el listado de secuencia que enumera parte de la descripción:
 páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron
 páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
 páginas NINGUNA , presentadas con la carta de

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma _____ el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se registró.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas NINGUNA
- ☐ las reivindicaciones, Nos. NINGUNO
- ☐ los dibujos, hojas/fig NINGUNA

5. Este reporte ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no se hubiesen hecho ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).**

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este reporte como "presentadas originalmente" y se anexan a este reporte ya que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17).

** Cualquier hoja de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este reporte.

51

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. La pregunta ya sea que la invención reivindicada parezca como novedad, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 30

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. _____ se relacionan con la siguiente materia objeto la cual no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. _____ son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 30

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

54

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US03/08277

V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación
1. AFIRMACIÓN

Novedad (N)	Reivindicaciones	5, 7-20, 22-29, 31-41	SI
	Reivindicaciones	1-4, 6, 21	NO
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones	5, 7-20, 22-29, 33-37, 40, 41	SI
	Reivindicaciones	1-4, 6, 21, 31, 32, 38, 39	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	1-29, 31-41	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO

2. CITACIONES Y EXPLICACIONES

Las reivindicaciones 1-4, 6 y 21 carecen de novedad bajo el Artículo 33(2) del PCT según lo previsto por Rasmusson et al. (J. Med. Chem.).

Rasmusson et al. revelan AsteroidesAz: Relación de la Actividad-Estructura para la inhibición de reductasa 5-alfa y de un enlazante de receptor androgénico. El compuesto No. 29 (ver Tabla III de la página 2301) revelado por Rasmusson et al. es perjudicial para la novedad de reivindicaciones recientes.

Las reivindicaciones 1-4, 6, 21, 31, 32, 38 y 39 carecen de nivel inventivo bajo el Artículo 33(3) del PCT como es obvio en King et al. (Patente U.S. No. 5, 187, 278.).

King et al. revela esteroides 4-Aza-5alfa-androstana-3-ona que tienen una actividad inhibitoria potente contra la reductasa 5-alfa. Los compuestos revelados en los ejemplos 5 y 6 (ver columna 6) por King et al. difieren de los compuestos recientes en cuanto a que tienen bromo o yodo en la segunda posición del anillo tetracíclico en vez de flúor. Sin embargo, el flúor, bromo y yodo son todos halógenos y por lo tanto al sustituir un halógeno con otro halógeno en la segunda posición no afectará la utilidad del compuesto y por lo tanto no se tiene en cuenta un nivel inventivo.

Las reivindicaciones 5, 7-20, 22-29, 33-37, 40 y 41 cumplen con el criterio establecido en el Artículo 33(2)-(3) del PCT, porque la prioridad no muestra o sugiere verdaderamente los compuestos recientes de la fórmula (I), composiciones farmacéuticas que contengan estos compuestos y un método para usar estos compuestos.

Las reivindicaciones 1-29 y 31-41 cumplen con el criterio del Artículo 33(4) del PCT, y por lo tanto tiene aplicabilidad industrial porque la materia-objeto reivindicada puede hacerse o usarse en la industria.

----- NUEVAS CITACIONES -----

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

53

Applicant's or agent's file reference PCT 21026Y		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/08277	International filing date (day/month/year) 07 March 2003 (07.03.2003)	Priority date (day/month/year) 13 March 2002 (13.03.2002)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61K 31/473 ; C07D 221/18 and US Cl.: 514/284 ; 546/77			
Applicant MERCK & CO., INC.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u> </u> sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 01 October 2003 (01.10.2003)		Date of completion of this report 11 May 2004 (11.05.2004)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer <i>Joseph McKane</i> Telephone No. 571/272-1600	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

56

54

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-75 as originally filed
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages 76-92 as originally filed
pages NONE as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages NONE as originally filed
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE as originally filed
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/fig NONE

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item 1 and annexed to this report.

57

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US03/08277

55

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The question whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 30

because:

- ☐ the said international application, or the said claim Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
☒ no international search report has been established for said claims Nos. 30

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

58

56

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. STATEMENT**

Novelty (N)	Claims <u>5, 7-20, 22-29, 31-41</u>	YES
	Claims <u>1-4, 6, 21</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>5, 7-20, 22-29, 33-37, 40, 41</u>	YES
	Claims <u>1-4, 6, 21, 31, 32, 38, 39</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-29, 31-41</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-4, 6 and 21 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Rasmussen et al. (J. Med. Chem.).

Rasmussen et al. disclose Azasteroids : Structure-Activity relationship for inhibition of 5 alpha-reductase and of androgenic receptor binding. The compound no. 29 (see table III on page 2301) disclosed by Rasmussen et al. is detrimental to the novelty of instant claims.

Claims 1-4, 6, 21, 31, 32, 38 and 39 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over King et al. (U.S. Patent no. 5,187,278).

King et al. disclose 4-Aza-5alpha-androstan-3-one steroids having potent inhibitory activity against 5-alpha reductase. The compounds disclosed in examples 5 and 6 (see column 6) by King et al. differ from the instant compounds in having bromine or iodine at 2nd position of the tetracyclic ring instead of fluorine. However, fluorine, bromine and iodine are all halogens and therefore, substituting one halogen with another halogen at 2nd position will not affect the utility of the compound and therefore, is not considered an inventive step.

Claims 5, 7-20, 22-29, 33-37, 40 and 41 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the instant compounds of formula (I), pharmaceutical compositions containing these compounds and a method of using these compounds.

Claims 1-29 and 31-41 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

----- NEW CITATIONS -----

59

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

TÍTULO DE LA INVENCION**DERIVADOS DE 4-AZASTEROIDES FLUORADOS COMO MODULADORES
DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS**

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula estructural I son moduladores del receptor de andrógenos (AR) de una forma selectiva de tejido. Son útiles como agonistas del receptor de andrógenos en el tejido óseo y/o muscular a la vez que antagonizan el AR en la próstata de un paciente varón o en el útero de una paciente mujer. Por lo tanto, estos compuestos son útiles en el tratamiento de afecciones causadas por deficiencia de andrógenos o que pueden mejorarse por la administración de andrógenos, incluyendo osteoporosis, osteopenia, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad periodontal, fractura de hueso, daño óseo después de cirugía de reconstrucción ósea, sarcopenia, fragilidad, envejecimiento de la piel, hipogonadismo masculino, síntomas posmenopáusicos en mujeres, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, obesidad, anemia aplásica y otros trastornos hematopoyéticos, afecciones artríticas tales como por ejemplo, artritis inflamatoria y reparación de articulaciones, debilitamiento por VIH, cáncer de próstata, caquexia cancerosa, distrofias musculares, insuficiencia ovárica prematura y enfermedad autoinmune, solo o en combinación con otros agentes activos.

10

15

20

TÍTULO DE LA INVENCION**DERIVADOS DE 4-AZASTEROIDES FLUORADOS COMO MODULADORES
DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a derivados de 4-azasteroides fluorados, a su síntesis y a su uso como moduladores del receptor de andrógenos. Más particularmente, los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido y por tanto son útiles para el tratamiento de afecciones causadas por deficiencia de andrógenos o que pueden mejorarse mediante la administración de andrógenos, tales como osteoporosis, enfermedad periodontal, fractura de hueso, fragilidad y sarcopenia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El receptor de andrógenos (AR) pertenece a la superfamilia de receptores nucleares de hormonas esteroideas/tiroides, cuyos miembros incluyen el receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR), el receptor de glucocorticoide (GR) y el receptor de mineralocorticoide (MR). El AR se expresa en numerosos tejidos del cuerpo y es el receptor mediante el cual se expresan los efectos fisiológicos así como los efectos patofisiológicos de los ligandos endógenos de andrógeno, tales como testosterona (T) y dihidrotestosterona (DHT). Estructuralmente, el AR está compuesto de tres dominios funcionales principales: el dominio de unión al ligando (LBD), el dominio de unión al ADN y el dominio amino-terminal. Un compuesto que se une al AR y que imita los efectos de un ligando AR endógeno se denomina agonista del AR, mientras que un compuesto que inhibe los efectos de un ligando AR endógeno se denomina antagonista del AR.

La unión del ligando andrógeno al AR produce un complejo ligando/receptor que, después de la translocación dentro del núcleo de la célula, se une a secuencias de ADN específicas reguladoras (denominadas elementos de respuesta al andrógeno o ARE) dentro de las regiones promotoras o potenciadoras del gen o genes diana presentes en el núcleo de la célula. Posteriormente, se reclutan otras proteínas denominadas cofactores que se unen al dominio amino-terminal o al LBD del receptor lo que conduce a la transcripción génica y a la traducción posterior para producir la proteína o proteínas codificadas por ese gen o genes.

La terapia con andrógenos se ha usado en medicina para tratar diversos trastornos masculinos tales como trastornos reproductores e hipogonadismo masculino primario o secundario. Además, se han investigado varios agonistas del AR naturales o sintéticos para el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos, tales como enfermedad ósea, trastornos hematopoyéticos, enfermedad neuromuscular, enfermedad reumatológica, enfermedad debilitante y para terapia de sustitución

hormonal (HRT) tales como deficiencia de andrógenos en mujeres. Además, los antagonistas del AR, tales como flutamida y bicalutamida, se han usado para tratar el cáncer de próstata. Por lo tanto, sería útil disponer de compuestos que puedan activar ("agonizar") la función del AR de una forma selectiva de tejido que produciría los efectos osteo- y mioanabólicos beneficiosos deseados de los andrógenos pero sin las propiedades androgénicas negativas tales como virilización e inducción de un perfil lipídico aterogénico que puede conducir a una enfermedad cardiovascular.

Se ha documentado el papel de los andrógenos en la formación de hueso. Por ejemplo, se ha demostrado que los esteroides anabólicos, tales como decanoato de nandrolona o estanozolol, aumentan la masa ósea en mujeres postmenopáusicas. Los efectos beneficiosos de los andrógenos en los huesos en la osteoporosis posmenopáusica se documentaron en estudios recientes usando administración combinada de testosterona y estrógenos [Hofbauer, y col., "Androgen effects on bone metabolism: recent progress y controversies," Eur. J. Endocrinol. 140: 271-286 (1999)]. El tratamiento combinado aumentó de forma significativa la velocidad y alcance del aumento en la densidad mineral ósea (BMD) en las regiones lumbar y de la cadera, con relación al tratamiento con estrógenos solos. Adicionalmente, las combinaciones estrógenos - progestina que incorporaban una progestina androgénica (tal como noretindrona) en lugar de acetato de medroxiprogesterona, produjeron mayores mejoras en la BMD de cadera. Estos resultados se han confirmado recientemente en un estudio más largo de comparación doble ciego de 2 años en el cual se demostró que las combinaciones de estrógenos orales conjugados (CEE) y metiltestosterona eran eficaces en la mejora de la acumulación de masa ósea en la columna y cadera, mientras que la terapia sola de estrógenos conjugada prevenía la pérdida ósea ["A two-year, double-blind comparison of estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women: Effects on bone mineral density, symptoms and lipid profiles," J. Reprod. Med., 44: 1012-1020 (1999)]. A pesar de los efectos beneficiosos de los andrógenos in mujeres posmenopáusicas, el uso de andrógenos se ha limitado debido a la acción virilizante y metabólica no deseable de los andrógenos. Los datos de Watts y colegas demuestran que los sofocos se reducen en mujeres tratadas con CEE y metiltestosterona; sin embargo, el 30% de estas mujeres sufrió aumentos significativos del acné y vello facial, una complicación de todas las farmacoterapias actuales con andrógeno [Watts, y col., "Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgen on bone mineral density, menopausal symptoms and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause," Obstet. Gynecol., 85: 529-537 (1995)]. Además, la adición de metiltestosterona a CEE redujo notablemente los niveles de HDL, como se ha observado en otros estudios. Por lo tanto, los agonistas de AR sin selectividad de tejido pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular. De esta forma, los efectos potenciales y negativos virilizantes en el perfil lipídico de las terapias actuales

con andrógenos proporcionan una razón para desarrollar agonistas del receptor de andrógenos con selectividad de tejido para el hueso. Se hace referencia a J. A. Kanis, "Other agents for generalized osteoporosis," en Osteoporosis, Blackwell Science, Cap. 8, pág. 196-227 (1994) para un análisis de esteroides anabólicos no selectivos en el tratamiento de la osteoporosis.

También está bien establecido que los andrógenos juegan un papel importante en el metabolismo óseo de los hombres, que es comparable al papel de los estrógenos en las mujeres [Anderson, y col., "Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis - effects of six months of treatment on bone mineral density and cardiovascular risk factors," Bone, 18: 171-177 (1996)]. Incluso en hombres eugonadales con osteoporosis, la respuesta terapéutica al tratamiento con testosterona proporcionó pruebas adicionales de que los andrógenos ejercen importantes efectos osteoanabólicos. La BMD lumbar media aumentó de 0,799 gm/cm² a 0,839 g/cm², en un período de 5 a 6 meses en respuesta a 250 mg de testosterona administrada por vía intramuscular cada noche. Un escenario común en la deficiencia de andrógenos se da en hombres con cáncer de próstata en etapa D (metastásico) que están sometidos a terapia de deprivación de andrógenos (ADT). La orquiectomía endocrina se consigue mediante agonistas de GnRH de acción prolongada, mientras que el bloqueo del receptor de andrógenos se implementa con flutamide, nilutamide, bicalutamide o RU 58841 (antagonistas AR). En respuesta a la deprivación hormonal, estos hombres padecen sofocos, pérdida de masa ósea significativa, debilidad y fatiga. En un estudio piloto reciente de hombres con cáncer de próstata en etapa D, la osteopenia (50% frente a 38%) y osteoporosis (38% frente a 25%) fueron más comunes en hombres que se habían sometido a ADT durante más de uno año que los pacientes que no se habían sometido a ADT [Wei, y col., "Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density," Urology, 54: 607-611 (1999)]. La BMD lumbar de la columna fue significativamente menor en hombres que se había sometido a ADT. De esta forma, además del uso de agonistas de AR con selectividad de tejido para la osteoporosis, los antagonistas de AR con selectividad de tejido que carecen de acción antagónica en el hueso y músculo pueden ser agentes útiles para el tratamiento del cáncer de próstata, solos o como adyuvante a la ADT tradicional tal como con un agonista/antagonista de GnRH [Véase también A. Stoch, y col., J. Clin. Endocrin. Metab., 86: 2787-2791 (2001)]. Los antagonistas del AR con selectividad de tejido también pueden tener utilidad en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico en mujeres postmenopáusicas [véase C.A. Eagleson, y col., "Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone," J. Clin. Endocrinol. Metab., 85: 4047-4052 (2000) y E. Diamanti-Kandarakis, "The Effect of a Pure Antiandrogen Receptor Blocker,

Flutamide, on the Lipid Profile in the Polycystic Ovary Syndrome," Int. J. Endocrinol. Metab., 83: 2699-2705 (1998).

Existe una necesidad de agentes más eficaces para tratar la osteopenia y la osteoporosis en hombres y mujeres. La osteoporosis se caracteriza por pérdida ósea como resultando de un desequilibrio entre resorción del hueso (destrucción) y formación de hueso, que comienza en la cuarta década y continua durante toda la vida a una velocidad de aproximadamente un 1-4% al año [Eastell, "Treatment of postmenopausal osteoporosis," New Engl. J. Med., 338: 736 (1998)]. En los Estados Unidos, hay en la actualidad aproximadamente 20 millones de personas con fracturas detectables de vértebras debidas a la osteoporosis. Además, hay aproximadamente 250.000 fracturas de cadera al año debidas a la osteoporosis, asociadas con una tasa de mortalidad del 12%-20% en los dos primeros años, mientras que el 30% de los pacientes requieren una clínica particular después de la fractura y muchos no vuelven nunca a tener plena movilidad. En las mujeres postmenopáusicas, la deficiencia de estrógenos conduce a una mayor resorción ósea que tiene como resultado una pérdida de hueso en las vértebras de aproximadamente un 5% al año, inmediatamente después de la menopausia. De esta forma, el tratamiento/prevención inicial de esta afección en la inhibición de la resorción ósea con bifosfonatos, estrógenos, moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) y calcitonina. Sin embargo, los inhibidores de la resorción del hueso no son suficientes para recuperar la masa ósea en pacientes que ya han perdido una cantidad significativa de hueso. El aumento de BMD espinal logrado mediante tratamiento con bisfosfonato puede alcanzar el 11% después de 7 años de tratamiento con alendronato. Además, como la velocidad de la desaparición del hueso difiere entre un sitio y otro, siendo mayor en el hueso trabecular de las vértebras que en la corteza de huesos largos. Los inhibidores de la resorción ósea son menos eficaces para aumentar la BMD de cadera y prevenir la fractura de cadera. Por lo tanto, los agentes osteoanabólicos, que aumentan la formación de hueso cortical y la masa ósea de los huesos largos estimulando la formación de hueso perióstico, cumplirían una necesidad no satisfecha en el tratamiento de la osteoporosis, especialmente para pacientes con alto riesgo de fracturas de cadera. Los agentes osteoanabólicos también complementan los inhibidores de resorción ósea dirigidos al hueso trabecular, lo que conduce a una estructura ósea biomecánicamente favorable (Schmidt, y col., "Anabolic steroid: Steroid effects on bone in women," In: J. P. Bilezikian, y col., Ed., Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press, 1996). Los agonistas de AR con selectividad de tejido con menos efectos perjudiciales son el sistema cardiovascular y el potencial virilizante limitado puede ser útiles como monoterapia para la prevención y/o tratamiento de osteoporosis en mujeres. Además, un compuesto con propiedades osteoanabólicas en hueso y músculo pero con actividad reducida en la próstata y en

los tejidos sexuales puede ser útil para la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis y osteopenia in hombres, particularmente hombres ancianos.

Los moduladores selectivos del receptor de andrógenos también pueden ser útiles para tratar ciertos trastornos hematopoyéticos. Se sabe que los andrógenos estimulan la hipertrofia renal y la producción de eritropoyetina (EPO). Antes de la introducción de la EPO humana recombinante, los andrógenos se empleaban para tratar anemia causada por insuficiencia renal crónica. Además, se descubrió que los andrógenos en dosis farmacológicas aumentaban los niveles de EPO en suero en pacientes anémicos con anemia aplásica no severa y síndromes mielodisplásicos pero no en pacientes no anémicos. Las modalidades de tratamiento para la anemia requerirán una acción selectiva tal como la que pueden proporcionar los moduladores selectivos del receptor de andrógenos.

Además, los moduladores selectivos del receptor de andrógenos también pueden tener valor clínico como adyuvante al tratamiento de la obesidad. Este enfoque de la reducción de grasa corporal está apoyado por observaciones publicadas según las cuales la administración de andrógenos reduce la grasa abdominal subcutánea y visceral en hombres obesos [J.C. Lovejoy, y col., "Oral anabolic steroid treatment, but not parenteral androgen treatment, decreases abdominal fat in obese, older men," Int. J. Obesity, 19: 614-624 (1995)]. Por lo tanto, los SARM que carecen de efectos androgénicos en la próstata pueden ser beneficiosos en el tratamiento de hombres obesos. En otro estudio, la administración de andrógenos tuvo como resultado la pérdida de grasa subcutánea abdominal en mujeres obesas posmenopáusicas [J.C. Lovejoy, y col., "Exogenous Androgens Influence Body Composition and Regional Body Fat Distribution in Obese Postmenopausal Women – A Clinical Research Center Study," J. Clin. Endocrinol. Metab., 81: 2198-2203 (1996)]. En el último estudio, se descubrió que el decanoato de nandrolona, un andrógeno débil y agente anabólico, aumentaba la masa corporal sin grasa y la velocidad metabólica en reposo en mujeres postmenopáusicas obesas que consumían una dieta para reducir peso.

Se han descrito compuestos no esteroideos que tienen propiedades moduladoras del receptor de andrógenos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.688.808; 5.696.130; 6.017.924; 6.093.821; WO 01/16139 (publicada 8 de marzo de 2001); y WO 01/16108 (publicada 8 de marzo de 2001), todas asignadas a Ligand Pharmaceuticals y en el documento WO 01/27086, asignado a Kaken Pharm. Co. Otros antecedentes para el fundamento detrás del desarrollo de Moduladores Selectivos del receptor de andrógenos se encuentra en L. Zhi y E. Martinborough en Ann. Rep. Med. Chem. 36: 169-180 (2001). Los SARM no esteroideos se han descrito en J.P. Edwards, "New Nonsteroidal Moduladotors of the Androgen Receptor Based on 4-(Trifluoromethyl)-2(1H)-Pyrrolidin[3,2-g]quinolinone," Bioorg. Med. Chem. Lett., 8: 745-750 (1998) y en L. Zhi y col., "Switching Androgen Receptor

Antagonists to Agonists by Modifying C-ring Substituents on Piperidin[3,4-g]quinolinone," Bioorg. Med. Chem. Lett., 9: 1009-1012 (1999).

Existe una necesidad en la técnica clínica de agentes más eficaces que puedan suscitar respuestas positivas de la terapia de sustitución de andrógenos pero sin los efectos secundarios no deseados de los agonistas no selectivos en tejidos del AR. Lo que se necesita son compuestos que puedan producir las mismas respuestas positivas que la terapia de sustitución de andrógenos pero sin los efectos secundarios no deseados. También se necesitan compuestos androgénicos que ejerzan efectos selectivos en distintos tejidos del cuerpo. En esta invención, se han identificado compuestos que funcionan como moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARMs) usando una serie de ensayos celulares *in vitro* que describen la activación mediada por ligando de AR, tales como (i) interacción N-C, (ii) represión transcripcional y (iii) activación transcripcional. Los compuestos SARM de esta invención, identificados con los procedimientos enumerados anteriormente, muestran un agonismo de AR con selectividad de tejido *in vivo*, es decir, agonismo en el hueso (estimulación de la formación de hueso en un modelo roedor de osteoporosis) y antagonismo en la próstata (efectos mínimos en el crecimiento de la próstata en roedores castrados y antagonismo del crecimiento de la próstata inducido por agonistas del AR).

Los compuestos de la presente invención identificados como SARM son útiles para tratar enfermedades o afecciones causadas por deficiencia de andrógenos que pueden mejorarse por administración de andrógenos. Tales compuestos son ideales para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres y hombres como monoterapia o en combinación con inhibidores de la resorción ósea, tal como bisfosfonatos, estrógenos, SERMs, inhibidores de la catepsina K, antagonistas del receptor de la integrina $\alpha v \beta 3$, calcitonina e inhibidores de la bomba de protones. También pueden usarse con agentes que estimulan la formación ósea tal como hormona paratiroidea o análogos de la misma. Los compuestos SARM de la presente invención también pueden emplearse para el tratamiento de enfermedad de próstata, tal como cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna (BPH). Además, los compuestos de esta invención muestran efectos mínimos en la piel (acné y crecimiento de vello facial) y pueden ser útiles para el tratamiento del hirsutismo. Además, los compuestos de esta invención pueden estimular el crecimiento muscular y pueden ser útiles para el tratamiento de la sarcopenia y fragilidad. Pueden emplearse para reducir la grasa abdominal subcutánea y visceral en el tratamiento de la obesidad. Además, los compuestos de esta invención pueden mostrar agonismo de andrógenos en el sistema nervioso central y pueden ser útiles para tratar síntomas vasomotores (sofocos) y para aumentar la energía y la libido, particularmente en mujeres postmenopáusicas. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento del cáncer de próstata, solos o en combinación con la terapia tradicional

con agonista/antagonista de GnRH, por su capacidad para restaurar el hueso o como sustitución para la terapia con antiandrógenos debido a su capacidad para antagonizar andrógenos en la próstata y minimizar la pérdida de hueso en el sistema esquelético. Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse por su capacidad para restaurar el hueso en el tratamiento del cáncer pancreático o como combinación con el tratamiento con antiandrógenos o como monoterapia por sus propiedades antiandrogénicas, ofreciendo la ventaja sobre antiandrógenos tradicionales de proteger el hueso. Además, los compuestos de esta invención pueden aumentar el número de células sanguíneas, tales como glóbulos rojos y plaquetas y pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos hematopoyéticos tales como anemia aplásica. Finalmente, los compuestos de esta invención tienen efectos mínimos en el metabolismo lipídico. De esta forma, considerando su agonismo del receptor de andrógenos con selectividad de tejido indicado anteriormente, los compuestos de esta invención son ideales para la terapia de sustitución hormonal en hombres hipogonádicos (con deficiencia de andrógenos).

Es, por lo tanto, un objeto de la presente invención proporcionar derivados de 4-azasteroides fluorinados que sean útiles como moduladores selectivos del receptor de andrógenos.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprendan los derivados de 4-azasteroides fluorinados de la presente invención junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprendan derivados de 4-azasteroides fluorinados para su uso como moduladores selectivos del receptor de andrógenos.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar procedimientos para el tratamiento de enfermedades o afecciones causadas por deficiencia de andrógenos que pueden mejorarse por administración de andrógenos.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar procedimientos para el tratamiento de enfermedades o afecciones causadas por deficiencia de andrógenos que pueden mejorarse por administración de andrógenos en combinación con otros agentes.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar derivados de 4-azasteroides fluorinados y sus composiciones farmacéuticas para uso como medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones causadas por deficiencia de andrógenos que pueden mejorarse por administración de andrógenos.

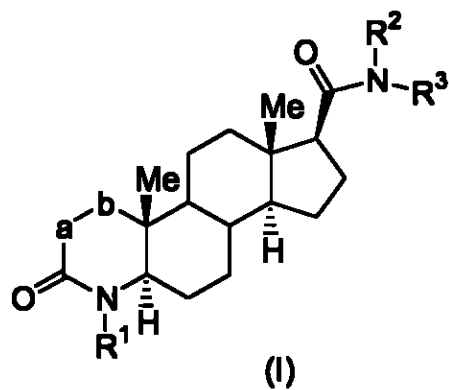
Es otro objeto de la presente invención proporcionar derivados de 4-azasteroides fluorinados y sus composiciones farmacéuticas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones causadas por deficiencia de andrógenos que pueden mejorarse por administración de andrógenos.

66

Éstos y otros objetos serán fácilmente evidentes a partir de la descripción detallada que se proporciona a continuación.

SUMARIO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o un enantiómero de la misma; en la que n es 0, 1 o 2;

a-b representa $CF=CH$, $CHFCH_2$ o CF_2CH_2 ;

10 R^1 es hidrógeno, hidroximetilo o alquilo C_{1-3} , donde alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a siete átomos de flúor;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^3 se selecciona entre

alquilo C_{1-4} ,

15 $(CH_2)_n$ -cicloheteroalquilo, y

$(CH_2)_n$ -arilo, donde arilo se selecciona entre

- (1) fenilo,
- (2) naftilo,
- (3) bencimidazolilo,
- 20 (4) benzofuranilo,
- (5) benzotiofenilo,
- (6) benzoxazolilo,
- (7) benzotiazolilo,
- (8) benzodihidrofuranilo,
- 25 (9) 1,3-benzodioxolilo,
- (10) 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo,
- (11) indolilo,
- (12) quinolilo,
- (13) isoquinolilo,
- 30 (14) furanilo,
- (15) tienilo,

69

- 5 (16) imidazolilo,
 (17) oxazolilo,
 (18) tiazolilo,
 (19) isoxazolilo,
 (20) isotiazolilo,
 (21) pirazolilo,
 (22) pirrolilo,
 (23) piridilo,
 (24) pirimidilo,
 10 (25) pirazinilo,
 (26) tiadiazolilo,
 (27) oxadiazolilo,
 (28) triazolilo,
 (29) tetrazolilo, y
 15 (30) indanilo;

donde el grupo alquilo o el grupo cicloheteroalquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; el grupo arilo como se ha definido en los puntos (1) a (30) no está sustituido o está sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, fenilo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloheteroalquilo C₃₋₈, fenil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₀₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂amino-alquilo C₀₋₆, fenil-alquilamino C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, (fenil-alquil C₀₋₆)₂amino-alquilo C₀₋₆, alquiltio C₁₋₆, fenil-alquiltio C₀₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfinilo C₀₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilo C₀₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, fenil-alcoxi C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, hidroxycarbonil-alquilo C₀₋₆, alcoxicarbonil C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, fenil-alcoxicarbonil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, hidroxycarbonil-alquiloxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₀₋₆, ciano, nitro, perfluoro-alquilo C₁₋₄, perfluoro-alcoxi C₁₋₄, oxo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, fenil-alquilcarboniloxi C₀₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, fenil-alquilcarbonilamino C₀₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilamino C₀₋₆, alcoxicarbonilamino C₁₋₆, fenil-alcoxicarbonilamino C₀₋₆, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, fenil-alquilaminocarbonilamino C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂ aminocarbonilamino, (fenil-alquil C₀₋₆)₂ aminocarbonilamino, (alquil C₁₋₆)₂ aminocarboniloxi y (fenil-alquil C₀₋₆)₂ aminocarboniloxi; y donde cualquier átomo de carbono metileno (CH₂) en (CH₂)_n no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄; o dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH₂) se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos formando un grupo ciclopropilo;

o R² y R³ juntos forman un anillo saturado de 5 ó 6 miembros condensado con un sistema de anillo aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

5 Estos compuestos son eficaces como agonistas del receptor de andrógenos y son particularmente eficaces como agonistas selectivos del receptor de andrógenos (SARM). Por lo tanto son útiles para el tratamiento de afecciones causadas por deficiencia de andrógenos o que pueden mejorarse por administración de andrógenos.

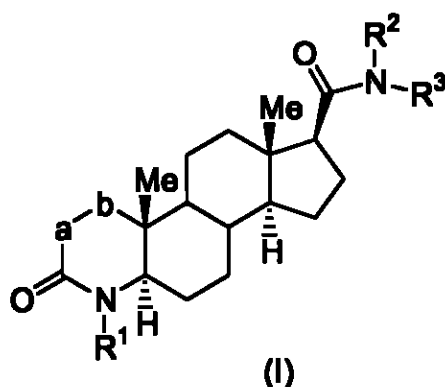
10 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La presente invención también se refiere a procedimientos para el tratamiento de afecciones causadas por deficiencia de andrógenos o que pueden mejorarse por administración de andrógenos en un mamífero en necesidad del mismo administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

20 La presente invención también se refiere a procedimientos para el tratamiento de osteoporosis, osteopenia, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad periodontal, fractura de hueso, daño óseo después de cirugía de reconstrucción ósea, sarcopenia, fragilidad, envejecimiento de la piel, hipogonadismo masculino, síntomas posmenopáusicos en mujeres, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, obesidad, anemia aplásica y otros trastornos hematopoyéticos, afecciones artríticas tales como por ejemplo, artritis inflamatoria y reparación de articulaciones, debilitamiento por VIH, cáncer de próstata, caquexia, 25 distrofias musculares, insuficiencia de ovarios prematura y enfermedad autoinmune administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención solos o en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar estas afecciones.

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como agonistas del receptor de andrógenos, en particular como agonistas selectivos del receptor de andrógenos. Los compuestos de la presente invención se describen por la fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o un enantiómero de la misma; en la que n es 0, 1 ó 2;

a-b representa CF=CH, CHFCH₂, o CF₂CH₂;

- 5 R¹ es hidrógeno, hidroximetilo, o alquilo C₁₋₃, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a siete átomos de flúor;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona entre

- 10 alquilo C₁₋₄,
(CH₂)_n-cicloheteroalquilo, y
(CH₂)_n-arilo, en el que arilo se selecciona entre
- (1) fenilo,
 - (2) naftilo,
 - (3) bencimidazolilo,
 - 15 (4) benzofuranilo,
 - (5) benzotiofenilo,
 - (6) benzoxazolilo,
 - (7) benzotiazolilo,
 - (8) benzodihidrofuranilo,
 - 20 (9) 1,3-benzodioxolilo,
 - (10) 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo,
 - (11) indolilo,
 - (12) quinolilo,
 - (13) isoquinolilo,
 - 25 (14) furanilo,
 - (15) tienilo,
 - (16) imidazolilo,
 - (17) oxazolilo,
 - (18) tiazolilo,
 - 30 (19) isoxazolilo,
 - (20) isotiazolilo,
 - (21) pirazolilo,

- (22) pirrolilo,
 (23) piridilo,
 (24) pirimidilo,
 (25) pirazinilo,
 5 (26) tiadiazolilo,
 (27) oxadiazolilo,
 (28) triazolilo,
 (29) tetrazolilo, y
 (30) indanilo;
- 10 donde el grupo alquilo o el grupo cicloheteroalquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; el grupo arilo como se ha definido en los puntos (1) a (30) no está sustituido o está sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, fenilo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈,
 15 cicloheteroalquilo C₃₋₈, fenil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₀₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂amino-alquilo C₀₋₆, fenil-alquilamino C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, (fenil-alquil C₀₋₆)₂amino-alquilo C₀₋₆, alquiltio C₁₋₆, fenil-alquiltio C₀₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfinilo C₀₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilo C₀₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, fenil-alcoxi C₀₋₆-alquilo C₀₋₆,
 20 hidroxycarbonil-alquilo C₀₋₆, alcoxicarbonil C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, fenil-alcoxicarbonil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, hidroxycarbonil-alquiloxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₀₋₆, ciano, nitro, perfluoro-alquilo C₁₋₄, perfluoro-alcoxi C₁₋₄, oxo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, fenil-alquilcarboniloxi C₀₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, fenil-alquilcarbonilamino C₀₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilamino C₀₋₆, alcoxicarbonilamino C₁₋₆,
 25 fenil-alcoxicarbonilamino C₀₋₆, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, fenil-alquilaminocarbonilamino C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂aminocarbonilamino, (fenil-alquil C₀₋₆)₂aminocarbonilamino, (alquil C₁₋₆)₂aminocarboniloxi y (fenil-alquil C₀₋₆)₂aminocarboniloxi; y donde cualquier átomo de carbono metileno (CH₂) en (CH₂)_n no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄; o dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH₂) se toman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos formando un grupo ciclopropilo;
 30 o R² y R³ forman conjuntamente un anillo saturado de 5 ó 6 miembros condensado con un sistema de anillo aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.
- 35 En una realización de los compuestos de la presente invención, R¹ es hidrógeno o metilo. En una clase de esta realización, R¹ es metilo.
- En una segunda realización de los compuestos de la presente invención,
- 40 a-b representa CF=CH.

En una tercera realización de los compuestos de la presente invención, a-b representa CHFCH₂.

En una cuarta realización de los compuestos de la presente invención, R² es hidrógeno y R³ es (CH₂)_n-arilo. En una clase de esta realización, n es 0 ó 1.

5 En una quinta realización de los compuestos de la presente invención, R¹ es metilo, a-b representa CF=CH, R² es hidrógeno y R³ es (CH₂)_n-arilo. En una clase de esta realización, n es 0 ó 1.

En una sexta realización de los compuestos de la presente invención, R¹ es metilo, a-b representa CHFCH₂, R² es hidrógeno y R³ es (CH₂)_n-arilo. En una
10 clase de esta realización, n es 0 ó 1.

En otra realización, R¹ se selecciona entre hidrógeno y metilo, a-b se selecciona entre CHFCH₂, R² es hidrógeno y R³ es (CH₂)_n-cicloheteroalquilo. En una clase de esta realización, R¹ es metilo y a-b representa CF=CH.

En otra realización más de la invención, R³ se selecciona entre:
15 alquilo C₁₋₄, y
(CH₂)_n-arilo, donde arilo se selecciona entre

- (1) fenilo,
- (2) naftilo,
- (3) bencimidazolilo,
- 20 (4) benzofuranilo,
- (5) benzotiofenilo,
- (6) benzoxazolilo,
- (7) benzotiazolilo,
- (8) benzodihidrofuranilo,
- 25 (9) 1,3-benzodioxolilo,
- (10) 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo,
- (11) indolilo,
- (12) quinolilo,
- (13) isoquinolilo,
- 30 (14) furanilo,
- (15) tienilo,
- (16) imidazolilo,
- (17) oxazolilo,
- (18) tiazolilo,
- 35 (19) isoxazolilo,
- (20) isotiazolilo,
- (21) pirazolilo,
- (22) pirrolilo,
- (23) piridilo,
- 40 (24) pirimidilo,

- 5 (25) pirazinilo,
 (26) tiadiazolilo,
 (27) oxadiazolilo,
 (28) triazolilo,
 (29) tetrazolilo, y
 (30) indanilo;

donde³ el grupo alquilo o el grupo cicloheteroalquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; el grupo arilo como se ha definido en los puntos (1) a 10 (30) no está sustituido o está sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, fenilo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloheteroalquilo C₃₋₈, fenil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₀₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂amino-alquilo C₀₋₆, fenil-alquilamino C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, (fenil-alquil C₀₋₆)₂amino-alquilo C₀₋₆, alquiltio C₁₋₆, fenil-alquiltio C₀₋₆, 15 alquilsulfinilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfinilo C₀₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilo C₀₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, fenil-alcoxi C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, hidroxycarbonil-alquilo C₀₋₆, alcoxicarbonil C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, fenil-alcoxicarbonil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, hidroxycarbonil-alquiloxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₀₋₆, ciano, nitro, perfluoro-alquilo C₁₋₄, perfluoro-alcoxi C₁₋₄, oxo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, fenil- 20 alquilcarboniloxi C₀₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, fenil-alquilcarbonilamino C₀₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilamino C₀₋₆, alcoxicarbonilamino C₁₋₆, fenil-alcoxicarbonilamino C₀₋₆, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, fenil-alquilaminocarbonilamino C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂aminocarbonilamino, (fenil-alquil C₀₋₆)₂aminocarbonilamino, (alquil C₁₋₆)₂aminocarboniloxi y (fenil-alquil C₀₋₆)₂aminocarboniloxi; y en el que cualquier átomo de carbono metileno (CH₂) en (CH₂)_n 25 no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄; o dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH₂) se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos formando un grupo ciclopropilo.

30 A continuación se proporcionan algunos ejemplos ilustrativos pero no limitantes de los compuestos de la presente invención que son útiles como moduladores del receptor de andrógenos:

- N*-(2,2,2-trifluoroetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
 35 *N*-(2-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(3-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
 40 *N*-(2-trifluorometilfenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

- N*-(2-clorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(4-metoxifenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(3-metoxifenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2-metilfenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
 5 *N*-(3-metilfenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2-fluorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(3-fluorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(4-fluorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
 10 carboxamida;
N-(2,4-difluorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
 carboxamida;
N-(α -metilfenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
 carboxamida;
 15 *N*-(fenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(4-cloro-2-trifluorometilfenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
 carboxamida;
N-(5-metilpiridin-2-il)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
 carboxamida;
 20 *N*-(tiofen-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tiofen-3-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2-trifluorometilfenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
 carboxamida;
N-(bencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
 25 carboxamida;
N-(1-metilbencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-
 17 β -carboxamida;
N-(1-metil-5-trifluorometilbencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
 androst-1-en-17 β -carboxamida;
 30 *N*-(5-clorobencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-
 17 β -carboxamida;
N-(5-metoxibencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-
 17 β -carboxamida;
N-(benztiazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
 35 carboxamida;
N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-
 en-17 β -carboxamida;
N-(tiazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(4-metiltiazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
 40 carboxamida;

- N*-(tiazol-4-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(1-metilimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
 carboxamida;
N-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-
 5 17 β -carboxamida;
N-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-
 17 β -carboxamida;
N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
 androst-1-en-17 β -carboxamida;
 10 *N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -
 androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tetrahidrofuran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
 carboxamida;
N-(tetrahidrofuran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
 15 carboxamida;
N-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-
 en-17 β -carboxamida;
N-(2-fluorofenilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(2-trifluorometilfenilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -
 20 carboxamida;
N-(3-metoxifenil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(4-metoxifenil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(2-trifluorometilfenil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -
 carboxamida;
 25 *N*-(2-clorofenil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(2-fluorofenilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(bencimidazol-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -
 carboxamida;
N-(1-metilbencimidazol-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -
 30 carboxamida;
N-(tiazol-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(furan-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida; y
N-(tiofen-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
 sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros de los mismos.
 35 En otra realización más de la invención, los compuestos de la presente
 invención se seleccionan entre:
N-(2-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
 carboxamida;
N-(3-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -
 40 carboxamida;

- N*-(5-clorobencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(5-metoxibencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 5 *N*-(benztiazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 10 *N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 15 *N*-(tetrahidrofuran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(tetrahidrofuran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 20 *N*-(2-fluorofenilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- N*-(tiazol-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- N*-(furan-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida; y
- N*-(tiofen-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
- 25 sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros de los mismos.

En otra variante más, los compuestos de la presente invención se seleccionan entre:

- N*-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 30 *N*-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- 35 *N*-(tetrahidrofuran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
- N*-(tetrahidrofuran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

N-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros de los mismos.

En una realización de la invención, los compuestos se seleccionan

5 entre:

N-(2-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

N-(3-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

10 *N*-(5-clorobencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

N-(5-metoxibencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

15 *N*-(benztiazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

N-(2-fluorofenilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;

N-(tiazol-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;

N-(furan-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida; y

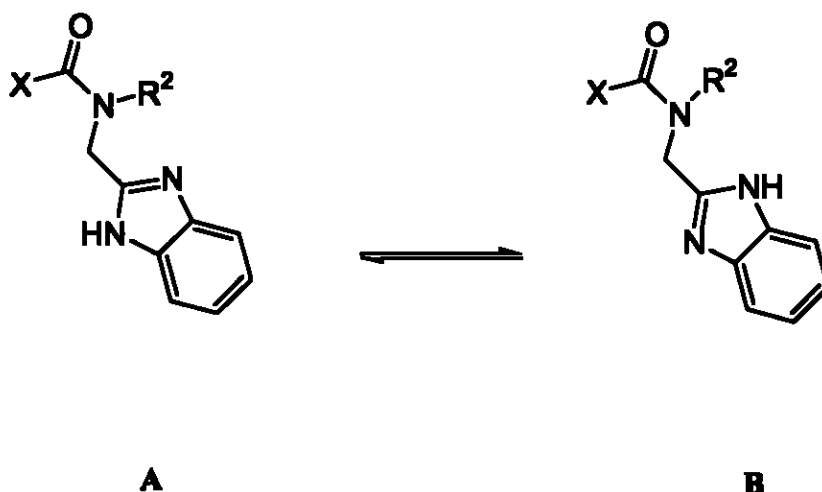
N-(tiofen-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;

20 sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se describe en: E.L. Eliel y S.H. Wilen, *Stereochemistry de Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, páginas 1119-1190) y existir en forma de racematos, mezclas racémicas y como

25 diastereómeros individuales, estando incluidos en la presente invención todos los isómeros posibles y mezclas de los mismos, incluyendo isómeros ópticos. Además, los compuestos descritos en este documento pueden existir en forma de tautómeros y se pretende que las formas tautoméricas estén incluidas por el alcance de la invención, aunque sólo se muestre una estructura tautomérica. Por ejemplo, se entiende que

30 cualquier reivindicación hecha más adelante sobre un compuesto A, incluye la estructura tautomérica B y viceversa, así como mezclas de las mismas. En este documento, X representa el resto de los derivados de 4-azasteroides fluorinados de la presente invención.



El término "alquilo" significará alcanos de cadena lineal o ramificada de uno a diez átomos de carbono, o cualquier número dentro de este intervalo (es decir, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, etc.). El término "alquilo C₀" (como en "alquilarilo C₀-8") se referirá a la ausencia de un grupo alquilo.

El término "alquenilo" significará alquenos de cadena lineal o ramificada de dos a diez átomos de carbono en total, o cualquier número dentro de este intervalo.

El término "alquinilo" significará alquinos de cadena lineal o ramificada de dos a diez átomos de carbono en total, o cualquier número dentro de este intervalo.

El término "alquilideno" significará un grupo alquilideno de cadena lineal o ramificada de uno a diez átomos de carbono en total, o cualquier número dentro de este intervalo.

El término "cicloalquilo" significará anillos cíclicos de alcanos de tres a ocho átomos de carbono en total, o cualquier número dentro de este intervalo (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo).

El término "cicloheteroalquilo," como se usa en este documento, significará un anillo heterocíclico completamente saturado de 3 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Los ejemplos de grupos cicloheteroalquilo incluyen, pero sin limitación, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, morfolínilo, oxaciclopentano, oxaciclohexano y piperazinil. En una realización de la presente invención, cicloheteroalquilo se selecciona entre piperidinilo, pirrolidinilo, oxaciclopentano, oxaciclohexano y morfolínilo.

El término "alcoxi," como se usa en este documento, se refiere a alcóxidos de cadena lineal o ramificada con el número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alcoxi C₁₋₅), o cualquier número dentro de este intervalo (es decir, metoxi, etoxi, etc.).

- El término "arilo," como se usa en este documento, se refiere a un sistema monocíclico o bicíclico que comprende al menos un anillo aromático, donde el sistema monocíclico o bicíclico contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S y donde el sistema monocíclico o bicíclico no está sustituido o está
- 5 sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, fenilo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloheteroalquilo C₃₋₈, fenil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₀₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂amino-C₀₋₆alquilo, fenil-alquilamino C₀₋₆-C₀₋₆alquilo, (fenil-alquil C₀₋₆)₂amino-alquilo C₀₋₆, alquiltio C₁₋₆, fenil-alquiltio C₀₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfinilo C₀₋₆,
- 10 alquilsulfonilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilo C₀₋₆, alcoxi C₁₋₆-C₀₋₆alquilo, fenil-alcoxi C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, hidroxicarbonil-alquilo C₀₋₆, alcoxicarbonil C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, fenil-alcoxicarbonil C₀₋₆-C₀₋₆alquilo, hidroxicarbonilo alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₀₋₆, ciano, nitro, perfluoroalquilo C₁₋₄, perfluoroalcoxi C₁₋₄, oxo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, fenil-alquilcarboniloxi C₀₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, fenil-
- 15 alquilcarbonilamino C₀₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilamino C₀₋₆, alcoxicarbonilamino C₁₋₆, fenil-alcoxicarbonilamino C₀₋₆, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, fenil-alquilaminocarbonilamino C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂ aminocarbonilamino, (fenil-alquil C₀₋₆)₂ aminocarbonilamino, (alquil C₁₋₆)₂ aminocarboniloxi y (fenil-alquil C₀₋₆)₂ aminocarboniloxi. Preferiblemente, el grupo
- 20 arilo está mono-, di- o tri-sustituido con uno a tres de los sustituyentes enumerados anteriormente; más preferiblemente, el grupo arilo está no sustituido, mono- o di-sustituido con uno a dos de los sustituyentes enumerados anteriormente.

- Cuando el término "alquilo" o "arilo" o alguno de sus raíces de prefijo aparezca en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, aril alquilo C₀₋₈), deberá
- 25 interpretarse incluyendo las limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo". Los números designados de los átomos de carbono (por ejemplo, C₀₋₈) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o alquilo cíclico o a la porción alquilo de un sustituyente más grande en el que el alquilo aparece como prefijo de su raíz.

- 30 Los términos "arilalquilo" y "alquilarilo" incluyen una porción alquilo en la que alquilo es como se ha definido anteriormente e incluye una porción arilo en la que arilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, fluorobencilo, clorobencilo, feniletilo, fenilpropilo, fluorofeniletilo, clorofeniletilo, tienilmetilo, tieniletilo y tienilpropilo.
- 35 Los ejemplos de alquilarilo incluyen, pero sin limitación, tolueno, etilbenceno, propilbenceno, metilpiridina, etilpiridina, propilpiridina y butilpiridina.

El término "halógeno" incluirá yodo, bromo, cloro y flúor.

- El término "oxi" significa un átomo de oxígeno (O). El término "tio" significa un átomo de azufre (S). El término "oxo" significa "=O". El término
- 40 "carbonil" significa "C=O".

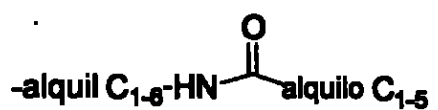
El término "sustituido" incluirá múltiples grados de sustitución con un sustituyente indicado. Cuando se describen o reivindican múltiples restos sustituyentes, el compuesto sustituido puede sustituirse independientemente con uno o más de los restos de sustituyente descritos o reivindicados, de forma única o pluralmente. La expresión "sustituido independientemente", significa que los (dos o

5 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R², R³, etc.) aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en la fórmula I, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada una de las otras apariciones. Además, las

10 combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo son permisibles si tales combinaciones tienen como resultado compuestos estables.

Con la nomenclatura convencional usada en esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente

15 alquilcarbonilamino C₁₋₅ alquilo C₁₋₆ es equivalente a



Al seleccionar compuestos de la presente invención, el especialista en al técnica reconocerá que los distintos sustituyentes, es decir, R¹, R², R³, etc., se seleccionarán conforme a los principios bien conocidos de conectividad de la

20 estructura química.

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son moduladores selectivos en tejidos del receptor de andrógenos (SARM). En un aspecto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para activar la función del receptor de andrógenos en un mamífero y en particular para activar la función del

25 receptor de andrógenos en el tejido óseo y/o muscular y bloquear o inhibir ("antagonizar") la función del receptor de andrógenos en la próstata de un individuo varón o en el útero de un individuo mujer. La activación del AR en el hueso puede ensayarse mediante la estimulación de la formación ósea en un modelo de roedores de osteoporosis, y el antagonismo del AR en la próstata puede ensayarse mediante la

30 observación de efectos mínimos en el crecimiento de la próstata en roedores castrados y en el antagonismo del crecimiento de próstata inducido por agonistas del AR, como se detalla en los Ejemplos.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I que bloquean la función del receptor de andrógenos en la

35 próstata de un individuo varón o en el útero de un individuo hembra inducida por agonistas del AR, pero no en la piel en la que crece pelo o en las cuerdas vocales, y que activan la función del receptor de andrógenos en el tejido óseo y/o muscular, pero

no en órganos que controlan los niveles lipídicos en sangre (por ejemplo en el hígado).

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar afecciones causadas por deficiencia del nivel de andrógenos o que pueden mejorarse por sustitución de andrógenos incluyendo, pero sin limitación, osteoporosis, osteopenia, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad periodontal, fractura de hueso, lesión ósea después de cirugía de reconstrucción ósea, sarcopenia, fragilidad, envejecimiento de la piel, hipogonadismo masculino, síntomas posmenopáusicos en mujeres, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, obesidad, anemia aplásica y otros trastornos hematopoyéticos, afecciones artríticas tales como por ejemplo, artritis inflamatoria y reparación de articulaciones, debilitamiento por VIH, cáncer de próstata, caquexia cancerosa, distrofias musculares, insuficiencia prematura de ovarios y enfermedad autoinmune, solos o en combinación con otros agentes activos. El tratamiento se efectúa por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural I a un mamífero en necesidad de tal tratamiento. Además, estos compuestos son útiles como ingredientes en composiciones farmacéuticas solos o en combinación con otros agentes activos.

En una realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar afecciones en un individuo varón causadas por deficiencia del nivel de andrógenos o que pueden mejorarse mediante sustitución de andrógenos, incluyendo, pero sin limitación, osteoporosis, osteopenia, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad periodontal, debilitamiento por el VIH, cáncer de próstata, caquexia cancerosa, obesidad, anemia aplásica y de otros tipos y distrofias musculares, solos o en combinación con otros agentes activos. El tratamiento se efectúa mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural I a un individuo varón en necesidad de tal tratamiento.

"Afección artrítica" o "afecciones artríticas" se refiere a una enfermedad en la que las lesiones inflamatorias se limitan a las articulaciones o a cualquier afección inflamatoria de las articulaciones, más notablemente osteoartritis y artritis reumatoide (Academic Press Dictionary of Science Technology; Academic Press; 1ª edición, 15 de enero de 1992). Los compuestos de Formula I también son útiles, solos o en combinación, para tratar o prevenir afecciones artríticas, tales como la enfermedad de Behcet; bursitis y tendinitis; enfermedad de deposición de CPPD; síndrome de túnel carpiano; síndrome Ehlers-Danlos; fibromialgia; gota; artritis infecciosa; enfermedad inflamatoria del intestino; artritis juvenil; lupus eritematoso; enfermedad de Lyme; síndrome Marfan; miositis; osteoartritis; osteogenesis imperfecta; osteonecrosis; poliarteritis; polimialgia reumática; artritis psoriática; fenómeno de Raynaud; síndrome de distrofia del reflejo simpático; síndrome de Reiter; artritis reumatoide; escleroderma; y síndrome de Sjogren. Una realización de

la invención abarca el tratamiento o prevención de una afección artrítica que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Formula I. Una subrealización es el tratamiento o prevención de la osteoartritis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Formula I. Véase: Cutolo M, Seriola B, Villaggio B, Pizzorni C, Craviotto C, Sulli A. Ann. N.Y. Acad. Sci. junio de 2002; 966:131-42; Cutolo, M. Rheum Dis Clin North Am, noviembre de 2000; 26(4):881-95; Bijlsma JW, Van den Brink HR. Am J Reprod Immunol, oct-dic de 1992 ;28(3-4):231-4; Jansson L, Holmdahl R.; Arthritis Rheum, sept de 2001; 44(9):2168-75; y Purdie DW. Br Med Bull 2000; 56(3):809-23. Véase también Merck Manual, 17ª edición, págs. 449-451.

Cuando se usan en combinación para tratar afecciones artríticas, los compuestos de Formula I pueden usarse con cualquiera de los fármacos descritos en este documento como útiles para la terapia de combinación, o pueden usarse con fármacos conocidos que tratan o previenen afecciones artríticas tales como corticosteroides, fármacos citóxicos (u otros fármacos que modifican la enfermedad o inducen su remisión), tratamiento con oro, metotrexato, AINE e inhibidores de COX-2.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar afecciones en un individuo mujer que están causadas por deficiencia del nivel de andrógenos o que pueden mejorarse por sustitución de andrógenos, incluyendo, pero sin limitación, osteoporosis, osteopenia, osteoporosis inducida por glucocorticoides, síntomas posmenopáusicos, enfermedad periodontal, debilitamiento por VIH, caquexia cancerosa, obesidad, anemias aplásicas y de otro tipo, distrofias musculares, insuficiencia prematura de ovarios y enfermedad autoinmune, solos o en combinación con otros agentes activos. El tratamiento se efectúa por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural I a un individuo mujer en necesidad de tal tratamiento.

Los compuestos de fórmula estructural I también pueden emplearse como adyuvantes a la terapia tradicional de reducción del nivel de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata para restaurar el hueso, minimizar la pérdida de masa ósea y mantener o aumentar la densidad mineral en el hueso. De esta forma, pueden emplearse junto con la terapia tradicional de reducción del nivel de andrógenos, incluyendo agonistas/antagonistas de GnRH, tales como los descritos en P. Limonta, y col., "LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action," Exp. Opin. Invest. Drugs, 10: 709-720 (2001); H.J. Stricker, "Luteinizing hormone-releasing hormone antagonists," Urology, 58 (Suppl. 2A): 24-27 (2001); R.P. Millar, y col., "Progress towards the development of non-peptide orally-active GnRH antagonists," British Medical Bulletin, 56: 761-772 (2000); y A.V. Schally y col., "Rational use of agonists and antagonists of LH-RH in the treatment of hormone-sensitive neoplasms and gynecologic conditions," Advanced

Drug Delivery Reviews, 28: 157-169 (1997). También es posible que los compuestos de fórmula estructural I puedan usarse en combinación con antiandrógenos, tales flutamida, 2-hidroxiflutamida (el metabolito activo de flutamida), nilutamida y bicalutamida (Casodex™) en el tratamiento del cáncer de próstata.

5 Además, los compuestos de la presente invención también pueden emplearse en el tratamiento del cáncer pancreático, por sus propiedades antagonistas de andrógeno o como adyuvante a un antiandrógeno tal como flutamida, 2-hidroxiflutamida (el metabolito activo de flutamida), nilutamida y bicalutamida (Casodex™).

10 Los compuestos de fórmula estructural I tienen efectos negativos mínimos sobre el metabolismo lipídico. Por lo tanto, considerando sus propiedades agonísticas de andrógeno con selectividad de tejido, los compuestos de esta invención tienen ventajas sobre otros enfoques existentes para terapias de sustitución hormonal en individuos varones hipogonádicos (deficiencia del nivel de andrógenos).

15 Además, los compuestos de la presente invención pueden aumentar el número de células sanguíneas, tales como glóbulos rojos y plaquetas y pueden usarse para el tratamiento de trastornos hematopoyéticos, tales como anemia aplásica.

 Los compuestos representativos de la presente invención muestran típicamente afinidad de unión submicromolar para el receptor de andrógenos. Por lo
20 tanto, los compuestos de esta invención son útiles para tratar mamíferos que padecen trastornos relacionados con la función del receptor de andrógenos. Se administran cantidades farmacológicamente eficaces del compuesto, incluyendo sales farmacéuticamente eficaces del mismo, al mamífero, para tratar trastornos relacionados con la función del receptor de andrógenos, o que pueden mejorarse por la
25 adición de más andrógenos, tal como osteoporosis, enfermedad periodontal, fractura de hueso, lesión ósea después de cirugía de reconstrucción ósea, sarcopenia, fragilidad, envejecimiento de la piel, hipogonadismo masculino, síntomas posmenopáusicos en mujeres, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, obesidad, anemia aplásica y otros trastornos hematopoyéticos, cáncer pancreático,
30 afecciones artríticas, por ejemplo, artritis inflamatoria y reparación de articulaciones.

 Generalmente es preferible administrar compuestos de la presente invención en su forma enantioméricamente pura. Las mezclas racémicas pueden separarse en sus enantiómeros individuales mediante cualquiera de diversos procedimientos convencionales. Éstos incluyen cromatografía quiral, derivatización
35 con un auxiliar quiral seguida de separación por cromatografía o cristalización y cristalización fraccional de sales diastereoméricas.

 Como se usa en este documento, un compuesto de la presente invención que funciona como "agonista" del receptor de andrógenos puede unirse al receptor de andrógenos e iniciar una respuesta fisiológica o farmacológica
40 característica de ese receptor. La expresión "modulador del receptor de andrógenos

83

con selectividad de tejido" se refiere a un ligando del receptor de andrógenos que imita la acción de un ligando natural en algunos tejidos pero no en otros. Un "agonista parcial" es un agonista que no puede inducir la activación máxima de la población del receptor, independientemente de la cantidad de compuesto aplicada. Un "agonista completo" induce activación completa de la población del receptor de andrógenos a una concentración dada. Un compuesto de la presente invención que funciona como "antagonista" del receptor de andrógenos puede unirse al receptor de andrógenos y bloquear o inhibir las respuestas asociadas a andrógenos inducidas normalmente por un ligando del receptor de andrógenos natural.

10 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amónicas, cálcicas, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potásicas, sódicas, de cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales amónicas, cálcicas, de litio, de magnesio, potásicas y sódicas. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptable incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil-morfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

25 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptable, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, malónico, mucico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, *p*-toluenosulfónico, trifluoroacético y similares. Se prefieren particularmente ácidos cítrico, fumárico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

35 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de compuesto de fórmula estructural I que suscitará la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca el investigador, veterinario, doctor o médico.

40 El término "composición" como se usa en este documento pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades

86

especificadas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

5 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor del mismo.

Se entenderá que las expresiones "administración de un compuesto" y "administrar un compuesto" significarán proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo en necesidad de tratamiento.

10 Por la expresión "modular una función mediada por el receptor de andrógenos de una forma selectiva de tejido" se entiende modular una función mediada por el receptor de andrógenos de forma selectiva (o discriminadora) en tejido (óseo y muscular) anabólico (óseo y/o muscular) en ausencia de tal modulación en el tejido androgénico (reproductor), tal como próstata, testículos, vesículas seminales,
15 ovarios, útero y otros tejidos sexuales auxiliares. En una realización, la función del receptor de andrógenos en el tejido anabólico se activa mientras se bloquea o suprime la función del receptor de andrógenos en el tejido androgénico.

La administración de un compuesto de fórmula estructural I para poner en práctica los presentes procedimientos de terapia se realiza administrando una
20 cantidad eficaz del compuesto de fórmula estructural I al paciente en necesidad de tal tratamiento o profilaxis. La necesidad de una administración profiláctica de acuerdo con los procedimientos de la presente invención se determina mediante el uso de factores de riesgo bien conocidos. La cantidad eficaz de un compuesto individual la determina, en el análisis final, el médico encargado del caso, pero depende de factores
25 tales como la enfermedad exacta a tratar, la gravedad de la enfermedad y otras enfermedades o afecciones que padezca el paciente, la vía de administración elegida, otros fármacos y tratamientos que pueda requerir el paciente de forma concomitante y otros factores a juicio del médico.

Generalmente, la dosificación diaria de un compuesto de fórmula
30 estructural I puede variar en un amplio intervalo de 0,01 a 1000 mg por adulto humano al día. Más preferiblemente, las dosificaciones varían de 0,1 to 200 mg/día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 0,01 a 1000 mg, particularmente 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 3,0, 5,0, 6,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225
35 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación para el mamífero a tratar.

La dosis puede administrarse en una única dosis o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, en función de las propiedades del compuesto individual seleccionado para
40 administración, la dosis puede administrarse con menos frecuencia, por ejemplo,

semanalmente, dos veces por semana, mensualmente, etc. La dosificación unitaria será, por supuesto, proporcionalmente mayor para la administración menos frecuente.

5 Cuando se administra por vía intranasal, transdérmica, mediante supositorios rectales o vaginales, o mediante solución intravenosa, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

10 Un ejemplo de la invención es una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también ejemplifica una composición farmacéutica preparada combinando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo de la invención es un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Las Formulaciones del modulador del receptor de andrógenos con selectividad de tejido empleadas en el presente procedimiento para uso médico comprenden un compuesto de fórmula estructural I junto con un vehículo aceptable del mismo y opcionalmente otros ingredientes terapéuticamente activos. El vehículo debe ser farmacéuticamente aceptable en el sentido de ser compatible con otros
20 ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el sujeto receptor de la formulación.

La presente invención, por lo tanto, proporciona además una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula estructural I junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, intravaginal, tópica o parenteral (incluyendo administración subcutánea, intramuscular e intravenosa). Las formulaciones preferidas son las adecuadas para administración oral.

30 Las formulaciones pueden presentarse en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos que se conocen en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner en contacto el compuesto activo junto con un vehículo que constituye uno o más ingredientes. En general, las formulaciones se preparan juntando el compuesto activo de forma uniforme e íntima con un vehículo líquido, un vehículo sólido de cera o un
35 vehículo sólido finamente dividido y después, si es necesario, dando al producto la forma de dosificación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o pastillas, conteniendo cada una cantidad predeterminada del compuesto
40 activo; en forma de polvo o gránulos; o como suspensión o solución en un líquido

acuoso o en un líquido no acuoso, por ejemplo, un jarabe, un elixir o una emulsión.

- Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos formados por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el compuesto activo en forma libre, por ejemplo, un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con ingredientes auxiliares, por ejemplo, aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, agentes disgregantes o agentes colorantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto activo, preferiblemente en forma de polvo, con un vehículo adecuado. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato sódico, carboximetil-celulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen, sin limitación, oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

- Las formas líquidas orales, tales como jarabes o suspensiones en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente aromatizados tales como gomas naturales y sintéticas, por ejemplo tragacanto, goma arábica, metilcelulosa y similares, pueden prepararse añadiendo el compuesto activo la solución o suspensión. Otros agentes de dispersión que pueden emplearse incluyen glicerina y similares.

- Las formulaciones para administración vaginal o rectal pueden presentarse en forma de supositorios con un vehículo convencional, es decir, una base que no sea tóxica ni irritante para las membranas mucosas, compatible con un compuesto de fórmula estructural I y que sea estable en condiciones de almacenamiento y que no se una o interfiera con la liberación del compuesto de fórmula estructural I. Las bases adecuadas incluyen: manteca de cacao (aceite de teobroma), polietilenglicoles (tales como carbocera y poliglicoles), combinaciones de glicol-tensioactivo, estearato de polioxil 40, ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán (tales como Tween, Myrj y Arlacel), gelatina glicerizada y aceites vegetales hidrogenados. Cuando se usan supositorios de gelatina glicerizada, puede emplearse un conservante tal como metilparabeno o propilparabeno.

- Las preparaciones tópicas que contienen el componente del fármaco activo puede mezclarse con una diversos materiales vehículo bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, alcoholes, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, aceites con vitamina A y E, aceite mineral, propionato de miristilo PPG2 y similares, para formar, por ejemplo, soluciones alcohólicas, desinfectantes tópicos, cremas desmaquilladoras, geles para la piel, lociones para la piel y champús en formulaciones en forma de crema o gel.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como en pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como

5 colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales al cual se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármaco

10 dirigibles. Tales polímero pueden incluir polivinil-pirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi propilmetacrilamida-fenol, polihidroxi-etilaspirtamida-fenol, u óxido de polietileno - polilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico,

15 poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfifáticos de hidrogeles.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen formulaciones que comprenden una preparación acuosa estéril del compuesto activo

20 que es preferiblemente isotónica con la sangre del receptor. Tales formulaciones comprenden adecuadamente una solución o suspensión de un compuesto que es isotónica con la sangre del sujeto receptor. Tales formulaciones pueden contener agua destilada, dextrosa al 5% en agua destilada o solución salina y el compuesto activo. Normalmente es útil emplear una sal de adición de ácidos farmacéutica y

25 farmacológicamente aceptable del compuesto activo que tiene solubilidad apropiada para los disolventes empleados. Las formulaciones útiles también comprenden soluciones concentradas o sólidos que comprenden el compuesto activo que, en disolución con un disolvente apropiado, da una solución adecuada para administración parenteral.

Los compuestos de la presente invención pueden unirse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxi

30 butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfifáticos de hidrogeles.

La composición farmacéutica y el procedimiento de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos aplicados normalmente en el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente incluyendo osteoporosis, enfermedad periodontal, fractura de hueso, lesión ósea

35 después de cirugía de reconstrucción ósea, sarcopenia, fragilidad, envejecimiento de la

40 piel, hipogonadismo masculino, síntomas posmenopáusicos en mujeres,

aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, anemia aplásica y otros trastornos hematopoyéticos, cáncer pancreático, afecciones artríticas, tales como artritis inflamatoria y reparación de articulaciones.

Para el tratamiento y prevención de la osteoporosis, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un agente de refuerzo óseo seleccionado entre agentes anti-resortivos, agentes osteoanabólicos y otros agentes beneficiosos para el esqueleto mediante mecanismos que no se han descrito de forma precisa, tales como suplementos de calcio, flavonoides y análogos de la vitamina D. Los estados de enfermedad periodontal, fractura ósea y lesión ósea después de cirugía de reconstrucción ósea también pueden beneficiarse de estos tratamientos combinados. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse eficazmente en combinación con cantidades eficaces de otros agentes tales como estrógenos, bisfosfonatos, SERM, inhibidores de la catepsina K, antagonistas del receptor de la integrina $\alpha v \beta 3$, inhibidores de la ATPasa vacuolar, la osteoprotegerina polipeptídica, antagonistas de VEGF, tiazolidindionas, calcitonina, inhibidores de la proteína quinasa, hormona paratiroidea (PTH) y análogos, antagonistas del receptor de calcio, secretagogos de la hormona del crecimiento, hormona de liberación de la hormona del crecimiento, factor de crecimiento de tipo insulina, proteína morfogenética del hueso (BMP), inhibidores del antagonismo BMP, derivados de la prostaglandina, factores de crecimiento de fibroblastos, vitamina D y derivados de la misma, vitamina K y derivados de la misma, isoflavonas de soja, sales de calcio y sales fluoruro. Los estados de enfermedad periodontal, fractura ósea y lesión ósea después de cirugía de reconstrucción ósea también pueden beneficiarse de estos tratamientos combinados. En una realización de la presente invención, un compuesto de la presente invención puede administrarse eficazmente en combinación con una cantidad eficaz de un agente de refuerzo del hueso seleccionado entre estrógenos o un derivado de estrógenos, solo o en combinación con progestina o un derivado de progestina; un bisfosfonato; un antiestrógeno o un modulador selectivo del receptor de estrógenos; un antagonista del receptor de la integrina $\alpha v \beta 3$; un inhibidor de la catepsina K; un inhibidor de la ATPasa del osteoclasto vacuolar; calcitonina y osteoprotegerina.

En el tratamiento de la osteoporosis, la actividad de los compuestos de la presente invención es distinta de la los agentes anti-resortivos: estrógenos, bisfosfonatos, SERM, calcitonina, inhibidores de la catepsina K, inhibidores de la ATPasa vacuolar, agentes que interfieren con la ruta RANK/RANKL/osteoprotegerina, inhibidores de p38 o cualquier otro inhibidor de la activación de osteoclastos o generación de osteoclastos. En lugar de inhibir la resorción ósea, los compuestos de fórmula estructural I estimulan la formación de hueso, actuando preferentemente en el hueso cortical, que es responsable de una parte significativa de la fuerza del hueso. El grosor del hueso cortical contribuye

sustancialmente a la reducción de riesgo de fractura, especialmente en fracturas de cadera. La combinación de los moduladores del receptor de andrógenos selectivos de tejido de fórmula estructural I con agentes anti-resortivos tales como estrógenos, bisfosfonatos, antiestrógenos, SERM, calcitonina, antagonistas del receptor de la integrina $\alpha v \beta 3$, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la ATPasa vacuolar e inhibidores de la cathepsina K es particularmente útil debido a la complementariedad de las acciones anabólicas y anti-resortivas del hueso.

Los agentes anti-resortivos del hueso son los agentes que en la técnica se sabe que inhiben la resorción del hueso e incluyen, por ejemplo, estrógenos y derivados de estrógenos que incluyen compuestos esteroideos con actividad estrogénica tales como, por ejemplo, 17β -estradiol, estrona, estrógenos conjugados (PREMARIN®), estrógenos equinos, 17β -etinil estradiol y similares. Los estrógenos o el derivado de estrógenos pueden emplearse solos o en combinación con una progestina o derivado de progestina. Algunos ejemplos no limitantes de derivados de progestina son noretindrona y acetato de medroxi-progesterona.

Los bisfosfonatos también son agentes anti-resortivos del hueso. Los compuestos bisfosfonato que también pueden emplearse en combinación con un compuesto de fórmula estructural I de la presente invención incluyen:

- (a) ácido alendrónico: ácido (4-amino-1-hidroxibutilideno)-bis-fosfónico;
- (b) alendronato (también conocido como alendronato sódico o trihidrato monosódico): trihidrato monosódico de (4-amino-1-hidroxibutiliden)-bis-fosfonato (el ácido alendrónico y alendronato se describen en las Patente de Estados Unidos 4.922.007, de Kieczykowski y col., expedida el 1 de mayo de 1990 y 5.019.651, de Kieczykowski, expedida el 28 de mayo de 1991, ambas incorporadas en este documento como referencia en su totalidad);
- (c) [(cicloheptilamino)-metilen]-bis-fosfonato (incadronato), que se describe en la Patente de Estados Unidos 4.970.335, de Isomura y col., expedida el 13 de noviembre de 1990, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad;
- (d) Ácido (diclorometilen)-bis-fosfónico (ácido clodrónico) y la sal disódica (clodronato), que se describen en la Patente de Bélgica 672.205 (1966) y *J. Org. Chem* 32, 4111 (1967), ambos incorporados en este documento como referencia en su totalidad;
- (e) [1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propiliden]-bis-fosfonato (EB-1053);
- (f) (1-hidroxietyliden)-bis-fosfonato (etidronato);
- (g) [1-hidroxi-3-(metilpentilamino)propiliden]-bis-fosfonato (ibandronato), que se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 4.927.814, expedida el 22 de mayo de 1990, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad;

- (h) (6-amino-1-hidroxihexiliden)-bis-fosfonato (neridronato);
(i) [3-(dimetilamino)-1-hidroxipropiliden]-bis-fosfonato (olpadronato);
(j) (3-amino-1-hidroxipropiliden)-bis-fosfonato (pamidronato);
(k) [2-(2-piridinil)etiliden]-bis-fosfonato (piridronato), que se describe en la
5 Patente de Estados Unidos N° 4.761.406, que se incorpora como referencia en su totalidad;
(l) [1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etiliden]-bis-fosfonato (risedronato);
(m) {[4-(4-clorofenil)tio]metilen}-bis-fosfonato (tiludronato), que se describe en la Patente de Estados Unidos 4.876.248, de Breliere y col., 24 de octubre de
10 1989, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad;
(n) [1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)etiliden]-bis-fosfonato (zoledronato); y
(o) [1-hidroxi-2-imidazopiridin-(1,2-a)-3-iletiden]-bis-fosfonato (minodronato).

En una realización de los procedimientos y composiciones de la presente invención, el bisfosfonato se selecciona entre alendronato, clodronato,
15 etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, piridronato, risedronato, tiludronato y zoledronato y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. En una clase de esta realización, el bisfosfonato se selecciona entre alendronato, risedronato, zoledronato, ibandronato, tiludronato y clodronato. En una subclase de esta clase, el
20 bisfosfonato es alendronato, sales farmacéuticamente aceptables e hidratos del mismo y mezclas del mismo. Una sal farmacéuticamente aceptable del alendronato es alendronato monosódico. Los hidratos farmacéuticamente aceptables del alendronato monosódico incluyen monohidrato y el trihidrato. Una sal farmacéuticamente aceptable particular del risedronato es risedronato monosódico. Los hidratos
25 farmacéuticamente aceptable del risedronato monosódico incluyen el hemipentahidrato.

Como se usa a lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, el término "ácido alendrónico" incluye las formas de ácido bisfosfónico relacionadas, formas de sal farmacéuticamente aceptable y mezclas de
30 equilibrio de éstas. Incluye formas cristalinas, cristalinas hidratadas y amorfas del ácido alendrónico y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Incluye específicamente alendronato monosódico anhidro, alendronato monosódico monohidrato y alendronato monosódico trihidrato.

Adicionalmente, los compuestos antiestrogénicos tales como
35 raloxifeno (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 5.393.763), clomifeno, zuclomifeno, enclomifeno, nafoxideno, CI-680, CI-628, CN-55,945-27, Mer-25, U-11,555A, U-100A y sales de los mismos y similares (véase, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos N° 4.729.999 y 4.894.373) pueden emplearse en combinación con un compuesto de fórmula estructural I en los procedimientos y composiciones de la
40 presente invención. Estos agentes se conocen también como SERM, o moduladores

selectivos del receptor de estrógenos, agentes que en la técnica se sabe que evita previenen la pérdida de masa ósea inhibiendo la resorción ósea mediante rutas que se creen que son similares a las de los estrógenos. Estos agentes pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención para tratar

5 beneficiosamente trastornos óseos incluyendo osteoporosis. Tales agentes incluyen, for ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, toremifeno, azorxifeno, EM-800, EM-652, TSE 424, clomifeno, droloxifeno, idoxifeno y levormeloxifeno [Goldstein, y col., "A pharmacological review of selective estrogen receptor modulators," Human Reproduction Update, 6: 212-224 (2000) y Lufkin, y col., "The role of selective

10 estrogen receptor modulators in the prevention and treatment of osteoporosis," Rheumatic Disease Clinics of North America, 27: 163-185 (2001)]. Los SERM también se analizan en "Targeting the Estrogen Receptor with SERMs," Ann. Rep. Med. Chem. 36: 149-158 (2001).

Los antagonistas del receptor de la integrina $\alpha v \beta 3$ suprimen la

15 resorción ósea y pueden emplearse en combinación con los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de fórmula estructural I para el tratamiento de trastornos óseos incluyendo osteoporosis. Los antagonistas de peptidilo así como los peptidomiméticos del receptor de la integrina $\alpha v \beta 3$ se han descrito tanto en la bibliografía científica como de patentes. Por ejemplo, se hace referencia a W.J.

20 Hoekstra y B.L. Poulter, Curr. Med. Chem. 5: 195-204 (1998) y referencias citadas en este documento; WO 95/32710; WO 95/37655; WO 97/01540; WO 97/37655; WO 98/08840; WO 98/18460; WO 98/18461; WO 98/25892; WO 98/31359; WO 98/30542; WO 99/15506; WO 99/15507; WO 00/03973; EP 853084; EP 854140; EP 854145; Patentes de Estados Unidos N°. 5.204.350; 5.217.994; 5.639.754; 5.741.796;

25 5.780.426; 5.929.120; 5.952.341; 6.017.925; y 6.048.861. Se han presentado pruebas de la capacidad de los antagonistas del receptor de la integrina $\alpha v \beta 3$ para prevenir la resorción ósea in vitro e in vivo (véase V.W. Engleman y col., "A Peptidomimetic Antagonist of the $\alpha v \beta 3$ Integrin Inhibits Bone Resorption In Vitro and Prevents Osteoporosis In Vivo," J. Clin. Invest. 99: 2284-2292 (1997); S.B. Rodan y col., "A

30 High Affinity Non-Peptide $\alpha v \beta 3$ Ligand Inhibits Osteoclast Activity In Vitro and In Vivo," J. Bone Miner. Res. 11: S289 (1996); J.F. Gourvest y col., "Prevention of OVX-Induced Bone Loss With a Non-peptidic Ligand of the $\alpha v \beta 3$ Vitronectin Receptor," Bone 23: S612 (1998); M.W. Lark y col., "An Orally Active Vitronectin Receptor $\alpha v \beta 3$ Antagonist Prevents Bone Resorption In Vitro and In Vivo in the

35 Ovariectomized Rat," Bone 23: S219 (1998)). Otros antagonistas de $\alpha v \beta 3$ se describen en R.M. Keenan y col., "Discovery of Potent Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha v \beta 3$) Antagonist," J. Med. Chem. 40: 2289-2292 (1997); R.M. Keenan y col., "Bencimidazole Derivatives As Arginine Mimetics in 1,4-Benzodiazepine Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha v \beta 3$) Antagonists," Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3165-3170

40 (1998); y R.M. Keenan y col., "Discovery of an Imidazopiridine-Containing 1,4-

Benzodiazepine Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha v\beta 3$) Antagonist With Efficacy in a Restenosis Model," Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3171-3176 (1998). Otros antagonistas del receptor de la integrina $\alpha v\beta 3$ de benzazepina, benzodiazepina y benzociclohepteno se describen en las siguientes publicaciones de patente: WO 96/00574, WO 96/00730, WO 96/06087, WO 96/26190, WO 97/24119, WO 97/24122, WO 97/24124, WO 98/14192, WO 98/15278, WO 99/05107, WO 99/06049, WO 99/15170, WO 99/15178, WO 99/15506 y Patente de Estados Unidos N° 6.159.964 y WO 97/34865. Los antagonistas del receptor de la integrina $\alpha v\beta 3$ que tienen armazones de dibenzociclohepteno, dibenzocicloheptano y dibenzoxazepina se han descrito en los documentos WO 97/01540, WO 98/30542, WO 99/11626, WO 99/15508, WO 00/33838, Patente de Estados Unidos N°. 6.008.213 y 6.069.158. En la bibliografía de patentes se han descrito otros antagonistas del receptor de la integrina en osteoclastos que incorporan restricciones conformacionales en el esqueleto del anillo. Las solicitudes de patente publicadas o patentes expedidas que describen antagonistas que tienen restricción fenilo incluyen WO 98/00395, WO 99/32457, WO 99/37621, WO 99/44994, WO 99/45927, WO 99/52872, WO 99/52879, WO 99/52896, WO 00/06169, EP 0 820,988, EP 0 820,991, Patente de Estados Unidos N° 5.741.796; 5.773.644; 5.773.646; 5.843.906; 5.852.210; 5.929.120; 5.952.381; 6.028.223; y 6.040.311. Las solicitudes de patente publicadas o patentes expedidas que describen antagonistas con una restricción del anillo monocíclico incluyen WO 99/26945, WO 99/30709, WO 99/30713, WO 99/31099, WO 99/59992, WO 00/00486, WO 00/09503, EP 0 796,855, EP 0 928,790, EP 0 928,793, Patentes de Estados Unidos N° 5.710.159; 5.723.480; 5.981.546; 6.017.926; y 6.066.648. Las solicitudes de patente publicadas o patentes expedidas que describen antagonistas que tienen restricción del anillo bicíclico incluyen WO 98/23608, WO 98/35949, WO 99/33798, EP 0 853,084, Patentes de Estados Unidos N° 5.760.028; 5.919.792; y 5.925.655. También se hace referencia a los siguientes textos como bibliografía científica y de patente adicional que hacen referencia a antagonistas de la integrina alfa: M. E. Duggan, y col., "Ligands to the integrin receptor $\alpha v\beta 3$ ", Exp. Opin. Ther. Patents, 10: 1367-1383 (2000); M. Gowen, y col., "Emerging therapies for osteoporosis," Emerging Drugs, 5: 1-43 (2000); J.S. Kerr, y col., "Small molecule αv integrin antagonists: novel anticancer agents," Exp. Opin. Invest. Drugs, 9: 1271-1291 (2000); y W.H. Miller, y col., "Identification and in vivo efficacy of small-molecule antagonists of integrin $\alpha v\beta 3$ (the vitronectin receptor)," Drug Discovery Today, 5: 397-408 (2000).

La cathepsina K, conocida inicialmente como cathepsina O2, es una cisteína proteasa y se describe en la Publicación de Solicitud Internacional PCT N° WO 96/13523, publicada el 9 de mayo de 1996; Patente de Estados Unidos N° 5.501.969, expedida el 3 de marzo de 1996; y Patente de Estados Unidos N° 5.736.357, expedida el 7 de abril de 1998, todas las cuales se incorporan en este

documento como referencia en su totalidad. Las cisteína proteasas, específicamente catepsinas, están relacionadas con varios estados de enfermedad, tales como metástasis tumorales, inflamación, artritis y remodelación ósea. A pH ácido, las catepsinas degradan el colágeno de tipo I. Los inhibidores de la catepsina proteasa pueden inhibir la resorción ósea osteoclástica inhibiendo la degradación de las fibras de colágeno y de esta forma son útiles en el tratamiento de enfermedades de resorción ósea, tales como la osteoporosis.

Se ha descubierto que los miembros de la clase de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, conocidos como "estatinas," activan el crecimiento de un nuevo hueso, reemplazando la masa ósea perdida como resultado de la osteoporosis (véase The Wall Street Journal, viernes, 3 de diciembre de 1999, página B1). Por lo tanto, las estatinas son prometedoras para el tratamiento de la resorción ósea. Los ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyen estatinas en sus formas lactonizada o de ácido abierto dihidroxi y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de las mismas, incluyendo pero sin limitación lovastatina (véase Patente de Estados Unidos N° 4.342.767); simvastatina (véase Patente de Estados Unidos N° 4.444.784); simvastatina en forma de ácido abierto dihidroxi, particularmente las sales amónicas o cálcicas de las mismas; pravastatina, particularmente la sal sódica de la misma (véase Patente de Estados Unidos N° 4.346.227); fluvastatina, particularmente the sal sódica de la misma (véase Patente de Estados Unidos N° 5.354.772); atorvastatina, particularmente la sal cálcica de la misma (véase Patente de Estados Unidos N° 5.273.995); cerivastatina, particularmente the sal sódica de la misma (véase Patente de Estados Unidos N° 5.177.080), rosuvastatina, también conocida como ZD-4522 (véase Patente de Estados Unidos N° 5.260.440) y pitavastatina, también denominada NK-104, itavastatina o nisvastatina (véase Publicación de Solicitud Internacional PCT número WO 97/23200).

Los inhibidores de la ATPasa vacuolar de osteoclastos, también llamados inhibidores de la bomba de protones, también pueden emplearse junto con los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de fórmula estructural I. Se ha informado de que la ATPasa de protones, que se encuentra en la membrana apical de osteoclastos, tiene un papel significativo en el procedimiento de resorción ósea. Por lo tanto, esta bomba de protones representa una diana atractiva para el diseño de inhibidores de la resorción ósea que son potencialmente útiles para el tratamiento y prevención de la osteoporosis y enfermedades metabólicas relacionadas [véase C. Farina y col., "Selective inhibitors of the osteoclast vacuolar proton ATPase as novel bone antiresorptive agents," DDT, 4: 163-172 (1999)].

Se ha demostrado que el factor angiogénico VEGF estimula la actividad de reabsorción ósea de osteoclastos de conejos maduros aislados mediante la unión a sus receptores en los osteoclastos [véase M. Nakagawa y col., "Vascular endothelial growth factor (VEGF) directly enhances osteoclastic bone resorption and

survival of mature osteoclasts," FEBS Letters, 473: 161-164 (2000)]. Por lo tanto, el desarrollo de antagonistas de la unión de VEGF a los receptores de osteoclastos, tales como KDR/Flk-1 y Flt-1, puede proporcionar un enfoque adicional al tratamiento o prevención de la resorción ósea.

5 Los activadores del receptor- γ activado por el proliferador de peroxisoma, tales como las tiazolidindionas (TZD), inhiben la formación de células de tipo osteoclastos y la resorción ósea *in vitro*. Los resultados proporcionados por R. Okazaki y col. en Endocrinology, 140: 5060-5065 (1999) apuntan a un mecanismo local en las células de la médula ósea así como a uno sistémico en el metabolismo de la glucosa. Los ejemplos no limitantes de activadores de PPAR γ incluyen las
10 glitazonas, tales como troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y BRL 49653.

La calcitonina también puede emplearse junto con el modulador del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de fórmula estructural I. La calcitonina se emplea principalmente como nebulizador nasal de salmón (Azra y col.,
15 Calcitonin. 1996. In: J. P. Bilezikian, y col., Ed., Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press; y Silverman, "Calcitonin," Rheumatic Disease Clinics of North America, 27: 187-196, 2001).

Los inhibidores de la proteína quinasa también pueden emplearse junto con los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de fórmula estructural I. Los inhibidores de quinasa incluyen los descritos en el documento WO
20 01/17562 y en una realización se seleccionan entre los inhibidores de p38. Las realizaciones específicas de inhibidores de p38 útiles en la presente invención incluyen SB 203580 [Badger y col., "Pharmacological profile of SB 203580, a selective inhibitor of cytokine suppressive binding protein/p38 kinase, in animal
25 models of arthritis, bone resorption, endotoxin shock and immune function," J. Pharmacol. Exp. Ther., 279: 1453-1461 (1996)].

Los agentes osteoanabólicos son los agentes que en la técnica se sabe que forman el hueso aumentando la producción de la matriz de proteína ósea. Tales agentes osteoanabólicos incluyen, por ejemplo, las diversas formas de la hormona paratiroidea (PTH) tal como la PTH (1-84) natural, PTH (1-34), análogos de las
30 mismas, nativos o con sustituciones y particularmente inyección subcutánea de la hormona paratiroidea. Se ha descubierto que la PTH aumenta la actividad de los osteoblastos, las células que forman el hueso, mejorando, por tanto, la síntesis de un nuevo hueso. (Modern Drug Discovery, Vol. 3, No. 8, 2000). En estudios presentados en el Primer Congreso Mundial sobre la Osteoporosis celebrado en Chicago en junio
35 de 2000, las mujeres en una terapia combinada de PTH-estrógenos mostraron un aumento del 12,8% en la masa ósea de la columna y un aumento del 4,4% en la masa total de la cadera. Otro estudio presentando en el mismo evento mostró que la PTH podía aumentar el tamaño del hueso así como la densidad. Un ensayo clínico del
40 efecto del fragmento 1-34 de la hormona paratiroidea humana [hPTH(1-34)] en

mujeres postmenopáusicas con osteoporosis tuvo como resultado una reducción =65% en fracturas de columna y una reducción del 54% en fracturas no vertebrales, después de una media de 22 meses de tratamiento [véase J.M. Hock, Bone, 27: 467-469 (2000) y S. Mohan, y col., Bone, 27: 471-478 (2000) y referencias citadas este documento].

- 5 De esta forma, la PTH y los fragmentos de la misma, tales como hPTH(1-34), pueden demostrar ser eficaces en el tratamiento de la osteoporosis solo o en combinación con otros agentes, tales como los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de la presente invención. Una forma recombinante inyectable de la PTH humana, Forteo (teriparátida), ha recibido la aprobación reguladora en los Estados
- 10 Unidos para el tratamiento de la osteoporosis.

- También son útiles en combinación con los SARM de la presente invención los antagonistas del receptor de calcio que inducen la secreción de PTH como describe Gowen y col., en "Antagonizing the parathyroid calcium receptor stimulates parathyroid hormone secretion and bone formation in osteopenic rats," J. Clin. Invest. 105: 1595-604 (2000).
- 15

- Los secretagogos de la hormona del crecimiento, la hormona del crecimiento y la hormona de liberación de la hormona del crecimiento también son agentes osteoanabólicos que pueden emplearse con los compuestos de acuerdo con la fórmula estructural I para el tratamiento de la osteoporosis. Se describen secretagogos
- 20 de la hormona del crecimiento representativos en la Patente de Estados Unidos N° 3.239.345; Patente de Estados Unidos N° 4.036.979; Patente de Estados Unidos N° 4.411.890; Patente de Estados Unidos N° 5.206.235; Patente de Estados Unidos N° 5.283.241; Patente de Estados Unidos N° 5.284.841; Patente de Estados Unidos N° 5.310.737; Patente de Estados Unidos N° 5.317.017; Patente de Estados Unidos N°
- 25 5.374.721; Patente de Estados Unidos N° 5.430.144; Patente de Estados Unidos N° 5.434.261; Patente de Estados Unidos N° 5.438.136; Patente de Estados Unidos N° 5.494.919; Patente de Estados Unidos N° 5.494.920; Patente de Estados Unidos N° 5.492.916; Patente de Estados Unidos N° 5.536.716; Pub. de Patente EPO N° 0.144.230; Pub. de Patente EPO N° 0.513.974; Pub. de Patente PCT N° WO
- 30 94/07486; Pub. de Patente PCT N° WO 94/08583; Pub. de Patente PCT N° WO 94/11012; Pub. de Patente PCT N° WO 94/13696; Pub. de Patente PCT N° WO 94/19367; Pub. de Patente PCT N° WO 95/03289; Pub. de Patente PCT N° WO 95/03290; Pub. de Patente PCT N° WO 95/09633; Pub. de Patente PCT N° WO 95/11029; Pub. de Patente PCT N° WO 95/12598; Pub. de Patente PCT N° WO
- 35 95/13069; Pub. de Patente PCT N° WO 95/14666; Pub. de Patente PCT N° WO 95/16675; Pub. de Patente PCT N° WO 95/16692; Pub. de Patente PCT N° WO 95/17422; Pub. de Patente PCT N° WO 95/17423; Pub. de Patente PCT N° WO 95/34311; Pub. de Patente PCT N° WO 96/02530; Science, 260, 1640-1643 (11 de junio de 1993); Ann. Rep. Med. Chem., 28: 177-186 (1993); Bioorg. Med. Chem. Lett., 4: 2709-2714 (1994); y Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 7001-7005 (1995).
- 40

El factor de crecimiento de tipo insulina (IGF) también puede emplearse junto con moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de fórmula estructural I. Los factores de crecimiento de tipo insulina pueden seleccionarse entre factor de crecimiento de tipo insulina I, solo o en combinación con la proteína de unión a IGF 3 e IGF II. [Véase Johansson y Rosen, "The IGFs as potential therapy for metabolic bone diseases" 1996, In: Bilezikian, y col., Ed., Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press; y Ghiron y col., "Effects of recombinant insulin-like growth factor-I and growth hormone on bone turnover in elderly women," J. Bone Miner. Res. 10: 1844-1852 (1995)].

- 10 La proteína morfogenética ósea (BMP) también puede emplearse junto con los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de fórmula estructural I. La proteína morfogenética ósea incluye BMP 2, 3, 5, 6, 7, así como las moléculas relacionadas TGF beta y GDF 5 [Rosen y col., "Bone morphogenetic proteins," 1996. In: J. P. Bilezikian, y col., Ed., Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press; y Wang EA, "Bone morphogenetic proteins (BMPs): therapeutic potential in healing bony defects," Trends Biotechnol., 11: 379-383 (1993)].

- 20 Los inhibidores del antagonismo de BMP también pueden emplearse junto con los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de fórmula estructural I. En una realización, los inhibidores antagonistas de BMP se seleccionan entre inhibidores de los antagonistas de BMP SOST, noggin, chordin, gremlin y dan [Massague y Chen, "Controlling TGF-beta signaling," Genes Dev., 14: 627-644, 2000; Aspenberg y col., "The bone morphogenetic proteins antagonist Noggin inhibits membranous ossification," J. Bone Miner. Res. 16: 497-500, 2001; Brunkow y col., "Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein," Am. J. Hum. Genet. 68: 577-89 (2001)].

- 30 Los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de la presente invención también pueden combinarse con la osteoprotegerina polipeptídica para el tratamiento de afecciones asociadas con la pérdida de masa ósea, tales como osteoporosis. Preferiblemente, la osteoprotegerina es osteoprotegerina de mamífero y más preferiblemente osteoprotegerina humana. La osteoprotegerina polipeptídica, un miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, es útil para tratar enfermedades óseas caracterizadas por mayor pérdida ósea, tales como osteoporosis. Se hace referencia a la Patente de Estados Unidos N° 6.288.032, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

- 40 También pueden emplearse derivados de prostaglandina junto con los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de fórmula estructural I. En una realización, los derivados de prostaglandina se seleccionan entre agonistas del receptor de prostaglandina EP1, EP2, EP4, FP e IP o un derivado del

mismo [Pilbeam y col., "Prostaglandins and bone metabolism," 1996. In: Bilezikian, y col. Ed. Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press; Weinreb y col., "Expression of the prostaglandin E(2) (PGE(2)) receptor subtype EP(4) y its regulation by PGE(2) in osteoblastic cell lines and adult rat bone tissue," Bone, 28: 275-281 (2001)].

Los factores de crecimiento de los fibroblastos también pueden emplearse junto con los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de fórmula estructural I. Los factores del crecimiento de los fibroblastos incluyen aFGF, bFGF y péptidos relacionados con actividad FGF [Hurley Florkiewicz, "Fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor families," 1996. In: J. P. Bilezikian, y col., Ed. Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press].

Además de inhibidores de resorción ósea y agentes osteoanabólicos, también existen otros agentes que se sabe que son beneficiosos para el esqueleto mediante mecanismos que no se definen exactamente. Estos agentes también pueden combinarse favorablemente con los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de fórmula estructural I.

La vitamina D y los derivados de vitamina D también pueden emplearse junto con el modulador del receptor del andrógenos con selectividad de tejido de fórmula estructural I. La vitamina D y los derivados de vitamina D incluyen vitamina D, 25-OH-vitamina D3, $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamina D3, $1\alpha\text{-OH-vitamina D3}$, $1\alpha\text{-OH-vitamina D2}$, dihidrotaquisterol, vitamina D3 $26,27\text{-F6-}1\alpha,25(\text{OH})_2$, vitamina D3 $19\text{-nor-}1\alpha,25(\text{OH})_2$, 22-oxacalcitriol, calcipotriol, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{-}16\text{-eno-}23\text{-ino-vitamina D3}$ (Ro 23-7553), EB1089, 20-epi- $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamina D3, KH1060, ED71, $1\alpha,24(\text{S})\text{-(OH)}_2$ vitamina D3, $1\alpha,24(\text{R})\text{-(OH)}_2$ vitamina D3 [Véase, Jones G., "Pharmacological mechanisms of therapeutics: vitamin D and analogs," 1996. In: J. P. Bilezikian, et . al. Ed. Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press].

La vitamina K y los derivados de la vitamina K también pueden emplearse junto con los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de fórmula estructural I. La vitamina K y los derivados de vitamina K incluyen menatetrenona (vitamina K2) [véase Shiraki y col., "Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis," J. Bone Miner. Res., 15: 515-521 (2000)].

Las isoflavonas de soja, incluyendo ipriflavona, pueden emplearse junto con los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de fórmula estructural I.

Las sales fluoruro, incluyendo fluoruro sódico (NaF) y fluorofosfato monosódico (MFP), también pueden emplearse junto con los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de fórmula estructural I. Los suplementos de calcio dietéticos también pueden emplearse junto con los

moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de fórmula estructural I. Los suplementos de calcio dietéticos incluyen carbonato cálcico, citrato cálcico y sales cálcicas naturales (Heaney. Calcium. 1996. In: J. P. Bilezikian, y col., Ed., Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press).

5 Los intervalos de dosificación diaria para inhibidores de la resorción ósea, agentes osteoanabólicos y otros agentes que pueden usarse para beneficiar al esqueleto cuando se usan en combinación con un compuesto de fórmula estructural I son los conocidos en la técnica. En tales combinaciones, generalmente, el intervalo de dosificación diaria para el modulador del receptor de andrógenos con selectividad de
10 tejido de fórmula estructural I es de 0,01 a 1000 mg por adulto humano al día, más preferiblemente de 0,1 a 200 mg/día. Sin embargo, pueden realizarse ajustes para reducir la dosis de cada agente debido al aumento de la eficacia de los agentes combinados.

En particular, cuando se emplea un bisfosfonato, las dosificaciones de
15 2,5 a 100 mg/día (medidas como ácido bisfosfónico libre) son apropiadas para el tratamiento, más preferiblemente de 5 a 20 mg/día, especialmente de aproximadamente 10 mg/día. Para propósitos profilácticos, deben emplearse dosis de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 mg/día y especialmente de aproximadamente 5 mg/día. Para una reducción de los efectos secundarios, puede ser
20 deseable administrar la combinación de un compuesto de fórmula estructural I y el bisfosfonato una vez a la semana. Para administraciones una vez a la semana, pueden emplearse dosis de aproximadamente 15 mg a 700 mg semanales de bisfosfonato y de 0,07 a 7000 mg de un compuesto de fórmula estructural I, ya sea por separado o en una forma de dosificación combinada. Un compuesto de fórmula estructural I puede
25 administrarse favorablemente en un dispositivo de administración de liberación controlada, particularmente para administraciones una vez a la semana.

Para el tratamiento de la aterosclerosis, la hipercolesterolemia y la hiperlipidemia, los compuestos de fórmula estructural I pueden administrarse eficazmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales. El agente o
30 los agentes activos adicionales pueden ser compuestos que alteran el nivel de lípidos tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, o agentes con otras actividades farmacéuticas, o agentes que tienen tanto efectos de alteración del nivel de lípidos como otras actividades farmacéuticas. Los ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyen estatinas su forma lactonizada o de ácido abierto dihidroxi y sales
35 farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos, incluyendo pero sin limitación lovastatina (véase Patente de Estados Unidos N°. 4.342.767); simvastatina (véase Patente de Estados Unidos N°. 4.444.784); simvastatina en forma de ácido abierto dihidroxi, particularmente las sales amónicas o cálcicas de la misma; pravastatina, particularmente la sal sódica de la misma (véase Patente de Estados Unidos N°. 4.346.227); fluvastatina, particularmente la sal sódica de la misma (véase Patente de
40

99

Estados Unidos N°. 5.354.772); atorvastatina, particularmente la sal cálcica de la misma (véase Patente de Estados Unidos N°. 5.273.995); cerivastatina, particularmente la sal sódica de la misma (véase Patente de Estados Unidos N°. 5.177.080) y nisvastatina, también denominada NK-104 (véase Publicación de Solicitud Internacional PCT N° WO 97/23200). Otros agentes activos que pueden emplearse en combinación con un compuesto de fórmula estructural I incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la HMG-CoA sintasa; inhibidores de la escualeno epoxidasa; inhibidores de la escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de la escualeno sintasa)), acil-coenzima A: inhibidores de la colesterol aciltransferasa (ACAT) incluyendo inhibidores selectivos de la ACAT-1 o ACAT-2 así como inhibidores duales de la ACAT-1 y -2; inhibidores de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP); probucol; niacina; inhibidores de la absorción del colesterol, tales como SCH-58235, también conocido as ezetimibe y 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3(S)-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidinona, que se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 5.767.115 y 5.846.966; complejantes de ácidos biliares; inductores del receptor de la LDL (lipoproteína de baja densidad); inhibidores de la agregación de plaquetas, por ejemplo antagonistas del receptor de fibrinógeno en glicoproteína IIb/IIIa y aspirina; agonistas del receptor gamma activado por proliferador del peroxisoma humano (PPAR γ), incluyendo los compuestos denominados habitualmente como glitazonas, por ejemplo troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona, incluyendo los compuestos incluidos en la clase estructural conocida como tiazolidinadionas así como los agonistas de PPAR γ fuera de la clase estructural tiazolidinadionas; agonistas de PPAR α , tales como clofibrato, fenofibrato incluyendo fenofibrato micronizado y gemfibrozil; agonistas duales de PPAR α/γ ; vitamina B₆ (también conocida como piridoxina) y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma tales como la sal HCl; vitamina B₁₂ (también conocida como cianocobalamina); ácido fólico o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo tales como la sal sódica y la sal metilglucamina; vitaminas anti-oxidantes tales como vitamina C y E y beta caroteno; beta-bloqueadores; antagonistas de la angiotensina II tales como losartán; inhibidores de la enzima de transformación de angiotensina, tales como enalapril y captopril; bloqueadores de los canal de calcio, tales como nifedipina y diltiazem; antagonistas de endotelinas; agentes tales como ligandos LXR que potencian la expresión del gen ABC1; compuestos de bisfosfonato tales como alendronato sódico e inhibidores de la ciclooxigenasa-2, tales como rofecoxib y celecoxib, así como otros agentes que se sabe que son útiles en el tratamiento de estas afecciones.

Los intervalos de dosificación diaria de inhibidores de la HMG-CoA reductasa cuando se usan en combinación con los compuestos de fórmula estructural I corresponden a los que se conocen en la técnica. Asimismo, los intervalos de dosificación diaria para los inhibidores de HMG-CoA sintasa; inhibidores de la

102

escualeno epoxidasa; inhibidores de la escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de la escualeno sintasa), acil-coenzima A: inhibidores de la colesterol aciltransferasa (ACAT) incluyendo inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2 así como inhibidores duales de ACAT-1 y -2; inhibidores de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP); probucol; niacina; inhibidores de la absorción de colesterol incluyendo ezetimibe; complejantes de ácidos biliares; inductores del receptor de la LDL (lipoproteína de baja densidad); inhibidores de la agregación de plaquetas; incluyendo antagonistas del receptor de fibrinógeno con glicoproteína IIb/IIIa y aspirina; agonistas del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma humano (PPAR γ); agonistas de PPAR α ; agonistas duales de PPAR α/γ ; vitamina B₆; vitamina B₁₂; ácido fólico; vitaminas anti-oxidantes; beta-bloqueadores; antagonistas de la angiotensina II; inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; bloqueadores de los canales de calcio; antagonistas de endotelina; agentes tales como ligandos de LXR que potencian la expresión del gen ABC1; compuestos de bisfosfonato y los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 también corresponden con los conocidos en la técnica, aunque debido a la acción combinada con los compuestos de fórmula estructural I, la dosificación puede ser algo menor que cuando se administran en combinación.

Una realización de la invención es un procedimiento para efectuar un marcador de recambio óseo en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I. Pueden seleccionarse ejemplos no limitantes de marcadores de recambio óseo entre los productos de degradación urinaria C-telopéptido de colágeno de tipo I (CTX), entrecruzamientos de N-telopéptido urinario de colágeno de tipo I (NTX), DXA y DPD.

De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, los componentes individuales de la combinación pueden administrarse por separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia o de forma concurrente en formas de combinaciones divididas o sencillas. Por lo tanto, se entenderá que la presente invención incluye todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternante y el término "administrar" se interpretará de forma acorde. Se entenderá el alcance de la invención incluye combinaciones de los compuestos de esta invención con otros agentes útiles para tratar enfermedades causadas por la deficiencia de andrógenos o que pueden mejorarse por la adición de andrógenos.

35

Abreviaciones Usadas en la Descripción de la Preparación de los compuestos de la presente invención:

AcOH	Ácido acético
BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
Bu	Butilo
calc.	Calculada
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
CBZ (Cbz)	Benciloxicarbonilo
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	Azodicarboxilato dietílico
DIBAL	Hidruro de diisobutilalumino
DIEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DEMO	Dimetilsulfóxido
EDC	1-(3-Dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida HCl
EN-EM	Electronebulización-espectroscopía de masas
Et	etilo
Et ₂ O	Éter dietílico
Et ₃ N	Trietilamina
EtOAc	Acetato de etilo
BAR	Bombardeo de átomos rápido
FN(SO ₂ Ph) ₂	N-Fluorobencenosulfonimida
HOAt	1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	N-hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
EMAR	Espectro de masas de alta resolución
i-PrOH	Alcohol isopropílico
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LDA	Diisopropilamida de litio
Me	Metilo
FM	Fórmula molecular
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
EM	Espectro de masas
NMM	N-metilmorfolina
Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
Ph	Fenilo

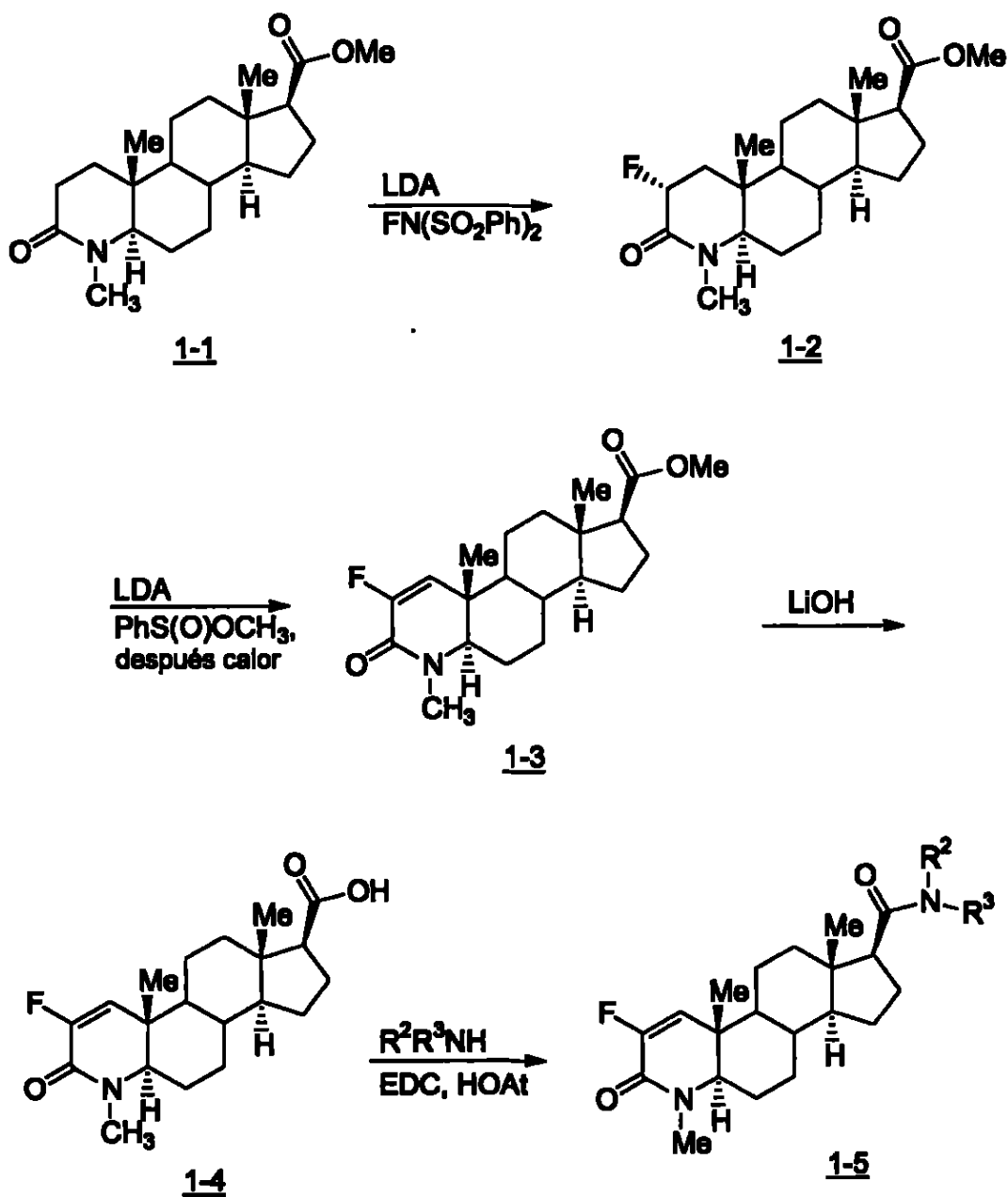
PhS(O)OMe	Bencenosulfonato de metilo
Pr	Propilo
t.a.	Temperatura ambiente
NaHCO ₃	Hidrogenocarbonato sódico
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
CCF	Cromatografía de capa fina.

Preparación de los compuestos de la Invención

- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los siguientes Esquemas de reacción y Ejemplos o
- 5 modificaciones de los mismos usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos convencionales o variaciones de los mismos bien conocidos para el especialista habitual en la técnica de química orgánica sintética. Las definiciones específicas de las variables en los Esquemas se dan sólo para propósitos ilustrativos y no pretenden limitar los procedimientos descritos.
- 10 Los moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) de fórmula estructural 1-5 se prepararon como se describe en el Esquema 1. El material de partida fue el 17β-carboxilato 1-1 descrito en G.H. Rasmusson y col., J. Med. Chem., 27: 1690-1701 (1984).

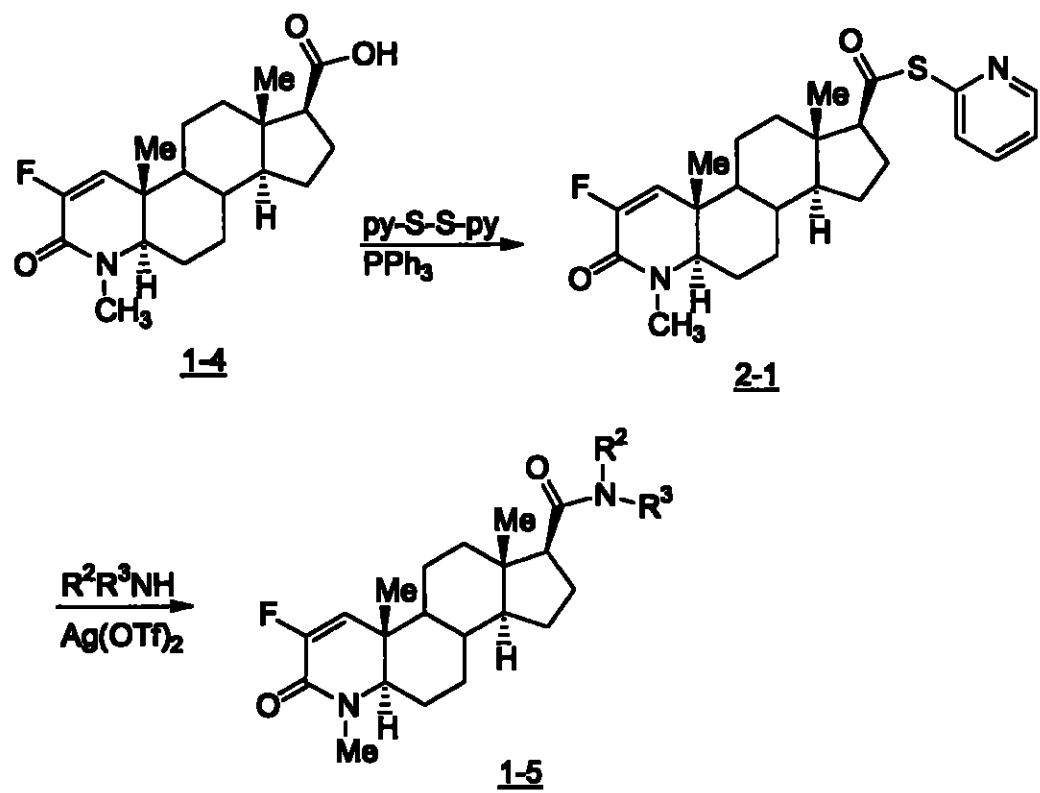
15

20

Esquema 1

Como alternativa, los compuestos de fórmula estructural **1-5** se prepararon con el intermedio **1-3** como se muestra en el Esquema 2:

Esquema 2



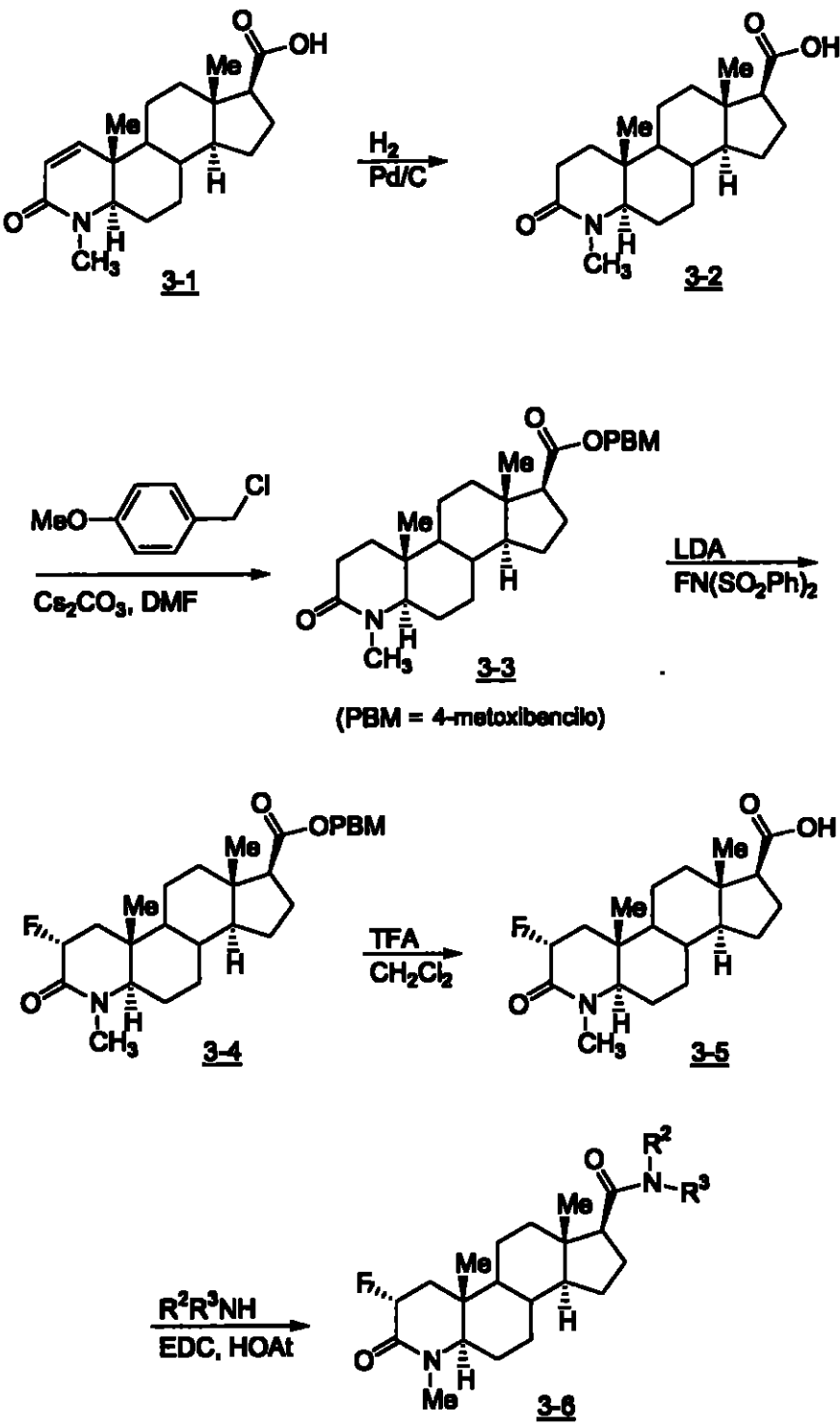
Los compuestos de fórmula estructural 3-6 del Esquema 3 se prepararon como se describe a continuación en el Esquema 3. El material de partida fue el ácido 17β-carboxílico 3-1 que se describe en G.H. Rasmusson y col., J. Med. Chem., 29: 2298-2315 (1986) y R.L. Tolman, y col., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 60: 303-309 (1997).

10

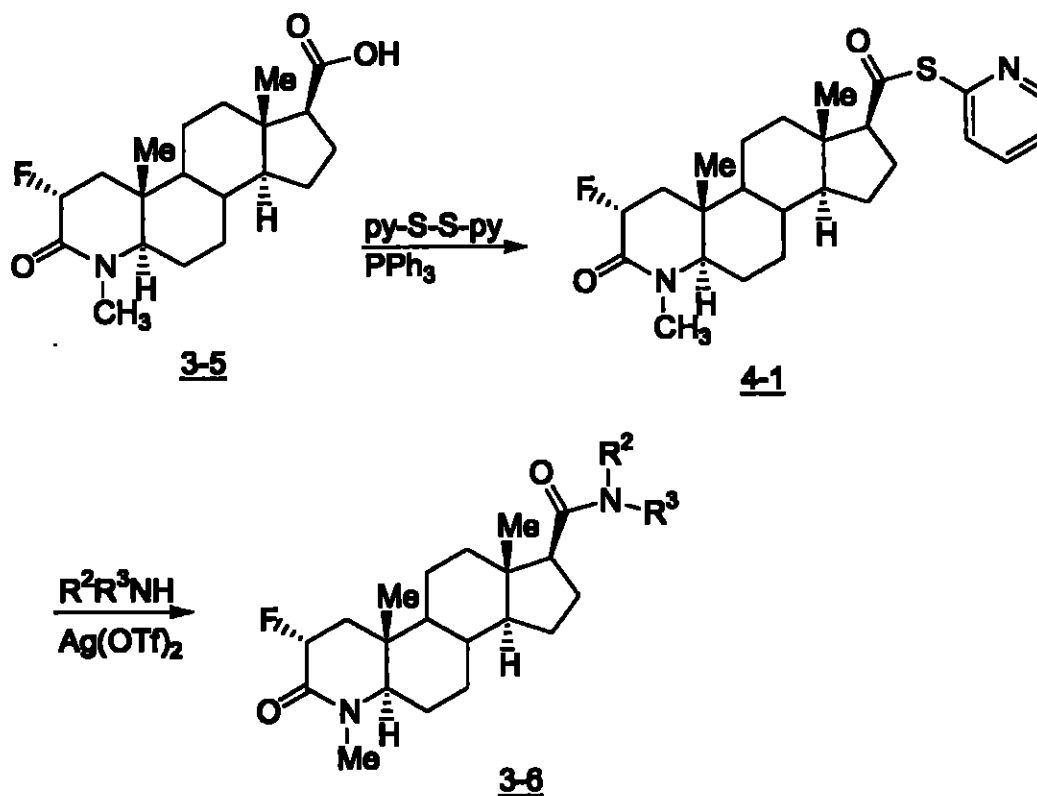
15

20

Esquema 3



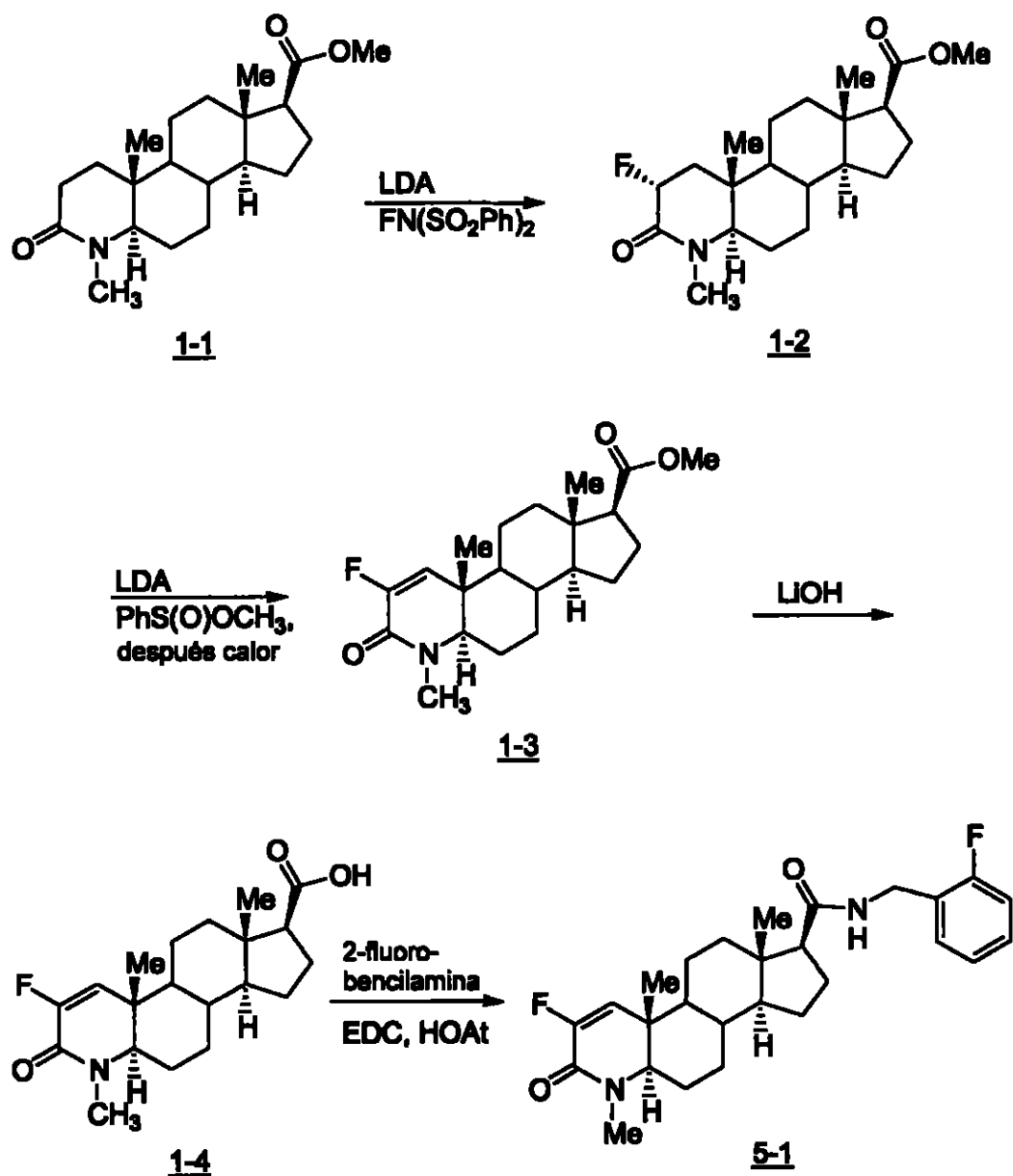
5 Como alternativa, los compuestos de fórmula estructural **3-6** se prepararon con el intermedio **3-5** como se muestra en Esquema 4:

Esquema 4

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar de forma adicional los detalles de la preparación y uso de los compuestos de la presente invención. No pretenden limitar de forma alguna el alcance de la presente invención y no deben entenderse como tal limitación. Además, los compuestos descritos en los siguientes ejemplos no se interpretarán que forman el único género que se considera como la invención, y cualquier combinación de los compuestos o sus restos puede formar por sí misma un género. Los especialistas en la técnica entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius a menos que se indique otra cosa.

107

Esquema 5



EJEMPLO 1

5

Etapas A: Éster metílico del ácido 2α-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5α-androstano-17β-carboxílico (1-2)

A una solución del compuesto **1-1** (7,5 g, 21,6 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una solución de 1.5 M LDA en THF (17,3 ml, 25,9 mmol) durante 20 minutos y después se agitó durante 1 hora. Después, se añadió una solución de FN(SO₂Ph)₂ (10,2 g, 32,4 mmol) en THF (40 ml) durante 20 minutos. Después de 30 minutos, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante 14 horas. Se añadió Et₂O y la mezcla se lavó con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, salmuera, se secó (MgSO₄) y después se concentró. La

110

cromatografía sobre gel de sílice (eluyente hexanos a EtOAc) dio el compuesto 1-2 (4,2 g) en forma de un sólido incoloro.

EM calculado M+H: 366, encontrado 366,1.

5 **Etapas B:** Éster metílico del ácido 2-Fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxílico (1-3)

A una solución del compuesto 1-2 (30 g, 82,1 mmol) en THF (400 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una solución de LDA 1,5 M en THF (71,1 ml, 107 mmol) durante 30 minutos y después se agitó durante 1 hora. Después se añadió bencenosulfonato metílico (19,23 g, 123 mmol) durante 15 minutos. Después de 30 minutos, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió Et₂O y la mezcla se lavó con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y después se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (200 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La evaporación del disolvente y la cromatografía del residuo sobre gel de sílice (hexanos a 50% EtOAc/hexanos como eluyente) dio el compuesto 1-3 (20,4 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

EM calculado M+H: 364, encontrado 364,1.

20 **Etapas C:** Ácido 2-Fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxílico (1-4)

A una solución del compuesto 1-3 (2,4 g, 6,6 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (0,41 g, 9,9 mmol) en agua (20 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con HCl 1N y salmuera, se secó (MgSO₄) y después se concentró dando el compuesto 1-4 (2,2 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

EM calculado M+H: 350, encontrado 350.

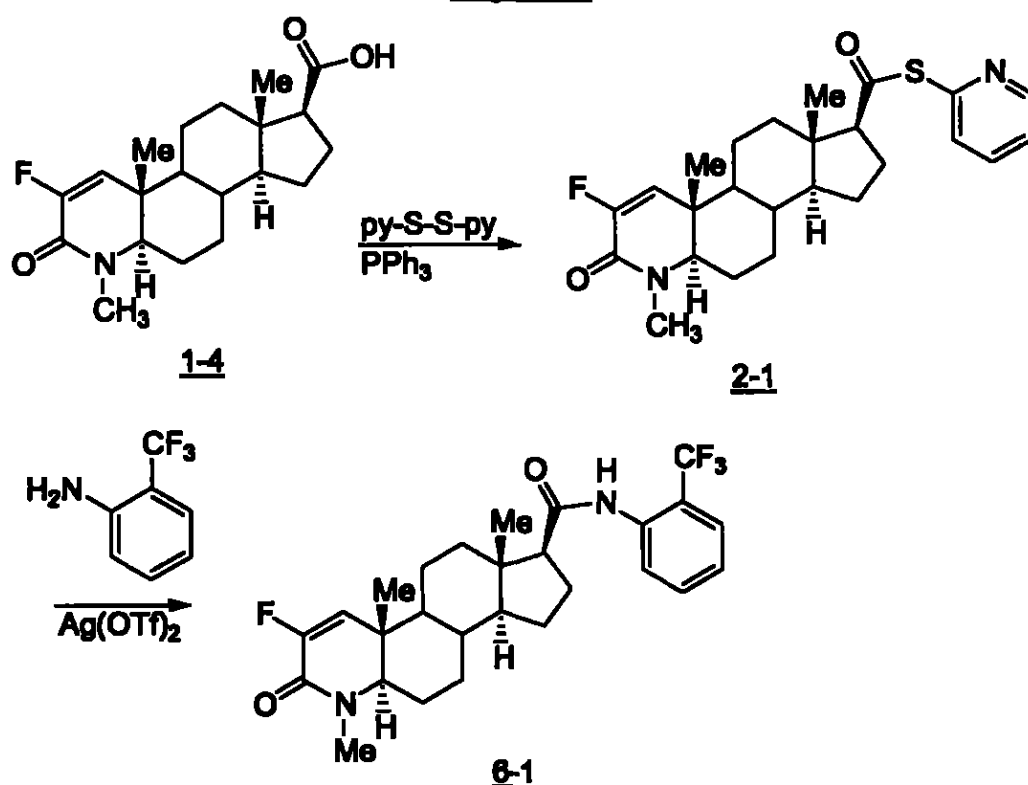
30 **Etapas D:** N-(2-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida (5-1)

Una mezcla del compuesto 1-4 (0,12 g, 0,34 mmol), EDC (0,079 g, 0,41 mmol), HOAt (0,056 g, 0,41 mmol), NMM (0,15 ml, 1,37 mmol) y 2-fluorobencilamina (0,52 g, 0,41 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante 14 h. La mezcla se diluyó con agua, se filtró y los sólidos se lavaron con agua, después con éter dietílico y después se secó al vacío dando el compuesto 5-1 (0,12 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

EM calculado M+H: 457,2661 encontrado 457,2666.

109

Esquema 6



EJEMPLO 2

5

Etapa A: S-(Piridin-2-il)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carbotioato (2-1)

Una mezcla del compuesto 1-4 (0,80 g, 2,30 mmol), 2,2'-ditiopiridina (1,01 g, 4,6 mmol) y trifenilfosfina (1,2 g, 4,6 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó durante 14 horas. Después de la evaporación del disolvente, el material sólido se suspendió en tolueno (5 ml) y se diluyó con éter dietílico. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico y después se secaron al vacío dando el compuesto 2-1 (0,12 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

EM calculado M+H: 443, encontrado 443.

15

Etapa B: N-(2-Trifluorometilfenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida (6-1)

Una mezcla del compuesto 2-1 (0,25 g, 0,57 mmol), 2-trifluorometilanilina (0,18 g, 1,13 mmol) y triflato de plata(II) (0,15 g, 0,57 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó durante 14 h. Después de la evaporación del disolvente, la cromatografía del residuo sobre gel de sílice (hexanos a EtOAc como eluyente) dio el compuesto 6-1 (0,12 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

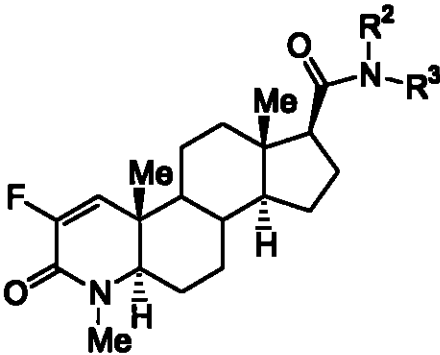
EM calculado M+H: 493,2473, encontrado 493,2470.

112

110

Los ejemplos 3-50 de la Tabla 1 se prepararon de forma similar a los Ejemplos 1 y 2, pero usando la amina apropiada para generar la carboxamida.

TABLA 1

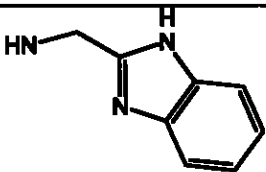
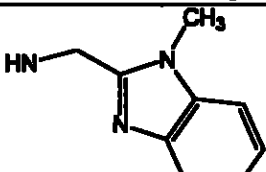
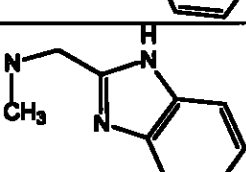
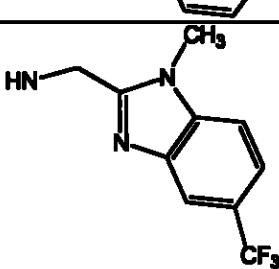
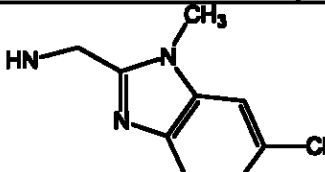
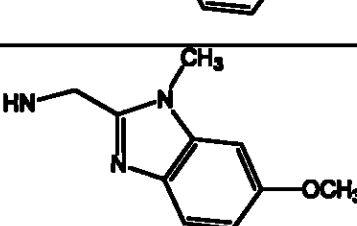
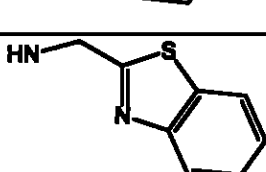
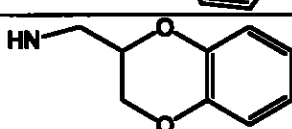
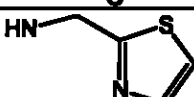
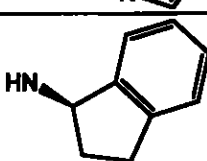
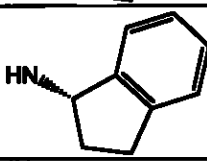


5

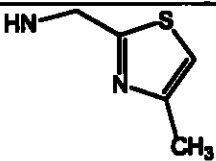
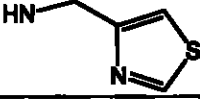
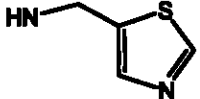
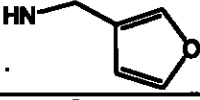
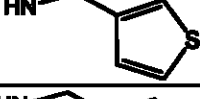
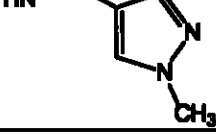
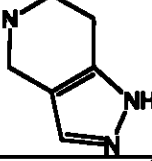
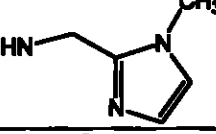
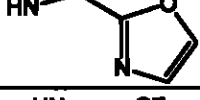
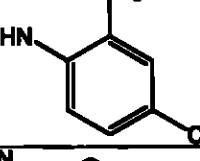
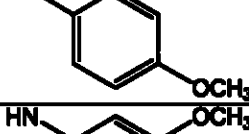
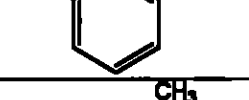
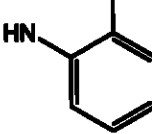
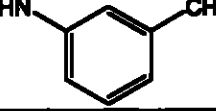
Ej.	NR^2R^3	Espectro de Masas Medido [M+H]
3		457,2663
4		459,2205
5		440,2747
6		457,2645
7		429,2536
8		445,2302
9		507,2637

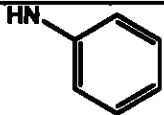
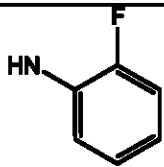
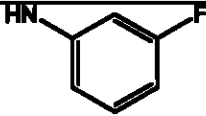
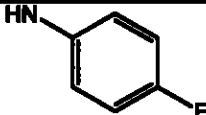
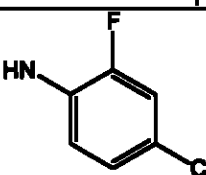
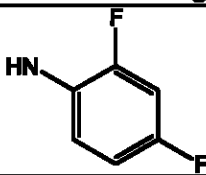
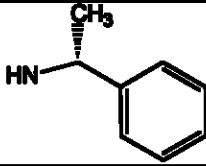
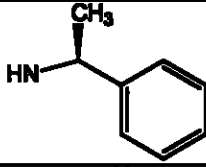
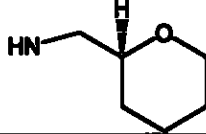
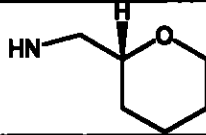
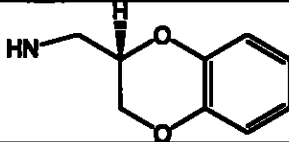
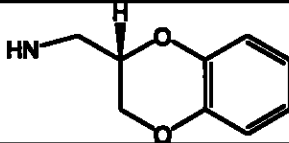
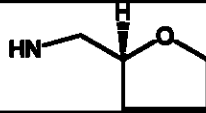
113

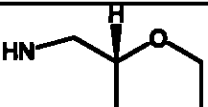
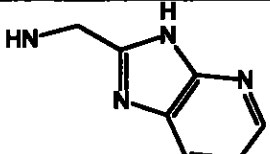
111

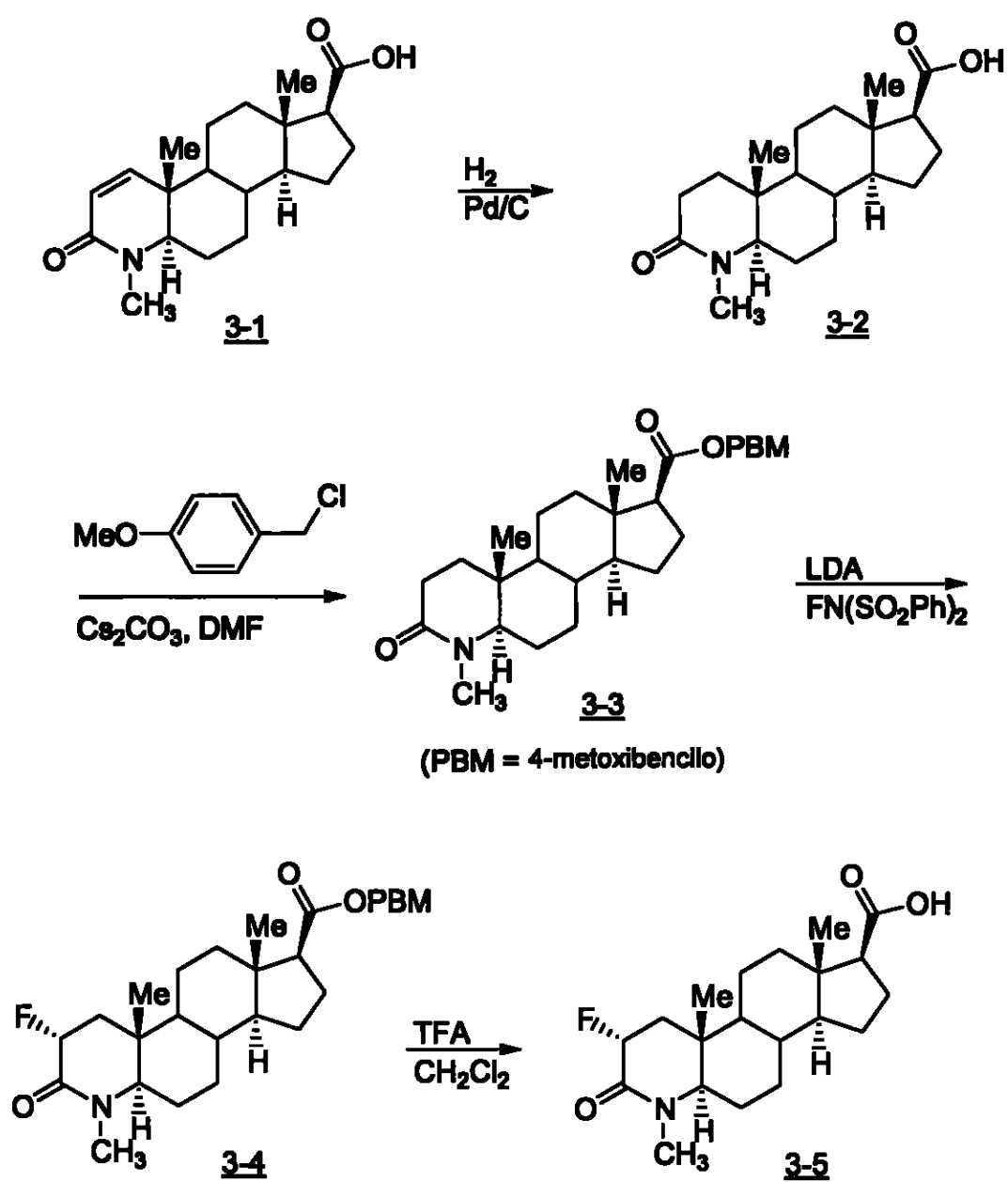
10		479,2829
11		493,2966
12		493,2175
13		5612873
14		5132450
15		509,2947
16		496,2410
17		497,2825
18		446,2278
19		465,2910
20		465,2911

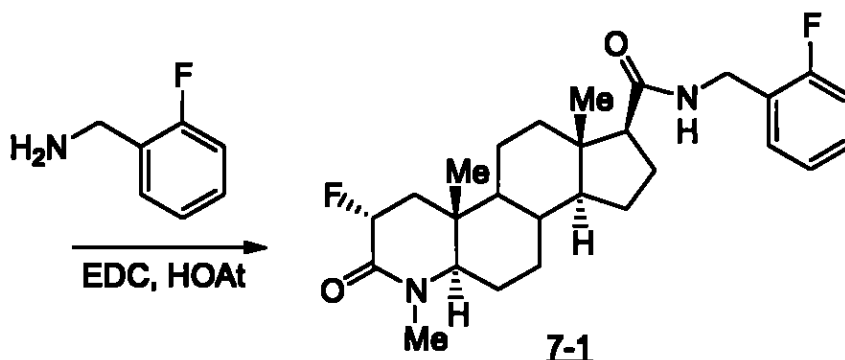
114

21		460,2436
22		446,2274
23		446,2274
24		429,2555
25		445,2319
26		443,2815
27		455,2826
28		443,2809
29		430,2509
30		431,2325
31		527,2061
32		455,2714
33		439,2750
34		439,2750
35		439,2754

36		425,2611
37		443,2503
38		443,2505
39		443,2504
40		477,2114
41		461,2420
42		453,2920
43		453,2920
44		447,3032
45		447,3043
46		497,2813
47		497,2795
48		

49		433,2849
50		480,2763

Esquema 7

**EJEMPLO 51****5 Etapa A:** Ácido de 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxílico (3-2)

A una suspensión del compuesto **3-1** (13,2 g, 39,82 mmol) y EtOH (200ml) se le añadió LiOH (2 g, 47,8 mmol, disuelto en 20 ml de H₂O). A la solución se le añadió Pd al 10%/C (1 g) y después la mezcla se agitó a 1 atmósfera de H₂ durante 4.0 horas. La reacción se filtró a través de una capa de celite y después se concentró. Al residuo se le añadió HCl 1N. El sólido formado se recogió, se lavó con Et₂O y después se secó al vacío dando el compuesto **3-2** (10,5 g) en forma de un sólido blanco.

15 Etapa B: Éster metoxibencílico del ácido 4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstano-17 β -carboxílico (3-3)

A una suspensión del compuesto **3-2** (10,5 g, 31,48 mmol) y DMF (200 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (10 g, 47,8 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (5,9 g, 37,78 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante una noche. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con HCl 1N y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc y después se filtró. La solución se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (hexanos a EtOAc como eluyente) dando el compuesto **3-3** (7,22 g) en forma de un sólido blanco.

EM calculado M+H: 454.6, encontrado 454,3.

25 Etapa C: Éster 4-metoxibencílico del ácido 2 α -Fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxílico (3-4)

A una solución del compuesto **3-3** (7,2 g, 15,9 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una solución de LDA 1,5 M en THF (12.7 ml, 19,05 mmol) durante 20 minutos y después se agitó durante 1 hora. Después se le añadió una solución de FN(SO₂Ph)₂ (6,0 g, 19,05 mmol) en THF (40 ml) durante 20 minutos. Después de 30 minutos, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante 14 horas. Se añadió Et₂O y después se lavó con agua, hidrogenocarbonato

sódico acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y después se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (hexanos a EtOAc como eluyente) dio el compuesto 3-4 (3,1 g) en forma de un sólido incoloro.

EM calculado M+H: 472,6, encontrado 472,3.

5

Etapas D: Ácido 2α-Fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5α-androst-1-eno-17β-carboxílico (3-5)

A una solución del compuesto 3-4 (3,1 g, 6,57 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió TFA (10 ml). Después de 30 minutos, la solución se concentró y después se forma un azeótropo con tolueno. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y después se lavó con HCl 1N y salmuera, se secó (MgSO₄) y después se concentró dando el compuesto 3-5 (2,1 g) en forma de un sólido blanco.

EM calculado M+H: 352,5, encontrado 352,2.

15 Etapas E: N-(2-Fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5α-androstano-17β-carboxamida (7-1)

Una mezcla del compuesto 3-5 (0,10 g, 0,285 mmol), EDC (0,066 g, 0,34 mmol), HOAt (0,047 g, 0,34 mmol), NMM (0,13 ml, 1,14 mmol) y 2-fluorobencilamina (0,52 g, 0,41 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante 14 h. La mezcla se diluyó con agua, se filtró y los sólidos se lavaron con agua, después con éter dietílico y después se secaron al vacío dando el compuesto 7-1 (0,12 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

EM calculado M+H: 459,2818 encontrado 459,2812.

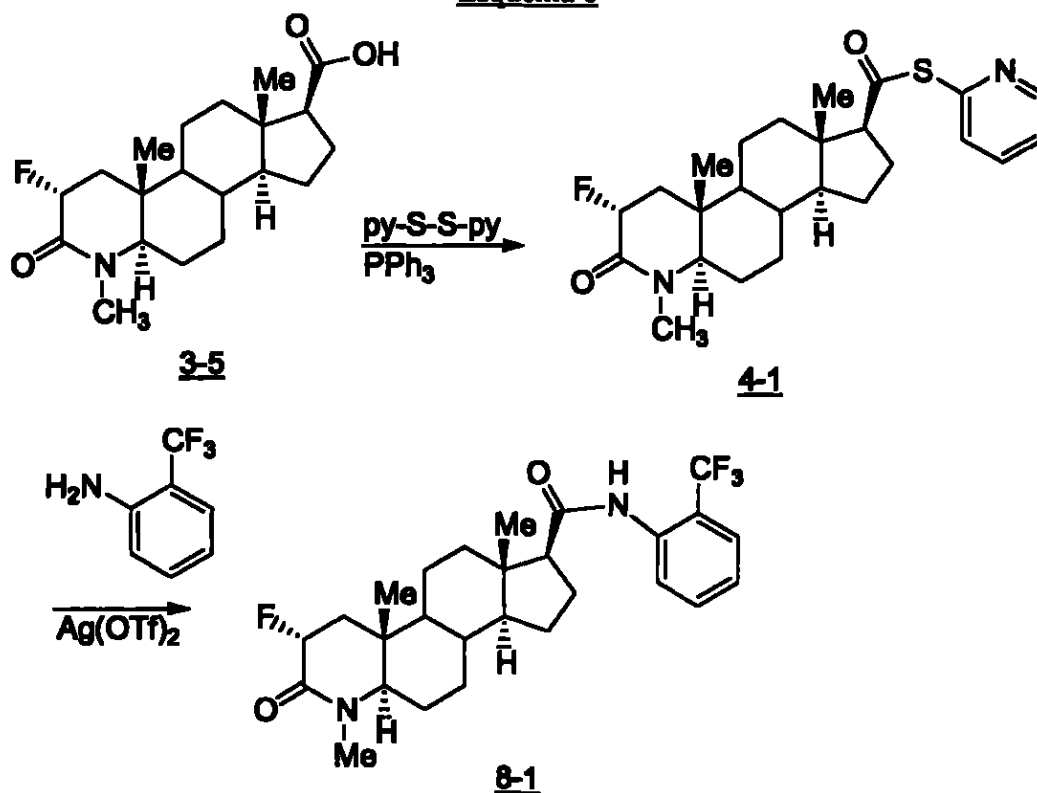
25

30

35

40

Esquema 8



EJEMPLO 52

Etapas A: S-(Piridin-2-il)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carbotioato (4-1)

5

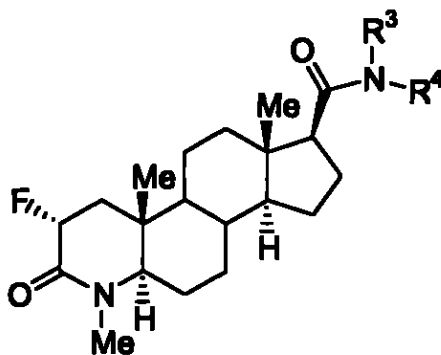
Utilizando el procedimiento descrito en el Esquema 4, se preparó el compuesto 4-1 a partir del compuesto 3-5. EM calculado M+H: 445, encontrado 445,1.

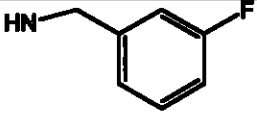
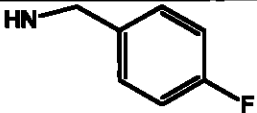
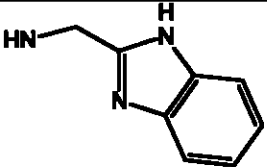
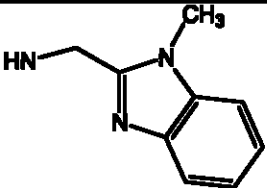
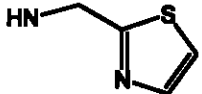
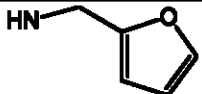
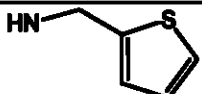
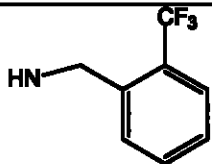
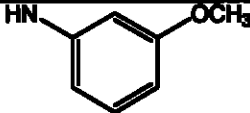
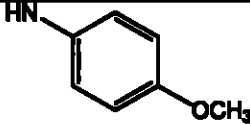
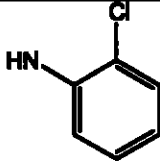
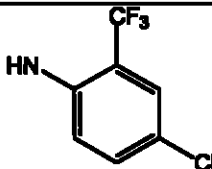
10 **Etapas B:** N-(2-Trifluorofenil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstando-17 β -carboxamida (8-1)

Utilizando el procedimiento descrito en el Esquema 4, se preparó el compuesto 8-1 a partir del compuesto 4-1. EM encontrado M+H: 495,2624.

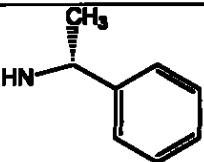
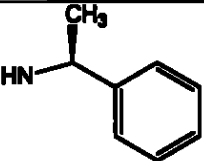
15 Los Ejemplos 53-67 de la Tabla 2 se prepararon de forma similar a los Ejemplos 51 y 52, pero usando la amina apropiada para generar la carboxamida.

TABLA 2



<u>Ej.</u>	<u>NR³R⁴</u>	<u>Espectro de Masas</u> <u>Medido [M+H]</u>
53		459,2811
54		459,2807
55		481,2970
56		495,3122
57		433,2478
58		448,2433
59		431,2715
60		447,2479
61		509,2786
62		457,2874
63		457,2873
64		461,2374
65		386,957

119

66		455,3082
67		455,3078

EJEMPLO 68

Composición Oral

5 Como realización específica de una composición oral de un compuesto de esta invención, se fomulan 50 mg de un compuesto de la presente invención con lactosa dividida de forma suficientemente fina para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para rellenar una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

10 EJEMPLO 69

Formulación del Parche Transdérmico

Ingrediente	Cantidad
Compuesto de formula I	40 g
Silicona líquida	45 g
Dióxido de silicona coloidal	2,5 g
La silicona líquida y el compuesto de fórmula estructural I se mezclan conjuntamente y el dióxido de silicona coloidal se añade para aumentar la viscosidad Después el material se dosifica en un laminado polimérico que se cierra posteriormente de forma hermética con calor compuesto de lo siguiente: capa de liberación de poliéster, adhesivo para contacto con la piel compuesto por silicona o polímeros acrílicos, una membrana de control que es una poliolefina (por ejemplo polietileno, acetato de polivinilo o poliuretano) y una membrana de refuerzo impermeable fabricada con un multilaminado de poliéster. Después, la lámina laminada resultante se corta en parches de 10 cm ² . Se obtienen 100 parches.	

EJEMPLO 70

25 Supositorio

Ingrediente	Cantidad
Compuesto de fórmula estructural I	25 g
Polietilenglicol 1000	1.481 g
Polietilenglicol 4000	494 g

122

120

El polietilenglicol 1000 y el polietilenglicol 4000 se mezclan y se funden. El compuesto de fórmula estructural I se mezcla en la mezcla fundida, se vierte en moldes y se deja enfriar. Para 1000 supositorios.

5 EJEMPLO 71

Solución Inyectable

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto de fórmula estructural I	5 g
Agentes tamponantes	c.s.
Propilenglicol	400 mg
Agua para inyección	600 ml

El compuesto de fórmula estructural I y los agentes tamponantes se disuelven en propilenglicol a aproximadamente 50 C. Después se añade el agua para inyección con agitación y la solución resultante se filtra, se introduce en ampollas, se cierra herméticamente y se esteriliza en autoclave. Para 1000 ampollas.

10

EJEMPLO 72

15 Solución inyectable

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto de fórmula estructural I	5 g
Agentes tamponantes	c.s.
Sulfato de magnesio heptahidrato	100 mg
Agua para inyección	880 ml

El compuesto de fórmula estructural I, el sulfato de magnesio heptahidrato y los agentes tamponantes se disuelven en el agua para inyección con agitación y la solución resultante se filtra, se introduce en ampollas, se cierra herméticamente, y se esteriliza en autoclave. Para 1000 ampollas.

20

Los siguientes ensayos se usaron para caracterizar la actividad de los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de la presente invención.

25 ENSAYOS IN VITRO E IN VIVO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE COMPUESTOS CON ACTIVIDAD SARM

1. Ensayo con Desplazamiento de Radioligando Basado en Hidroxilapatita de la Afinidad del Compuesto por Materiales AR Expresados Endógenamente:

Tampón de unión: TEGM (Tris-HCl 10 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 10%, beta-mercaptoetanol 1 mM, Molibdato Sódico 10 mM, pH 7.2)

30

123

agua con hielo para descongelarlas (~1 h). Después, las muestras se centrifugan a de 12.500 g a 20.000 g durante 30 minutos a 4°C. El sobrenadante se usa para preparar inmediatamente el ensayo. Si se usan 50 µL de sobrenadante, el compuesto de ensayo puede prepararse en 50 µl de tampón TEGM.

5 **Procedimiento para Selección Múltiple del Compuesto:**

Se prepara el tampón TEGM 1x y la mezcla de ensayo con isótopo se prepara en el siguiente orden: EtOH (2% de concentración final en reacción), ³H-R1881 o ³H-DHT (conc. final en reacción 0.5 nM) y TEGM 1x [Por ejemplo, para 100 muestras, 200 µL (100 x 2) de EtOH + 4.25 µL de solución madre 1:10 ³H-R1881 + 2300 µL (100 x 23) TEGM 1x]. El compuesto se diluye en serie, por ejemplo, si la concentración final de partida es de 1 µM y el compuesto está en 25 µL de solución, para muestras duplicadas, se preparan 75 µL de 4x1 µM de solución y se añaden 3 µL de 100 µM a 72 µL de tampón y dilución en serie 1:5.

Primero se mezclan conjuntamente 25µL de cantidad pequeña de ³H-R1881 y 25 µL de solución de compuesto, seguido de la adición de 50 µl de solución de receptor. La reacción se agita suavemente, se centrifuga brevemente a aproximadamente 200 rpm y se incuba a 4°C durante una noche. Se preparan 100 µl de suspensión de HAP al 50% y se añade a la reacción incubada que después se agita vorticialmente y se incuba en hielo de 5 a 10 minutos. La mezcla de reacción se agita vorticialmente dos veces más para resuspender el HAP mientras se incuba la reacción. Después, las muestras en formato de 96 pocillos se lavan en tampón de lavado usando el lavador de placas FilterMate™ Universal Harvester (Packard). El procedimiento de lavado transfiere el sedimento de HAP que contiene el receptor expresado unido a ligando a una placa de filtro Unifilter-96 GF/B (Packard). El sedimento de HAP de la placa de filtro se incuba con 50 µl de escintilador MICROSCINT (Packard) durante 30 minutos antes de contarse en el contador de microescintilación TopCount (Packard). Las CI₅₀ se calculan usando R1881 como referencia. Los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de la presente invención mostraron valores de CI₅₀ de 1 micromolar o menos.

30

2. Supresión del Promotor fr MMP1, Ensayo de Transfección Transitoria (TRAMPS).

Se cultivan células HepG2 en MEM sin rojo fenol que contiene FCS tratado con carbón al 10% a 37°C con 5% de CO₂. Para la transfección, las células se colocan en placas a 10.000 células/pocillo en placas blancas de 96 pocillos con fondo transparente. Veinticuatro horas después, las células se cotransfectan con una construcción de promotor MMP1-indicador de luciferasa y una construcción de expresión de mono rhesus (relación 50 : 1) usando reactivo de transfección FuGENE6, seguido del protocolo recomendado por el fabricante. La construcción del promotor MMP1-indicador de luciferasa se genera por inserción de un fragmento del promotor MMP1 humano (-179/+63) en la construcción del indicador de luciferasa

40

pGL2 (Promega) y se genera una construcción de expresión de AR de mono rhesus en un vector de expresión CMV-Tag2B (Stratagene). Las células se cultivan posteriormente durante 24 horas y después se tratan con compuestos de ensayo en presencia de forbol-12-miristato-13-acetato (PMA) 100 nM, usado para aumentar la actividad basal del promotor MMP1. Los compuestos se añaden en este momento, en un intervalo de 1000nM a 0.03nM, 10 diluciones, a una concentración de 10X, 1/10 volumen (ejemplo: 10 microlitros de ligando 10X añadido a 100 microlitros de medio en el pocillo). Las células se cultivan posteriormente durante 48 horas más. Las células se lavan después dos veces con PBS y se lisan añadiendo 70 µl de tampón de lisis (1x, Promega) a los pocillos. La actividad de la luciferasa se mide en formato de 96 pocillos usando un luminómetro 1450 Microbeta Jet (Perkin Elmer). La actividad de los compuestos de ensayo se presenta como supresión de la señal de luciferasa de los niveles de control estimulados con PMA. Se dan los valores de CE₅₀ y Emax. Los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido de la presente invención activan típicamente la represión con valores de CE₅₀ submicromolares y valores Emax mayores de aproximadamente 50%.

Referencias:

- a. Newberry EP, Willis D, Latifi T, Boudreaux JM, Towler DA, "Fibroblast growth factor receptor signaling activates the human interstitial collagenase promoter via the bipartite Ets-AP1 element," Mol. Endocrinol. 11: 1129-44 (1997).
- b. Schneikert J, Peterziel H, Defossez PA, Klocker H, Launoit Y, Cato AC, "androgen receptor-Ets protein interaction is a novel mechanism for steroid hormone-mediated down-modulation of matrix metalloproteinase expression," J. Biol. Chem. 271: 23907-23913 (1996).
3. Un Ensayo de dos Híbridos de Mamífero de la Interacción Inducida por Ligando de los Dominios N-terminal y C-terminal del receptor de andrógenos (Modo Agonista)

Este ensayo evalúa la capacidad de los agonistas AR para inducir la interacción entre el dominio N-terminal (NTD) y el dominio C-terminal (CTD) del rhAR que refleja el potencial virilizante in vivo mediado por el receptor de andrógenos activado. La interacción de NTD y CTD de rhAR se cuantifica como la asociación inducida por el ligando entre una proteína de fusión Gal4DBD-rhARCTD y una proteína de fusión VP16-rhARNTD en forma de ensayo de dos híbridos de mamífero en células de riñón de mono CV-1.

El día antes de la transfección, las células CV-1 se tripsinizan y se cuentan y después se colocan con una concentración de 20.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos o más grandes (en su escala correspondiente) en DMEM + FCS al 10%. La siguiente mañana, las células CV-1 se cotransfectan con pCBB1 (construcción de fusión Gal4DBD-rhARLBD expresada en el promotor inicial SV40), pCBB2 (construcción de fusión VP16 -rhAR NTD expresada en el promotor inicial

SV40) y pFR (indicador de luciferasa con respuesta Gal4, Promega) usando reactivo LIPOFECTAMINE PLUS (GIBCO-BRL) después del procedimiento recomendado por el vendedor. En resumen, una mezcla de ADN de 0.05 µg depCBB1, 0.05 µg de pCBB2 y 0.1 µg de pFR se mezcla en 3.4 µl de OPTI-MEM (GIBCO-BRL) mezclado con "PLUS Reactive" (1.6 µl, GIBCO-BRL) y se incuba a temperatura ambiente durante 15 minutos para formar el ADN pre-complejado.

Para cada pocillo, 0.4 µl de reactivo LIPOFECTAMINE (GIBCO-BRL) se diluyen en 4.6 µl de OPTI-MEM en un segundo tubo y se mezcla para formar el reactivo LIPOFECTAMINE diluido. El ADN pre-complejado (anterior) y el reactivo LIPOFECTAMINE diluido (anterior) se combinan, se mezclan e incuban durante 15 minutos a temperatura ambiente. El medio en las células se sustituye con 40 µl /pocillo de OPTI-MEM y se añaden 10 µl de complejos ADN-lípido a cada pocillo. Los complejos se mezclan suavemente en el medio y se incuban a 37°C con CO₂ al 5% durante 5 horas. Después de la incubación, se añaden 200 µl /pocillo de D-MEM y FCS en tiras con carbón al 13%, seguido de la incubación a 37°C con CO₂ al 5%. Después de 24 horas, los compuestos de ensayo se añaden en las concentraciones deseadas (1 nM – 10 µM). Cuarenta y ocho horas después, la actividad de la luciferasa se mide usando un sistema LUC-Screen (TROPIX) siguiendo el protocolo del fabricante. El ensayo se realiza directamente en los pocillos por adición secuencial de 50 µl de cada solución de ensayo 1 seguido de solución de ensayo 2. Después de incubar durante 40 minutos a temperatura ambiente, la luminiscencia se mide directamente con una integración de 2-5 segundos.

La actividad de los compuestos de ensayo se calcula como la E_{max} con relación a la actividad obtenida con R1881 3 nM. Los moduladores del receptor de andrógenos con selectividad de tejido típicos de la presente invención muestran poca o ninguna actividad agonista en este ensayo con menos de 50% de actividad agonista en una concentración 10 micromolar.

Referencia:

He B, Kemppainen JA, Voegel JJ, Gronemeyer H, Wilson EM, "Activation function in the human androgen receptor ligand binding domain mediates inter-domain communication with the NH(2)-terminal domain," J. Biol. Chem. 274: 37219-37225 (1999).

3. Un Ensayo de dos Híbridos de Mamífero para la Interacción Entre los Dominios N-terminal y C-terminal del receptor de andrógenos (Modo Antagonista)

Este ensayo evalúa la capacidad de los compuestos de ensayo para antagonizar los efectos estimulantes de R1881 en la interacción entre NTD y CTD de rhAR en un ensayo de dos híbridos de mamíferos en células CV-1 como se ha descrito anteriormente.

Cuarenta y ocho horas después de la transfección, las células CV-1 se tratan con los compuestos de ensayo, típicamente en concentraciones finales de 10

μM , 3.3 μM , 1 μM , 0.33 μM , 100 nM, 33 nM, 10 nM, 3.3 nM y 1 nM. Después de incubar a 37°C en CO₂ al 5% durante 10 - 30 minutos, se añade una metiltrienolona agonista de AR (R1881) a una concentración final de 0.3 nM y se incuba a 37°C. Cuarenta y ocho horas después, la actividad de la luciferasa se mide usando un sistema LUC-Screen (TROPIX) siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante. La capacidad de los compuestos de ensayo para antagonizar la acción de R1881 se calcula como la luminiscencia relativa en comparación con el valor de R1881 0.3 nM solo.

Los compuestos SARM de la presente invención mostraron típicamente una actividad antagonista en el presente ensayo con valores de CI₅₀ inferiores a 1 micromolar.

5. Modulación de Trans-Activación del Receptor de andrógenos (TAMAR)

Este ensayo evalúa la capacidad de los compuestos de ensayo para controlar la transcripción del gen indicador de MMTV-LUC en células MDA-MB-453, una línea celular de cáncer de mama humana que expresa naturalmente el AR humano. El ensayo mide la inducción de un MMTV LTR/ promotor modificado unido al gen indicador de LUC.

Se colocan en placas 20,000 a 30,000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos blanca de fondo transparente en "Medio de Crecimiento Exponencial" que está compuesto de RPMI 1640 sin rojo de fenol que contiene FBS al 10%, L-glutamina 4mM, HEPES 20mM, 10ug/ml de insulina humana y 20ug/ml de gentamicina. Las condiciones incubadoras son de 37°C y 5% de CO₂. La transfección se realiza por lotes. Las células se tripsinizan y se cuentan hasta el número correcto de células en la cantidad apropiada de medio fresco y después se mezclan levemente con la mezcla de cóctel Eugene/ADN y se colocan en placas de 96 pocillos. Todos los pocillos reciben 200 Tl de medio + complejo lípido/ADN y después se incuba a 37°C durante una noche. El cóctel de transfección consta de Optimem sin suero, reactivo Eugene6 y ADN. Para la preparación del cóctel se sigue el protocolo del fabricante (Roche Biochemical). La relación entre el lípido (Tl) y el ADN (Tg) es de aproximadamente 3:2 y el tiempo de incubación es de 20 minutos a temperatura ambiente. De dieciséis a 24 horas después de la transfección, las células se tratan con compuestos de ensayo de forma que la concentración final de DEMO (vehículo) es <3%. Las células se exponen a los compuestos de ensayo durante 48 horas. Después de 48 horas, las células se lisan en un tampón de lisis de cultivo celular Promega durante 30-60 minutos y después se mide la actividad de la luciferasa en los extractos en el luminómetro con formato de 96 pocillos.

La actividad de los compuestos de prueba se calcula como la E_{max} con relación a la actividad obtenida con R1881 100 nM.

Referencias:

- a. R.E. Hall, y col., "MDA-MB-453, an androgen-responsive human breast carcinoma cell line with high androgen receptor expression," Eur. J. Cancer, 30A: 484-490 (1994).
- b. R.E. Hall, y col., "Regulation of androgen receptor gene expression by steroids and retinoic acid in human breast-cancer cells," Int. J. Cancer, 52: 778-784 (1992).

6. Ensayo de Próstata In Vivo

Se usan ratas macho Sprague-Dawley de 9-10 semanas de edad, la edad más temprana de madurez sexual, en modo preventivo. El objetivo es medir el grado en el que los compuestos de tipo andrógeno retrasan el rápido deterioro (~85%) de la glándula ventral prostática y de las vesículas seminales que tiene lugar durante un período de siete días después de la retirada de los testículos (orquiectomía [ORX]).

Las ratas se orquiectomizan (ORX). Cada rata se pesa, después se las anestesia con gas isoflurano que se mantiene hasta que hace efecto. Se realiza una incisión anteroposterior de 1,5 cm en el escroto. Se exterioriza el testículo derecho. La arteria espermática y conductos deferentes se ligan con hilo de seda 4.0 0,5 cm cerca del testículo. El testículo se libera con el corte de unas tijeras quirúrgicas pequeñas a una distancia distal del sitio de la ligadura. El muñón de tejido se devuelve al escroto. Se repite la misma operación para el testículo izquierdo. Cuando ambos muñones se devuelven al escroto, el escroto y la piel circundante se suturan con hilo de seda 4.0. Para Sham-ORX se completan todos los procedimientos exceptuando la ligación y el corte con las tijeras. Las ratas recuperan la consciencia y movilidad total en 10-15 minutos.

Una dosis de compuesto de ensayo se administra por vía subcutánea u oral a la rata inmediatamente después de suturar la incisión quirúrgica. El tratamiento continúa durante seis días consecutivos más.

Necrosis y criterios de valoración:

La rata se pesa primero, después se anestesia en una cámara de CO₂ casi hasta la muerte. Se obtienen aproximadamente 5 ml de sangre entera por punción cardíaca. Después se examina la rata para detectar ciertos signos de muerte y finalización de ORX. Después, se localiza la porción ventral de la glándula prostática y se disecciona de forma altamente estilizada. La próstata ventral se transfiere en seco durante 3-5 segundos y después se pesa (VPW). Finalmente, se localiza y disecciona la vesícula seminal. La vesícula seminal ventral se transfiere en seco durante 3-5 segundos y después se pesa (SVWT).

Los datos principales para este ensayo son los pesos de la próstata ventral y de la vesícula seminal. Los datos secundarios incluyen LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona estimulante del folículo) en suero y posibles

marcadores en suero de formación ósea y virilización. Los datos se analizan con los ensayos ANOVA y Fisher PLSD post-hoc para identificar diferencias intergrupo. Se evalúa el grado en el que estos compuestos inhiben la pérdida de VPW y SVWT inducida por ORX.

5

7. Ensayo In Vivo de la Formación de Hueso:

Se usan ratas hembra Sprague-Dawley de 7-10 meses de edad en modo de tratamiento para simular mujeres adultas. Las ratas se han ovariectomizado (OVX) con una anterioridad de 75-180 días, para provocar pérdida ósea y simular mujeres osteopénicas adultas con deficiencia de estrógenos. El pretratamiento con una dosis baja de un potente antiresorptivo, alendronato (0.0028mpk SC, 2X/semana) comienza el Día 0. El Día 15 se inicia el tratamiento con el compuesto de ensayo. El tratamiento con compuesto de ensayo tiene lugar los Días 15-31 con necropsia el Día 32. El objetivo es medir el grado en el que los compuestos de tipo andrógeno aumentan la cantidad de formación de hueso, indicado por una mayor presencia del marcador de fluorocromos, en la superficie perióstica.

15

En un ensayo típico, se estudian nueve grupos de siete ratas cada uno.

Los Días 19 y 29 (quinto y quinceavo día de tratamiento), se administra una única inyección subcutánea de calceína (8mg/kg) a cada rata.

20

Necropsia y criterios de valoración:

La rata se pesa primero, después se anestesia en una cámara de CO₂ casi hasta la muerte. Se obtienen aproximadamente 5 ml de sangre entera por punción cardíaca. Después, la rata se examina para detectar signos de muerte y finalización de OVX. Primero, se localiza el útero, se disecciona de una forma altamente estilizada, se transfecta en seco durante 3-5 segundos y después se pesa (UW). El útero se introduce en formalina con tampón neutro al 10%. Después, la pierna izquierda se desarticula de la cadera. El fémur y la tibia se separan en la rodilla, se desvían sustancialmente y después se introducen en etanol al 70%.

25

Un segmento de 1-cm del fémur derecho tomando el punto medio entre el extremo proximal y distal del fémur como centro en su centro, se introduce en un vial de escintilación y se deshidrata y se le quita la grasa en alcoholes y acetona, después se introduce en soluciones con concentraciones crecientes de metil metacrilato. Se empapa en una mezcla de metil metacrilato al 90%: ftalato de dibutilo al 10%, que se deja polimerizar durante un período de 48-72 horas. El bote se rompe y el bloque de plástico se recorta para darle una forma que se ajusta convenientemente al recipiente para soportes de muestras de una Sierra Microtome Leica 1600, con el eje longitudinal del hueso preparado para un corte transversal. Se preparan tres secciones transversales con un grosor de 85µm y se montan sobre placas de vidrio. Se selecciona una sección de cada rata y se marca de forma oculta. Se evalúa la superficie

30

35

40

128

total perióstica de cada sección, el marcador de fluorocromo sencillo, el marcador de fluorocromo doble y la distancia intermarcadora.

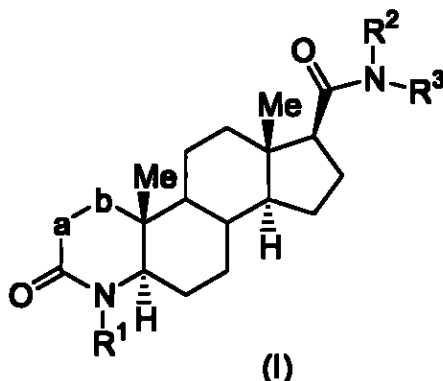
5 Los datos principales para este ensayo son el porcentaje de superficie perióstico con el marcador doble y la velocidad de aposición mineral (distancia intermarcador(μm)/10d), marcadores semi-dependientes de la formación ósea. Los datos secundarios incluyen peso del útero y características histológicas. Los criterios de valoración terciarios pueden incluir marcadores en suero de la formación ósea y virilización. Los datos se analizan mediante ensayos ANOVA y Fisher PLSD post-hoc para identificar diferencias intergrupo. Se evalúa el grado en que los compuestos de
10 ensayo aumentan el objetivo de formación ósea.

Aunque la memoria descriptiva precedente muestra los principios de la presente invención, con ejemplos que se proporcionan con el propósito de ilustración, debe apreciarse que la práctica de esta invención abarca todas las variaciones habituales, adopciones o modificaciones que están dentro del alcance de las siguientes
15 reivindicaciones y sus equivalentes.

131

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o un enantiómero de la misma; en la que n es 0, 1 ó 2;

$a-b$ representa $CF=CH$, $CHFCH_2$ o CF_2CH_2 ;

R^1 es hidrógeno, hidroximetilo, o alquilo C_{1-3} , donde el alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a siete átomos de flúor;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^3 se selecciona entre

alquilo C_{1-4} ,

$(CH_2)_n$ -cicloheteroalquilo, y

$(CH_2)_n$ -arilo, donde arilo se selecciona entre

- (1) fenilo,
- (2) naftilo,
- (3) bencimidazolilo,
- (4) benzofuranilo,
- (5) benzotiofenilo,
- (6) benzoxazolilo,
- (7) benzotiazolilo,
- (8) benzodihidrofuranilo,
- (9) 1,3-benzodioxolilo,
- (10) 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo,
- (11) indolilo,
- (12) quinolilo,
- (13) isoquinolilo,
- (14) furanilo,
- (15) tienilo,
- (16) imidazolilo,
- (17) oxazolilo,

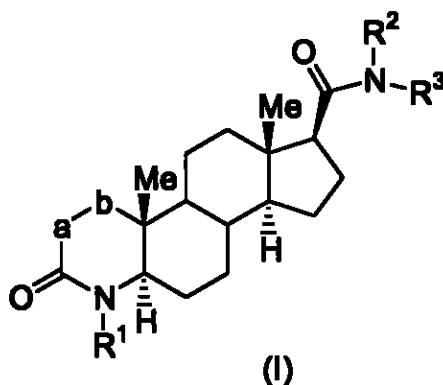
- (18) tiazolilo,
- (19) isoxazolilo,
- (20) isotiazolilo,
- (21) pirazolilo,
- (22) pirrolilo,
- (23) piridilo,
- (24) pirimidilo,
- (25) pirazinilo,
- (26) tiadiazolilo,
- (27) oxadiazolilo,
- (28) triazolilo,
- (29) tetrazolilo, y
- (30) indanilo;

donde el grupo alquilo o el grupo cicloheteroalquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; el grupo arilo como se ha definido en los puntos (1) a (30) no está sustituido o está sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, fenilo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloheteroalquilo C₃₋₈, fenil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₀₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂amino-alquilo C₀₋₆, fenil-alquilamino C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, (fenil-alquil C₀₋₆)₂amino-alquilo C₀₋₆, alquiltio C₁₋₆, fenil-alquiltio C₀₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfinilo C₀₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilo C₀₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, fenil-alcoxi C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, hidroxycarbonil-alquilo C₀₋₆, alcoxicarbonil C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, fenil-alcoxicarbonil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, hidroxycarbonil-alquiloxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₀₋₆, ciano, nitro, perfluoro-alquilo C₁₋₄, perfluoro-alcoxi C₁₋₄, oxo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, fenil-alquilcarboniloxi C₀₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, fenil-alquilcarbonilamino C₀₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilamino C₀₋₆, alcoxicarbonilamino C₁₋₆, fenil-alcoxicarbonilamino C₀₋₆, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, fenil-alquilaminocarbonilamino C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂ aminocarbonilamino, (fenil-alquil C₀₋₆)₂ aminocarbonilamino, (alquil C₁₋₆)₂ aminocarboniloxi y (fenil-alquil C₀₋₆)₂ aminocarboniloxi; y donde cualquier átomo de carbono metileno (CH₂) en (CH₂)_n no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄; o dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH₂) grupo se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos formando un grupo ciclopropilo;

o R² y R³ forman conjuntamente un anillo saturado de 5 ó 6 miembros condensado con un sistema anillo aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

131

2. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R^1 es hidrógeno o metilo.
3. Un compuesto de fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o un enantiómero de la misma; en el que n es 0, 1 ó 2;

$a-b$ representa $CF=CH$, $CHFCH_2$ o CF_2CH_2 ;

R^1 es hidrógeno, hidroximetilo, o alquilo C_{1-3} , donde alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a siete átomos de flúor;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^3 se selecciona entre

alquilo C_{1-4} , y

$(CH_2)_n$ -arilo, donde arilo se selecciona entre

- (1) fenilo,
- (2) naftilo,
- (3) bencimidazolilo,
- (4) benzofuranilo,
- (5) benzotiofenilo,
- (6) benzoxazolilo,
- (7) benzotiazolilo,
- (8) benzodihidrofuranilo,
- (9) 1,3-benzodioxolilo,
- (10) 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo,
- (11) indolilo,
- (12) quinolilo,
- (13) isoquinolilo,
- (14) furanilo,
- (15) tienilo,
- (16) imidazolilo,
- (17) oxazolilo,

134

132

- (18) tiazolilo,
- (19) isoxazolilo,
- (20) isotiazolilo,
- (21) pirazolilo,
- (22) pirrolilo,
- (23) piridilo,
- (24) pirimidilo,
- (25) pirazinilo,
- (26) tiadiazolilo,
- (27) oxadiazolilo,
- (28) triazolilo,
- (29) tetrazolilo, y
- (30) indanilo;

donde el grupo alquilo o el grupo cicloheteroalquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; el grupo arilo como se ha definido en los puntos (1) a (30) no está sustituido o está sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, fenilo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloheteroalquilo C₃₋₈, fenil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₀₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂amino-alquilo C₀₋₆, fenil-alquilamino C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, (fenil-alquil C₀₋₆)₂amino-alquilo C₀₋₆, alquiltio C₁₋₆, fenil-alquiltio C₀₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfinilo C₀₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilo C₀₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, fenil-alcoxi C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, hidroxycarbonil-alquilo C₀₋₆, alcoxicarbonil C₁₋₆-alquilo C₀₋₆, fenil-alcoxicarbonil C₀₋₆-alquilo C₀₋₆, hidroxycarbonil-alquiloxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₀₋₆, ciano, nitro, perfluoro-alquilo C₁₋₄, perfluoro-alcoxi C₁₋₄, oxo, alquilcarboniloxi C₁₋₆, fenil-alquilcarboniloxi C₀₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, fenil-alquilcarbonilamino C₀₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, fenil-alquilsulfonilamino C₀₋₆, alcoxicarbonilamino C₁₋₆, fenil-alcoxicarbonilamino C₀₋₆, alquilaminocarbonilamino C₁₋₆, fenil-alquilaminocarbonilamino C₀₋₆, (alquil C₁₋₆)₂ aminocarbonilamino, (fenil-alquil C₀₋₆)₂ aminocarbonilamino, (alquil C₁₋₆)₂ aminocarboniloxi y (fenil-alquil C₀₋₆)₂ aminocarboniloxi; y donde cualquier átomo de carbono metileno (CH₂) en (CH₂)_n no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄; o dos sustituyentes cuando en el mismo grupo metileno (CH₂) grupo se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos formando un grupo ciclopropilo;

o R² y R³ forman conjuntamente un anillo saturado de 5 ó 6 miembros condensado con un sistema de anillo aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

135

133

4. El compuesto de la Reivindicación 3, donde R¹ es hidrógeno o metilo.
5. El compuesto de la Reivindicación 1 donde a-b representa CF=CH.
6. El compuesto de la Reivindicación 1 donde a-b representa CHFCH₂.
7. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R² es hidrógeno y R³ es (CH₂)_n-arilo.
8. El compuesto de la Reivindicación 7 donde n es 0 ó 1.
9. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R¹ es metilo, a-b representa CF=CH, R² es hidrógeno y R³ es (CH₂)_n-arilo.
10. El compuesto de la Reivindicación 9 donde n es 0 o 1.
11. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R¹ es metilo, a-b representa CHFCH₂, R² es hidrógeno y R³ es (CH₂)_n-arilo.
12. El compuesto de la Reivindicación 11 donde n es 0 ó 1.
13. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R¹ es metilo, a-b representa CF=CH, R² es hidrógeno y R³ es (CH₂)_n-cicloheteroalquilo.
14. El compuesto de la Reivindicación 13, donde n es 0 ó 1.
15. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R¹ es metilo, a-b representa CHFCH₂, R² es hidrógeno y R³ es (CH₂)_n-cicloheteroalquilo.
16. El compuesto de la Reivindicación 15, donde n es 0 ó 1.
17. El compuesto de la Reivindicación 2 seleccionado entre:
N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5α-androst-1-en-17β-carboxamida;
N-(2-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5α-androst-1-en-17β-carboxamida;

136

134

N-(3-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2-trifluorometilfenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2-clorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(4-metoxifenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(3-metoxifenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2-metilfenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(3-metilfenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2-fluorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(3-fluorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(4-fluorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2,4-difluorofenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(α -metilfenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(fenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(4-cloro-2-trifluorometilfenil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(5-metilpiridin-2-il)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tiofen-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tiofen-3-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2-trifluorometilfenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(bencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(1-metilbencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(1-metil-5-trifluorometilbencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(5-clorobencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(5-metoxibencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(benztiazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

13A

135

N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tiazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(4-metiltiazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tiazol-4-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(1-metilimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tetrahidrofuran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tetrahidrofuran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2-fluorofenilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(2-trifluorometilfenilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(3-metoxifenil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(4-metoxifenil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(2-trifluorometilfenil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(2-clorofenil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(2-fluorofenilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(bencimidazol-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(1-metilbencimidazol-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(tiazol-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(furan-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida; y
N-(tiofen-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
 sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros de los mismos.

138

136

18. El compuesto de la Reivindicación 17 seleccionado entre:
N-(2-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(3-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(5-clorobencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(5-metoxibencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(benztiazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tetrahidrofuran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tetrahidrofuran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2-fluorofenilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(tiazol-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(furan-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida; y
N-(tiofen-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
 sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros de los mismos.

19. El compuesto de la Reivindicación 18 seleccionado entre:
N-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tetrahidro-2*H*-piran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;

139

137

N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tetrahidrofuran-2(*S*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(tetrahidrofuran-2(*R*)-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
 sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros de los mismos.

20. El compuesto de la Reivindicación 18 seleccionado entre:

N-(2-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(3-fluorofenilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(5-clorobencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(5-metoxibencimidazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(benztiazol-2-ilmetil)-2-fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamida;
N-(2-fluorofenilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(tiazol-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
N-(furan-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida; y
N-(tiofen-2-ilmetil)-2 α -fluoro-4-metil-3-oxo-4-aza-5 α -androstan-17 β -carboxamida;
 sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros de los mismos.

21. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

22. La composición de la Reivindicación 21 que comprende adicionalmente un ingrediente activo seleccionado entre:

- (a) un estrógeno o un derivado de estrógenos, solo o en combinación con una progestina o derivado de progestina,
- (b) un bisfosfonato,
- (c) an antiestrógeno o un modulador selectivo del receptor de estrógenos,
- (d) un antagonista del receptor de la integrina $\alpha v \beta 3$,

140

138

- (e) un inhibidor de la catepsina K,
- (f) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa,
- (g) un inhibidor de la ATPasa vacuolar,
- (h) un antagonista de la unión de VEGF a los receptores de los osteoclastos,
- (i) un activador del receptor y activado por el proliferador de peroxisoma,
- (j) calcitonina,
- (k) un agonista del receptor de calcio,
- (l) hormona paratiroidea o análogo de la misma,
- (m) un secretagogo de hormona del crecimiento,
- (n) hormona humana del crecimiento,
- (o) factor de crecimiento de tipo insulina,
- (p) un inhibidor de la proteína quinasa p38,
- (q) proteína morfogenética ósea,
- (r) un inhibidor del antagonismo BMP,
- (s) un derivado de la prostaglandina,
- (t) vitamina D o derivado de la vitamina D,
- (u) vitamina K o derivado de la vitamina K,
- (v) ipriflavona,
- (w) sales fluoruro,
- (x) suplementos de calcio dietéticos, y
- (y) osteoprotegerina.

23. La composición de la Reivindicación 22 donde dicho ingrediente activo se selecciona entre:

- (a) un estrógeno o derivado de estrógenos, solo o en combinación con una progestina o derivado de progestina,
- (b) un bisfosfonato,
- (c) un antiestrógeno o un modulador selectivo del receptor de andrógenos,
- (d) un antagonista del receptor de la integrina $\alpha v \beta 3$,
- (e) un inhibidor de la catepsina K,
- (f) un inhibidor de la ATPasa vacuolar de osteoclastos,
- (g) calcitonina,
- (h) ostoprotegerina, y
- (i) hormona paratiroidea o un análogo de la misma.

24. La composición de la Reivindicación 23, donde dicho bisfosfonato es alendronato.

AAA

139

25. La composición de acuerdo con la Reivindicación 22 donde:

- (a) el estrógeno o derivado de estrógenos, solo o en combinación con una progestina o derivado de la progestina, se selecciona entre estrógenos conjugados, estrógenos equinos, 17 β -estradiol, estrona, 17 β -etinil estradiol, 17 β -etinil estradiol con al menos un agente seleccionado entre noretindrona y acetato de medroxiprogesterona;
- (b) el bisfosfonato se selecciona entre alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, piridronato, risedronato, tiludronato y zoledronato;
- (c) el antiestrógeno o modulador selectivo del receptor de estrógenos se selecciona entre raloxifeno, clomifeno, zuclofifeno, enclomifeno, nafoxideno, CI-680, CI-628, CN-55,945-27, Mer-25, U-11,555A, U-100A, tamoxifeno, lasofoxifeno, toremifeno, azorxifeno, EM-800, EM-652, TSE 424, droloxifeno, idoxifeno y levormeloxifeno;
- (d) el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona entre lovastatina, simvastatina, simvastatina en forma ácido abierto dihidroxi, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina y nisvastatina;
- (e) la calcitonina es calcitonina de salmón administrada como nebulizador nasal;
- (f) la proteína morfogenética ósea se selecciona entre BMP 2, BMP 3, BMP 5, BMP 6, BMP 7, TGF beta y GDF5;
- (g) el factor de crecimiento de tipo insulina se selecciona entre IGF I y IGF II, solo o en combinación con la proteína de unión IGF 3;
- (h) el derivado de prostaglandina se selecciona entre agonistas de los receptores de la prostaglandina EP1, EP2, EP4, FP y IP;
- (i) el factor de crecimiento del fibroblasto se selecciona entre aFGF y bFGF;
- (j) la hormona paratiroidea (PTH) o análogo de PTH se selecciona entre inyección subcutánea de PTH, PTH humana (1-84), PTH humana (1-34) y otras secuencias parciales, nativas o con sustituciones;
- (k) la vitamina D o el derivado de vitamina D se selecciona entre vitamina D natural, 25-OH-vitamina D3, 1 ,25(OH)₂ vitamina D3, 1 -OH-vitamina D3, 1 -OH-vitamina D2, dihidrotachysterol, 26,27-F6-1 ,25(OH)₂ vitamina D3, 19-nor-1 ,25(OH)₂ vitamina D3, 22-oxacalcitriol, calcipotriol, 1 ,25(OH)₂-16-eno-23-ino-vitamina D3 (Ro 23-7553), EB1089, 20-epi-1 ,25(OH)₂ vitamina D3, KH1060, ED71, 1 ,24(S)-(OH)₂ vitamina D3 y 1 ,24(R)-(OH)₂ vitamina D3;
- (l) el suplemento de calcio dietético se selecciona entre carbonato cálcico, citrato cálcico y sales cálcicas naturales; y

A2

140

(m) las sales fluoruro se seleccionan entre fluoruro y fluorofosfato monosódico (MFP);
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

26. La composición de acuerdo con la Reivindicación 25, donde el bisfosfonato es alendronato monosódico trihidrato o alendronato monosódico monohidrato.

27. La composición de acuerdo con la Reivindicación 22, donde dicho agente se selecciona entre:

- (a) un estrógeno o derivado de estrógenos, solo o en combinación con una progestina o derivado de progestina,
- (b) un bisfosfonato,
- (c) un antiestrógeno o un modulador selectivo del receptor de andrógenos,
- (d) un antagonista del receptor de la integrina $\alpha v \beta 3$,
- (e) un inhibidor de la catepsina K,
- (f) un inhibidor de la ATPasa vacuolar del osteoclasto,
- (g) un antagonista de la unión de VEGF a los receptores de los osteoclastos,
- (h) calcitonina,
- (i) ostoprotegerina, y
- (j) hormona paratiroidea o un análogo de la misma.

28. Una composición farmacéutica fabricada combinando un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

29. Un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

143

Bogotá, D.C., Colombia



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a):

Oficio N° 66643

ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado
MERCK & CO., INC.

ASUNTO:	Radicación N°	04- 88823
	Solicitud internacional	PCT/US03/08277
	Fecha inicio fase nacional	31/08/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	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, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 24 de set 2004

202059