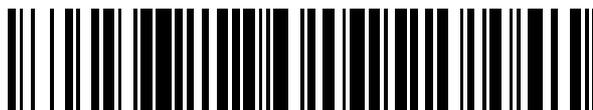


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 120**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4465 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 491/056 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08828181 .1**

96 Fecha de presentación: **28.08.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2181990**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.05.2010**

54 Título: **Derivado de piperidina**

30 Prioridad:

31.08.2007 JP 2007225378

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

04.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

04.12.2012

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME CHUO-KU
TOKYO 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**KAKEFUDA, AKIO;
WATANABE, KAZUSHI;
KAMIKAWA, AKIO;
ENJO, KENTARO;
FURUTANI, TAKASHI y
YASUDA, MINORU**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 392 120 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de piperidina

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un compuesto de piperidina que tiene actividad farmacológica y/o una sal del mismo. Además, la presente invención se relaciona con un medicamento o una composición farmacéutica que contiene el compuesto de piperidina antes descrito y/o una sal del mismo como principio activo.

10

Técnica anterior

La Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) es una enfermedad que se produce principalmente en varones mayores, de una edad de 50 años o más, y que acompaña a trastornos urinarios, y su tasa de incidencia aumenta con la edad. El número de pacientes con HPB en Japón ha sufrido un constante aumento en los últimos años con el rápido envejecimiento de la población. La HPB deteriora notablemente la calidad de vida de los varones de edad debido a trastornos urinarios y es una enfermedad importante en términos de economía médica, ya que es la enfermedad más frecuentemente diagnosticada y tratada en el campo médico de la urología.

15

20

Se ha visto que dos factores, es decir, la compresión uretral directa debida a hipertrofia de la próstata (obstrucción mecánica) y la elevación de la presión intrauretral debida a sobrecontracción del músculo liso prostático a través del nervio simpático (obstrucción funcional), están simultáneamente implicados en los trastornos urinarios que acompañan a la HPB. La terapia con fármacos puede actuar sobre estos dos mecanismos, y se utilizan principalmente los inhibidores de la 5α -reductasa para la obstrucción mecánica y los agentes $\alpha 1$ -simpaticolíticos ($\alpha 1$ -bloqueantes) para la obstrucción funcional. Los inhibidores de la 5α -reductasa provocan una regresión de la próstata debido a su efecto antiandrogénico en base a la supresión de la conversión de la testosterona en 5α -deshidrotestosterona (DHT), que es un andrógeno más potente producido por una 5α -reductasa. Sólo se produce regresión del epitelio prostático, sin embargo, y la eficacia del fármaco tarda un largo período de tiempo (de varias semanas a varios meses) en hacerse aparente. Por otra parte, como los $\alpha 1$ -bloqueantes ejercen su eficacia farmacológica rápidamente tras su administración y son excelentes en cuanto a seguridad, los $\alpha 1$ -bloqueantes son ahora el agente de primera línea para el tratamiento de la HPB. Sin embargo, como resultado de los estudios clínicos a largo plazo, dado que un inhibidor de la 5α -reductasa retrasaba significativamente la transferencia a una terapia invasiva en comparación con el uso único de un $\alpha 1$ -bloqueante y similares ("The New England Journal of Medicine", 2003, Vol. 349, pp. 2387-2398), se ha reconocido de nuevo recientemente la utilidad de los inhibidores de la 5α -reductasa.

25

30

35

Se ha considerado que la DHT en la próstata se produce por la 5α -reductasa a partir de testosterona, que se produce en los testículos y se segrega de manera endocrina a la próstata. Se ha dicho recientemente, sin embargo, que aproximadamente la mitad de la DHT y su precursor, la testosterona, en la próstata, se sintetizan a partir de la deshidroepiandrosterona (DHEA), un esteroide derivado de la adrenal, en las células de la próstata ("Frontier in Neuroendocrinology", 2001, Vol. 22, pp. 185-212). Este tipo de sistema de producción de hormonas sexuales en las células de los órganos diana de las hormonas sexuales se denomina intracrinología.

40

45

Es difícil que los inhibidores de la 5α -reductasa inhiban la síntesis local de testosterona (síntesis intracrina de testosterona) en la próstata. Por ejemplo, se ha dicho que la concentración de DHT en la próstata de los pacientes con HPB disminuía tras la administración de finasterida, un inhibidor de la 5α -reductasa, a aproximadamente un 20% de la concentración antes de la administración, mientras que la concentración de testosterona, un precursor, en la próstata aumentaba de forma inversa 4 veces ("The Journal of Urology", 1999, Vol. 161, pp. 332-337). Ello significa que, aunque el inhibidor de la 5α -reductasa tenga un efecto de reducción de la concentración de DHT en la próstata, no tiene ningún efecto de reducción de la concentración de testosterona en la próstata y en lugar de ello eleva la concentración. Como la testosterona tiene una actividad de unión a los receptores de andrógenos de aproximadamente la mitad de la de la DHT, se considera que esta elevación local de las concentraciones de testosterona en la próstata es en parte responsable de la insuficiente eficacia farmacológica de la finasterida para la HPB.

50

55

También se utilizan terapias antiandrogénicas que emplean la castración quirúrgica y agonistas de las hormonas de liberación de gonadotropinas para el cáncer de próstata. Se ha dicho que estas terapias antiandrogénicas ejercen un efecto insuficiente de reducción de las concentraciones de testosterona en la próstata. Por ejemplo, en pacientes con cáncer de próstata que recibieron la terapia antiandrogénica, la concentración de testosterona en sangre se redujo a aproximadamente un 10% de la concentración antes de la terapia, mientras que la concentración de DHT en la próstata permanecía en aproximadamente un 50% ("The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism", 1995, Vol. 80, pp. 1066-1071). Esto sugiere que la concentración de testosterona en la próstata tampoco se reduce

60

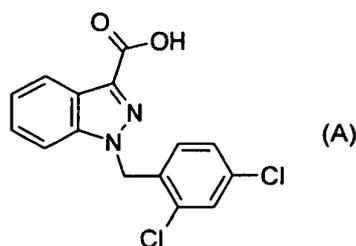
suficientemente. Además, los receptores de andrógenos se localizaban en los núcleos también en un cáncer de próstata recurrente tras terapia antiandrogénica (cáncer de próstata refractario a hormonas), y no se observó ninguna diferencia significativa entre la concentración de testosterona en los tejidos del cáncer de próstata recurrente y la correspondiente a la próstata normal ("Clinical Cancer Research", 2004, Vol. 10, pp. 440-448). Estos informes sugieren convincentemente que el efecto de reducción de las concentraciones de testosterona en la próstata en los métodos terapéuticos existentes es bastante insuficiente para tratar el cáncer de próstata recurrente y que la supresión del mecanismo de síntesis de la testosterona en la próstata, es decir, la síntesis intracrina de testosterona en la próstata, puede ser un nuevo objetivo de la terapia del cáncer de próstata.

En base a las técnicas conocidas antes descritas, como los inhibidores de la síntesis intracrina de testosterona en la próstata tienen el efecto de reducir las concentraciones de testosterona en la próstata y ningún efecto de reducción de las concentraciones de testosterona en sangre, se espera que los inhibidores sean agentes muy atractivos para el tratamiento de la HPB y/o agentes para el tratamiento del cáncer de próstata, (1) los cuales pueden reducir no sólo la concentración de testosterona, sino también la concentración de DHT, en la próstata y (2) los cuales pueden evitar los efectos adversos debidos a la supresión de la concentración de la testosterona derivada de los testículos en la sangre.

La 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 β HSD) es esencial para la biosíntesis de testosterona. Existen varios subtipos de 17 β HSD. La 17 β HSD de tipo 5 se expresa altamente en la próstata humana y se describieron aumentos de la expresión para el cáncer de próstata y el cáncer de próstata recurrente ("Steroids", 2004, Vol. 69, pp. 795-801; y "Cancer Research", 2006, Vol. 66, pp. 2815-2825). Por otra parte, casi toda la testosterona en sangre es producida por la 17 β HSD de tipo 3 en los testículos y raramente se observa la expresión de 17 β HSD de tipo 3 en otros tejidos, incluyendo la próstata ("Nature Genetics", 1994, Vol. 7, pp. 34-39). Se considera, por lo tanto, que la 17 β HSD de tipo 5 es responsable de la síntesis intracrina de testosterona en la próstata, y se espera que inhibidores selectivos de la 17 β HSD de tipo 5 supriman la síntesis intracrina de testosterona en la próstata de manera selectiva. Además, como también se ha señalado la contribución de la 17 β HSD de tipo 5 en tejidos dependientes de estrógenos, tales como la glándula mamaria y similares, se espera que los inhibidores selectivos sean efectivos para enfermedades dependientes de estrógenos, tales como el cáncer de mama y similares ("Endocrine Reviews", 2003, Vol. 24, pp. 152-182). Además, se dice que la AKR1C3 (otro nombre de la 17 β HSD de tipo 5), que es un subtipo de aldocetorreductasa (AKR), metaboliza Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (PAH) para generar especies de oxígeno reactivas (ROS) ("The Journal of Biological Chemistry", 2002, Vol. 277, N° 27, pp. 24799-24808) y que un único polimorfismo nucleotídico (SNP) del gen AKR1C3 relacionado con el estrés oxidativo guarda correlación con el riesgo de cáncer de pulmón ("Carcinogenesis", 2004, Vol. 25, N° 11, pp. 2177-2181). Es decir, se sugiere que la actividad de la AKR1C3 en los pulmones aumenta el riesgo de cáncer de pulmón por generación de ROS a partir de PAH, y se espera que los inhibidores selectivos de la 17 β HSD de tipo 5 sean efectivos para el cáncer de pulmón.

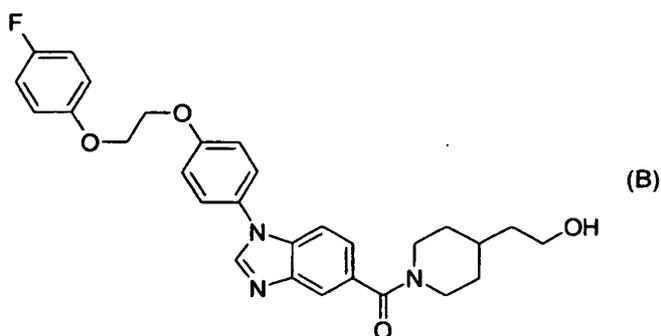
Como inhibidores de la 17 β HSD de tipo 5, se han indicado derivados esteroideos (Documento de patente 1) y FAINE (Fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos), tales como el ácido flufenámico, la indometacina y similares (Documento no de patente 1), derivados del ácido cinámico (Documento no de patente 2) y similares. Aunque el mecanismo de acción es diferente, se sabe que un derivado de indazol que contiene un compuesto de fórmula (A) es efectivo para la HPB (Documento de patente 2).

[Quím. 1]



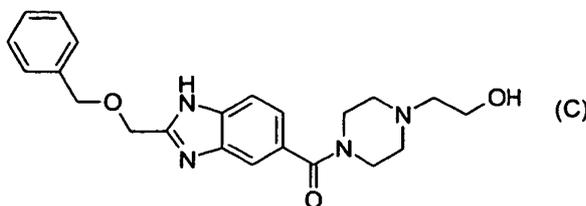
El Documento de patente 3 muestra que derivados de bencimidazol N-sustituidos que incluyen un compuesto de fórmula (B) tienen una acción inhibitoria frente al oncogén c-Kit y son útiles para el cáncer de próstata o similares. Sin embargo, no existe ninguna descripción de un grupo indolilo y tampoco hay ninguna descripción de una acción inhibitoria frente a la 17 β HSD de tipo 5.

[Quím. 2]



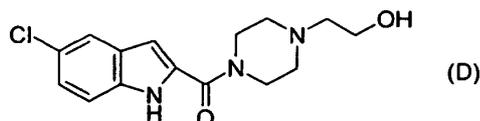
5 El Documento de patente 4 muestra que derivados de bencimidazol que incluyen un compuesto de fórmula (C) tienen una acción reguladora de la tirosina quinasa y son útiles para el cáncer de próstata o similares. Sin embargo, no se da ninguna descripción de un grupo indolilo y tampoco se da descripción alguna de una acción inhibitoria frente a la 17 β HSD de tipo 5.

[Quím. 3]



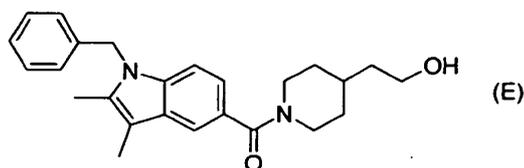
10 El Documento de patente 5 muestra que derivados de indol que incluyen un compuesto de fórmula (D) tienen una acción antagonista de la histamina H4 y son útiles para la inflamación. Sin embargo, no se da ninguna descripción de una estructura de alcohol no básica (piperidilo) y tampoco se da descripción alguna de una acción inhibitoria frente a la 17 β HSD de tipo 5 y de la efectividad para la HPB, el cáncer de próstata y similares.

[Quím. 4]



20 El Documento de patente 6 muestra que derivados de indol que incluyen un compuesto de fórmula (E) tienen una acción reguladora de los receptores de cannabinoides y son útiles para trastornos cerebrovasculares y similares. Sin embargo, tampoco se da ninguna descripción de una acción inhibitoria frente a la 17 β HSD de tipo 5 y de la efectividad para la HPB, el cáncer de próstata y similares.

[Quím. 5]



25 [Documento de patente 1] Folleto de la Publicación Internacional N° WO99/046279
 [Documento de patente 2] Folleto de la Publicación Internacional N° WO2004/064735
 [Documento de patente 3] Folleto de la Publicación Internacional N° WO2005/021531
 [Documento de patente 4] Folleto de la Publicación Internacional N° WO2007/056155

[Documento de patente 5] Folleto de la Publicación Internacional N° WO2002/072548

[Documento de patente 6] JP-A-2005-162657

[Documento no de patente 1] Cancer Research, 2004, Vol. 64, pp. 1802-1810

[Documento no de patente 2] Molecular and Cellular Endocrinology, 2006, Vol. 248, pp. 233-235

5

Descripción de la invención

Problema que la invención ha de resolver

10 Es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto útil como medicamento que tiene una actividad inhibitoria selectiva frente a la 17 β HSD de tipo 5, en particular como agente para tratar la hiperplasia prostática benigna y/o el cáncer de próstata.

Medios para resolver el problema

15

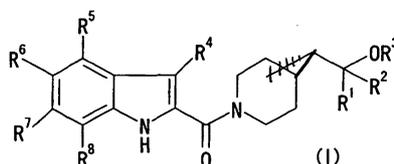
Como resultado de estudios intensivos sobre compuestos que tienen una actividad inhibitoria selectiva frente a la 17 β HSD de tipo 5, los presentes inventores han visto que un derivado {1-[(indol-2-il)carbonil]piperidil}alcanol tiene una potente actividad inhibitoria selectiva frente a la 17 β HSD de tipo 5 y puede ser un agente para el tratamiento y/o un agente para la prevención de una enfermedad asociada a la 17 β HSD de tipo 5, tal como la hiperplasia prostática benigna y el cáncer de próstata, sin efectos adversos acompañantes debido a una disminución de la testosterona. Se ha completado la invención en base a estos descubrimientos.

20

Es decir, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y con una composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente.

25

[Quím. 6]



(I)

En la fórmula (I), R¹, R² y R³, que son iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo inferior;

30

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, que son iguales o diferentes entre sí, son H, alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, nitro, -X-cicloalquilo que puede estar sustituido, -X-arilo que puede estar sustituido, -X-grupo heterocíclico que puede estar sustituido, -X-COOR⁰, -X-CONR¹⁰R¹¹, -X-CN, -X-OR⁰, -X-SR⁰, -X-S(O)-alquilo inferior, -X-S(O)₂-alquilo inferior, -X-NR¹⁰R¹¹, -X-NR⁰C(O)R¹⁰, -X-NR⁰C(O)OR¹⁰, -X-NR⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, -X-NR⁰S(O)₂R¹⁰, -X-O-halogenoalquilo inferior, -X-O-X-cicloalquilo que puede estar sustituido, -X-O-X-arilo que puede estar sustituido, -X-O-X-grupo heterocíclico que puede estar sustituido o -X-O-alquilén inferior-OR⁰;

35

o R⁶ y R⁷ se combinan para formar -O-alquilén inferior-O-;

los R⁰, que son iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo inferior;

R¹⁰ y R¹¹, que son iguales o diferentes entre sí, son H, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, -X-cicloalquilo, -X-arilo o -X-grupo heterocíclico; o

40

R¹⁰ y R¹¹, junto con el N al que están unidos, forman un grupo heterocíclico saturado que puede estar sustituido; y

los X, que son iguales o diferentes entre sí, son un enlace o alquileno inferior.

45

En la presente descripción, los símbolos definidos anteriormente son utilizados para representar los mismos significados a menos que se observe particularmente en otro sentido.

Además, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir una enfermedad asociada a la 17 β HSD de tipo 5, que incluye el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, a saber, un agente para prevenir y/o un agente para tratar una enfermedad asociada a la 17 β HSD de tipo 5, que incluye el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

50

La presente invención se relaciona también con el uso del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir una enfermedad asociada a la 17 β HSD de tipo 5.

55

Además, la presente invención se relaciona con un método para tratar y/o prevenir una enfermedad asociada a la

17 β HSD de tipo 5, consistente en administrar una cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo a un paciente.

5 Además, la presente invención se relaciona con un inhibidor de la 17 β HSD de tipo 5, que incluye el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

10 Además, la presente invención se relaciona con un método para producir una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad asociada a la 17 β HSD de tipo 5, consistente en mezclar el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un soporte, solvente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Además, la presente invención se relaciona con un envase comercial, que incluye una composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y una descripción de que el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede ser usado o debe ser usado para tratar y/o prevenir una enfermedad asociada a la 17 β HSD de tipo 5.

15 Efecto de la invención

20 El compuesto de fórmula (I) inhibe la 17 β HSD de tipo 5 selectivamente. Por consiguiente, se puede utilizar el compuesto de fórmula (I) como agente para prevenir y/o tratar una enfermedad asociada a la 17 β HSD de tipo 5. Por ejemplo, se puede utilizar como agente para prevenir y/o tratar una enfermedad asociada a andrógenos, ya que la síntesis de andrógenos se suprime por la inhibición de la 17 β HSD de tipo 5.

Mejor modo de realización de la invención

25 Se describirá la presente invención con más detalle en lo que viene a continuación.

En las definiciones de la presente memoria descriptiva, "alquilo" y "alquileo" significan una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, a menos que se indique particularmente de algún otro modo.

30 El "alquilo inferior" significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (a lo que se hará aquí referencia en adelante como "C₁₋₆"), y como ejemplos del mismo se incluyen un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo y similares. En otra realización, se trata de alquilo C₁₋₄. En aún otra realización, se trata de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o terc-butilo.

35 El "alquileo inferior" significa alquileo C₁₋₆, y como ejemplos del mismo se incluyen un grupo metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno y 1,1,2,2-tetrametiletileno y similares. En otra realización, se trata de alquileo C₁₋₅. En aún otra realización, se trata de metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno o pentametileno.

40 El "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

El "halogenoalquilo inferior" es alquilo inferior sustituido con uno o más halógenos. En otra realización, se trata de alquilo inferior sustituido con 1 a 5 halógenos. En aún otra realización, se trata de trifluorometilo.

45 El "cicloalquilo" es un grupo de anillo hidrocarbonado saturado C₃₋₁₀ que puede tener puentes. Como ejemplos del mismo, se incluyen un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo y adamantilo y similares. En otra realización, se trata de cicloalquilo C₃₋₈. En aún otra realización, se trata de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

50 El "arilo" es un grupo de anillo hidrocarbonado aromático monocíclico a tricíclico C₆₋₁₄ que contiene un grupo de anillo condensado con cicloalqueno C₅₋₈ en el sitio del doble enlace del mismo. Como ejemplos del mismo, se incluyen un grupo fenilo, naftilo, tetrahidronaftalenilo, indenilo y fluorenilo y similares. En otra realización, se trata de fenilo o naftilo. En aún otra realización, se trata de fenilo.

55 El grupo "heterocíclico" significa un grupo de anillo seleccionado entre i) un heterociclo monocíclico de 3 a 8 miembros, y en otra realización monocíclico de 5 a 7 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, y ii) un heterociclo de bicíclico a tricíclico que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, que se forma por condensación de anillos del heterociclo monocíclico con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo consistente en un heterociclo monocíclico, un anillo de benceno, cicloalcano C₅₋₈ y cicloalqueno C₅₋₈.
60 El átomo del anillo, S o N, puede oxidarse para formar un óxido o un dióxido. Además, puede tener puentes o formar un anillo espiro.

Como ejemplos del grupo "heterocíclico", se incluyen un grupo aziridinilo, azetidilo, pirrolidinilo, piperidilo, azepanilo,

5 piperazinilo, homopiperazinilo, oxiraniilo, oxetaniilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, morfolinilo, homomorfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, indolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, bencimidazolilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, carbazolilo, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinuclidinilo y dibenzofuranilo y similares.

En otra realización, se trata de un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros.

10 En aún otra realización, se trata de pirrolidinilo, piperidilo, azepaniilo, piperazinilo, homopiperazinilo, oxiraniilo, oxetaniilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, morfolinilo, homomorfolinilo, tiomorfolinilo, indolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, bencimidazolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo o dibenzofuranilo.

15 El grupo "heterocíclico saturado" significa, entre el anterior grupo "heterocíclico", un grupo en el que los enlaces formadores del anillo son todos enlaces sencillos.

20 Como ejemplos del grupo "heterocíclico saturado", se incluyen un grupo pirrolidinilo, piperidilo, azepaniilo, piperazinilo, homopiperazinilo, oxiraniilo, oxetaniilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, morfolinilo, homomorfolinilo y tiomorfolinilo y similares.

"Que puede estar sustituido" en la presente descripción, significa no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes. Además, si existen múltiples sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

25 Los sustituyentes para el "cicloalquilo que puede estar sustituido", el "arilo que puede estar sustituido" o el "grupo heterocíclico que puede estar sustituido" en R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ incluyen, por ejemplo, alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, nitro, -X-CN, -X-OR⁰, -X-SR⁰, -X-S(O)-alquilo inferior, -X-S(O)₂-alquilo inferior, -X-NR¹⁰R¹¹, -X-NR⁰C(O)R¹⁰, -X-NR⁰C(O)OR¹⁰, -X-NR⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, -X-NR⁰S(O)₂R¹⁰, -X-O-halogenoalquilo inferior o -X-O-alquilo inferior-OR⁰. En otra realización, como ejemplos de los mismos se incluyen grupos seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, -CN y OR⁰. En aún otra realización, como ejemplos de los mismos se incluyen grupos seleccionados entre metilo, etilo, F, Cl, trifluorometilo y metoxi.

35 Aunque se describen el "cicloalquilo", el "fenilo", el "ciclohexilo" y similares como grupos monovalentes en la presente memoria descriptiva por razones de conveniencia, pueden ser grupos multivalentes de valencia divalente o superior según sus estructuras. La presente invención incluye estas estructuras. Realizaciones específicas de los grupos divalentes corresponden a los que tienen los sufijos de los anteriores grupos de anillo convertidos en diilo según la Nomenclatura de Química Orgánica. Por ejemplo, un grupo divalente correspondiente a un grupo fenilo, que es un grupo monovalente, es el fenileno.

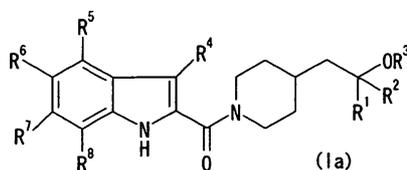
40 El "inhibidor selectivo de la 17βHSD de tipo 5" significa un inhibidor en el que la actividad inhibitoria frente a la 17βHSD de tipo 3 exhibe un valor 3 veces mayor o superior, preferiblemente 10 veces mayor o superior y más preferiblemente 100 veces mayor o superior, en relación a la actividad inhibitoria frente a la 17βHSD de tipo 5 humana (AKR1C3), en términos de valor de Cl₅₀.

45 Se describirá a continuación una realización del compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

(1) Un compuesto de fórmula (Ia).

[Quím. 7]

50



- 55
- (2) El compuesto donde R¹ es H.
 - (3) El compuesto donde R¹ es alquilo inferior.
 - (4) El compuesto donde R¹ es metilo.
 - (5) El compuesto donde R² es H.
 - (6) El compuesto donde R² es alquilo inferior.
 - (7) El compuesto donde R² es metilo.

- (8) El compuesto donde R^3 es H.
 (9) El compuesto donde R^3 es alquilo inferior.
 (10) El compuesto donde R^4 es H, alquilo inferior, halógeno o -O-alquilo inferior.
 (11) El compuesto donde R^4 es H.
 5 (12) El compuesto donde R^4 es alquilo inferior.
 (13) El compuesto donde R^4 es halógeno.
 (14) El compuesto donde R^4 es -O-alquilo inferior.
 (15) El compuesto donde R^5 es H, alquilo inferior, halógeno o -O-alquilo inferior.
 (16) El compuesto donde R^5 es H.
 10 (17) El compuesto donde R^5 es alquilo inferior.
 (18) El compuesto donde R^5 es halógeno.
 (19) El compuesto donde R^5 es -O-alquilo inferior.
 (20) El compuesto donde R^6 es H, alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, nitro, cicloalquilo, OH o -O-alquilo inferior.
 15 (21) El compuesto donde R^6 es alquilo inferior, halógeno o -O-alquilo inferior.
 (22) El compuesto donde R^6 es H.
 (23) El compuesto donde R^6 es alquilo inferior.
 (24) El compuesto donde R^6 es halógeno.
 (25) El compuesto donde R^6 es halogenoalquilo inferior.
 20 (26) El compuesto donde R^6 es nitro.
 (27) El compuesto donde R^6 es cicloalquilo.
 (28) El compuesto donde R^6 es OH.
 (29) El compuesto donde R^6 es -O-alquilo inferior.
 (30) El compuesto donde R^7 es H, alquilo inferior, halógeno o -O-alquilo inferior.
 25 (31) El compuesto donde R^7 es H.
 (32) El compuesto donde R^7 es alquilo inferior.
 (33) El compuesto donde R^7 es halógeno.
 (34) El compuesto donde R^7 es -O-alquilo inferior.
 (35) El compuesto donde R^8 es H, alquilo inferior, halógeno o -O-alquilo inferior.
 30 (36) El compuesto donde R^8 es H.
 (37) El compuesto donde R^8 es alquilo inferior.
 (38) El compuesto donde R^8 es halógeno.
 (39) El compuesto donde R^8 es -O-alquilo inferior.
 35 (40) El compuesto que es una combinación de cualesquiera dos o más de los grupos descritos en los puntos (1) a (39) anteriores.

Como ejemplos específicos del compuesto del punto (40) anterior, se incluyen los siguientes compuestos.

- (41) El compuesto descrito en (1), donde R^1 y R^3 son H.
 40 (42) El compuesto descrito en (41), donde R^4 , R^5 , R^7 y R^8 , que son iguales o diferentes entre sí, son H, alquilo inferior, halógeno o -O-alquilo inferior y R^6 es H, alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, nitro, cicloalquilo, OH o -O-alquilo inferior.
 (43) El compuesto descrito en (1), donde R^1 y R^2 son alquilo inferior y R^3 es H.
 45 (44) El compuesto descrito en (43), donde R^4 , R^5 , R^7 y R^8 , que son iguales o diferentes entre sí, son H, alquilo inferior, halógeno o -O-alquilo inferior.
 (45) El compuesto descrito en (43) o (44), donde R^6 es H, alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, nitro, cicloalquilo, OH o -O-alquilo inferior.
 (46) El compuesto descrito en (43) a (45), donde R^6 es alquilo inferior, halógeno o -O-alquilo inferior.
 50 Se describirá a continuación otra realización del compuesto de fórmula (I) de la presente invención.
 (47) El compuesto descrito en (1), donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , que son iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo inferior, R^5 es H, alquilo inferior, halógeno o -O-alquilo inferior, R^6 es H, alquilo inferior, halógeno, OH, -O-alquilo inferior, -O-alquilenilo inferior-fenilo, -O-halogenoalquilo inferior, nitro, amino, -amino-C(O)-alquilo inferior o pirrolilo, R^7 es H, halógeno, OH o -O-alquilo inferior, o R^6 y R^7 se combinan para formar -O-alquilenilo inferior-O-, y R^8 es H o halógeno.
 55 (48) El compuesto descrito en (47), donde R^1 es alquilo inferior.
 (49) El compuesto descrito en (48), donde R^1 es metilo.
 (50) El compuesto descrito en (47), donde R^2 es alquilo inferior.
 60 (51) El compuesto descrito en (50), donde R^2 es metilo.
 (52) El compuesto descrito en (47), donde R^3 es H.
 (53) El compuesto descrito en (47), donde R^4 es H.
 (54) El compuesto descrito en (47), donde R^5 es H, Cl o metilo.

(55) El compuesto descrito en (47), donde R⁶ es H, Cl, metilo, metoxi o nitro.

(56) El compuesto descrito en (47), donde R⁷ es H.

(57) El compuesto descrito en (47), donde R⁸ es H o Cl.

(58) El compuesto que es una combinación de cualesquiera dos o más de los grupos descritos en los puntos

5 (48) a (57) anteriores.

Como compuestos específicos abarcados por la presente invención, se incluyen los siguientes compuestos.

10 2-{1-[(5-metil-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}etanol,
1-[1-(1H-indol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]propan-2-ol,
1-[1-(1H-indol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2-metilpropan-2-ol,
2-metil-1-{1-[(4-metil-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}propan-2-ol,
2-metil-1-{1-[(5-metil-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}propan-2-ol,
15 1-{1-[(3,5-dimetil-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
1-{1-[(5-terc-butil-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
1-{1-[(4-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
1-{1-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
1-{1-[(4-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
20 1-{1-[(5-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
1-{1-[(5-bromo-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
1-{1-[(7-cloro-5-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
2-{[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-5-ol,
1-{1-[(4-metoxi-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
25 1-{1-[(5-metoxi-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
1-{1-[(6-metoxi-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
2-metil-1-(1-{[5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il]carbonil}piperidin-4-il)propan-2-ol y
2-metil-1-{1-[(5-nitro-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}propan-2-ol.

30 El compuesto de fórmula (I) puede en algunos casos existir en forma de tautómeros o de isómeros geométricos, dependiendo del tipo de substituyentes. En la presente descripción, se puede describir el compuesto de fórmula (I) sólo en una forma de isómeros, pero la presente invención incluye otros isómeros, así como formas aisladas o mezclas de los mismos. Además, el compuesto de fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o asimetrías axiales en algunos casos, y por consiguiente puede existir en forma de isómeros ópticos. La presente invención también incluye aislados o mezclas de isómeros ópticos del compuesto de fórmula (I).

35 Además, la presente invención incluye un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o similar por solvolisis o en condiciones fisiológicas. Como ejemplos del grupo que forma un profármaco, se incluyen los grupos descritos, por ejemplo, en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985), o en "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, "Drug Design", pp. 163-198.

40 Además, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), y se puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base, dependiendo del tipo de substituyentes. Específicamente, como ejemplos de la misma se incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico y el ácido fosfórico, o con ácidos orgánicos, tales como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido tartárico, el ácido dibenzoiltartárico, el ácido ditoluoltartárico, el ácido cítrico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido aspártico y el ácido glutámico; sales con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio, o con bases orgánicas, tales como la metilamina, la etilamina, la etanolamina, la lisina y la ornitina; sales con diversos aminoácidos y derivados de aminoácidos, tales como la acetilleucina; sales de amonio; y similares.

55 Además, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos y sustancias cristalinas polimórficas del compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo. La presente invención incluye además también compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o no radiactivos.

(Procedimientos de producción)

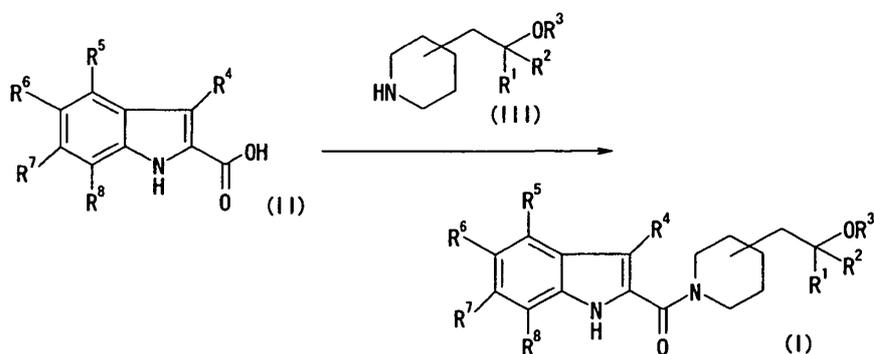
60 El compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo pueden ser producidos utilizando características basadas en los tipos de su esqueleto básico o sus substituyentes y aplicando diversos métodos sintéticos conocidos. En este punto, es efectivo en algunos casos, en términos de técnicas de producción, substituir el grupo funcional con un grupo

protector apropiado (un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional) en la etapa de paso de un material de partida a un intermediario, dependiendo del tipo del grupo funcional durante la producción. Como ejemplos de dichos grupos funcionales, se incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y similares, y como ejemplos de dichos grupos protectores se incluyen los grupos protectores descritos, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis (tercera edición, 1999)", editado por Greene y Wuts, o similar, que pueden ser apropiadamente seleccionados y utilizados dependiendo de las condiciones de reacción. En estos métodos, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo el grupo protector y llevando a cabo la reacción, y eliminando luego el grupo protector, si se desea.

Además, se puede producir el profármaco del compuesto de fórmula (I) del mismo modo que en el caso de los grupos protectores, llevando a cabo la reacción después de introducir un grupo específico en la etapa de paso de los materiales de partida a intermediarios o utilizando el compuesto de fórmula (I) obtenido. Se puede llevar a cabo la reacción aplicando métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como la esterificación, amidación y deshidratación habituales y similares.

A partir de aquí, se describirán los procedimientos de producción representativos para el compuesto de fórmula (I). Cada uno de los procedimientos de producción puede ser también llevado a cabo en relación a las Referencias adjuntas a la presente descripción. Además, los procedimientos de producción de la presente invención no se limitan a los ejemplos mostrados a continuación.

[Quím. 8]



Se puede producir el compuesto de fórmula (I) por reacción de un compuesto (II) con un compuesto (III).

Se puede llevar a cabo la reacción utilizando el compuesto (II) y el compuesto (III) en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, en presencia de un agente condensante, desde enfriando hasta calentando, preferiblemente a una temperatura de -20°C a 60°C , normalmente agitando durante 0,1 hora a 5 días, en un solvente inerte a la reacción.

El solvente no está aquí particularmente limitado, pero como ejemplos del mismo se incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano; N,N-dimetilformamida; sulfóxido de dimetilo; acetato de etilo; acetonitrilo; agua; o una mezcla de éstos.

Como ejemplos del agente condensante, se incluyen 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o un clorhidrato de la misma, dicitlohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, difenilfosforilazida, oxiclورو de fósforo y similares, pero no se limitan a éstos. Puede resultar ventajoso en algunos casos para la reacción utilizar, por ejemplo, un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol o similar). Puede resultar ventajoso en algunos casos para el progreso uniforme de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, o de una base inorgánica, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidróxido de potasio.

Además, también se puede utilizar un método en el que el compuesto de ácido carboxílico (II) se convierte en un derivado reactivo del mismo y reacciona entonces con el compuesto (III). Como ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico, se incluyen un haluro de ácido obtenido por reacción con un agente halogenante, tal como oxiclورو de fósforo o cloruro de tionilo, un anhídrido de ácido mixto obtenido por reacción con cloroformiato de isobutilo o similar, y un éster activo obtenido por condensación con 1-hidroxibenzotriazol o similar. La reacción entre estos derivados reactivos y el compuesto (III) puede ser llevada a cabo desde enfriando hasta calentando, preferiblemente a una temperatura de -20°C a 60°C , en un solvente inerte para la reacción, tal como hidrocarburos

halogenados, hidrocarburos aromáticos o éteres.

Además, diversos sustituyentes sobre los grupos R¹ a R⁶ en el compuesto de fórmula (I) pueden convertirse fácilmente en otros grupos funcionales utilizando el compuesto de fórmula (I) como material de partida y aplicando reacciones descritas en los Ejemplos siguientes, reacciones evidentes para los expertos en la técnica o métodos modificados de las mismas. Por ejemplo, se pueden llevar a cabo dichas reacciones por cualquier combinación de procedimientos que pueden ser convencionalmente empleados por los expertos en la técnica, por ejemplo O-alkilación, N-alkilación, reducción, hidrólisis, amidación y similares. Se describirán a continuación ejemplos de los mismos.

Se puede producir el compuesto de fórmula (I) que tiene un grupo amino por reducción de un grupo nitro, por ejemplo según el método descrito en "The fourth edition of Courses in Experimental Chemistry (Vol. 26)", editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen, 1992.

Se puede producir el compuesto de fórmula (I) que tiene un grupo amida por acilación de un grupo amino, por ejemplo según los métodos descritos en "The fourth edition of Courses in Experimental Chemistry (Vol. 22)", editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen, 1992, y en "The fifth edition of Courses in Experimental Chemistry (Vol. 16)", editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen, 2005, o en "Compendium of Organic Synthetic Methods", Vols. 1 a 3.

Se puede producir el compuesto de fórmula (I) que tiene un grupo o-dihidroxifenilo por escisión de un anillo de 1,3-dioxolano, por ejemplo según el método descrito en "Journal of Medicinal Chemistry", 2001, 44, 1794-1801.

Se puede producir el compuesto de fórmula (I) que tiene un grupo fenilo sustituido con un grupo pirrolilo mediante una reacción para formar un anillo de pirrol, por ejemplo según el método descrito en "Tetrahedron Letters" 1993, 34, 1929-1930.

(Producción del compuesto de partida)

Se puede producir el compuesto de partida (II) por la reacción de síntesis de indol de Fischer, por ejemplo según el método descrito en "The Fischer Indole Synthesis", editado por Robinson, 1982. Se puede producir el compuesto de partida (III) que tiene un alcohol terciario mediante la reacción de un derivado de ácido carboxílico (tal como un éster) con un reactivo de Grignard, por ejemplo según el método descrito en "Synthesis" 1983, 12, 1030-1031.

(Prueba farmacológica)

Se confirmó la excelente actividad inhibitoria selectiva frente a la 17 β HSD de tipo 5 humana de los compuestos de la presente invención por los métodos de ensayo descritos en las secciones 1 a 3 a continuación. Se puede realizar la prueba según los detalles del procedimiento de ensayo descrito en Maniatis, T. et al., Molecular Cloning - A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, NY (1982), y similares. Además, se pueden obtener los genes codificantes de la 17 β HSD humana de tipo 5 y de tipo 3 descritos en las secciones 1 y 2 siguientes y la 17 β HSD humana de tipo 5 y de tipo 3 por el método descrito en Molecular Endocrinology, 1997, 11(13), 1971-1984.

1. Aislamiento del gen codificante de la 17 β HSD humana de tipo 5 y purificación enzimática

Se obtuvo un ADNc de longitud completa codificante de la 17 β HSD humana de tipo 5 utilizada en la prueba farmacológica de la presente invención por el método de PCR utilizando un ADNc derivado de una línea celular derivada de cáncer de pulmón humano, las células A549, como plantilla. Se analizó la secuencia nucleotídica del ADNc obtenido por el método del finalizador dideoxi y se seleccionó el clon que se correspondía con la secuencia conocida de la 17 β HSD humana de tipo 5 (Nº de Acceso del GenBank NM_003739). Se transformó *Escherichia coli* BL21 con un plásmido que contenía el ADNc y se cultivó a gran escala. Se purificaron las proteínas utilizando una columna GSTrapFF (fabricada por Amersham) y PreScissionProtease (fabricada por Amersham). Se llevó a cabo el método de purificación según las instrucciones adjuntas a la columna GSTrapFF.

2. Aislamiento del gen codificante de la 17 β HSD humana de tipo 3 y purificación enzimática

Se obtuvo un ADNc de longitud completa codificante de la 17 β HSD humana de tipo 3 utilizada en la prueba farmacológica de la presente invención por el método de PCR utilizando un ADNc derivado de testículo humano como plantilla. Se analizó la secuencia nucleotídica del ADNc obtenido por el método del finalizador dideoxi y se seleccionó el clon que se correspondía con la secuencia conocida de la 17 β HSD humana de tipo 3 (Nº de Acceso del GenBank BC034281). A continuación, se transformó la línea celular derivada de riñón fetal humano, las células 293, con un plásmido que contenía el ADNc y se recogieron las células 24 horas después. Se rompieron entonces las células recogidas en una solución tampón de fosfatos que contenía un 5% de glicerol (500 μ l por placa de 100

mm de una solución tampón de fosfatos (pH 7,4, 200 mM) que contenía un 5% de glicerol y se centrifugó (16.000 rpm, 5 min., 4°C), y se usó el sobrenadante como fuente enzimática.

3. Medición de las actividades enzimáticas de la 17βHSD humana de tipo 5 y de tipo 3

Se midió la actividad enzimática según Trevor M. Penning et al., Biochem. J., 351, 67-77 (2000). Específicamente, utilizando un tampón fosfato de potasio 100 mM (pH 6,0), se mezclaron (1) la enzima purificada en la sección 1 anterior a una concentración final de 10 μg/ml, (2) androstenodiona a una concentración final de 300 nM, (3) NADPH a una concentración final de 200 μM y (4) una sustancia de ensayo para que reaccionaran a temperatura ambiente durante 2 horas, y se midió luego la cantidad de testosterona producida usando los Reactivos de Testosterona DELFIA (marca registrada) R050-201 (fabricados por Perkin Elmer). Se realizó la medición según las instrucciones adjuntas. Se obtuvo la cantidad de reducción en la producción de testosterona en presencia del compuesto como un valor relativo con respecto a la cantidad de testosterona en ausencia de la enzima establecida como el 0% y la cantidad de testosterona producida en ausencia del compuesto establecida como el 100%. Se calcularon entonces los valores de la CI₅₀ por el método de regresión logística.

Además, como modelo *in vitro* próximo a un organismo vivo, se puede medir la anterior actividad enzimática utilizando una célula que exprese 17βHSD humana de tipo 5 o similar.

Además, se construyeron células LNCaP que expresaban 17βHSD humana de tipo 5 a partir de una línea celular derivada de cáncer de próstata humano, las células LNCaP, y se evaluó la actividad inhibitoria del crecimiento celular del compuesto de la presente invención.

4. Construcción de células LNCaP que expresan 17βHSD humana de tipo 5

Se transformaron células LNCaP de la línea celular derivada de cáncer de próstata humano con un plásmido que contenía el clon seleccionado en la sección 1 anterior y se obtuvo entonces una línea celular que mostraba expresión estable.

5. Medición de la capacidad de crecimiento celular utilizando células LNCaP que expresan 17βHSD humana de tipo 5

Se sembraron 9.000 células/pocillo de las células transformadas obtenidas en la sección 4 anterior en una placa de 96 pocillos y se cultivaron durante la noche. Se añadió entonces androstenodiona, junto con un compuesto de ensayo, a una concentración final de 10 nM, seguido de cultivo durante 7 días. Después del cultivo, se contó el número de células usando un Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo (marca registrada) (Promega). El Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo (marca registrada) es un reactivo que mide el número de células por monitorización del nivel de ATP intracelular a partir de la intensidad de luminiscencia mediante la luciferasa. Se realizó la manipulación experimental según las instrucciones adjuntas. Se calculó la actividad inhibitoria del crecimiento celular en presencia de un compuesto de ensayo como un valor relativo con respecto al número de células en ausencia de androstenodiona establecido como una proliferación del 0% y al número de células en presencia de androstenodiona y en ausencia del compuesto de ensayo establecido como una proliferación del 100%. Se calcularon entonces los valores de la CI₅₀ por el método de regresión logística.

La Tabla 1 muestra los valores de la CI₅₀ de la actividad inhibitoria frente a la 17βHSD humana de tipo 5 y de tipo 3 de los compuestos de los Ejemplos incluidos en los compuestos de la presente invención, y los valores de la CI₅₀ de la actividad inhibitoria del crecimiento celular usando células LNCaP que expresan 17βHSD humana de tipo 5. La abreviatura "Ej" representa el número de Ejemplo.

[Tabla 1]

Ej	CI ₅₀ (nM) Tipo 5	CI ₅₀ (nM) Tipo 3	CI ₅₀ (nM) LNCaP-17β5
1	4,5	>10.000	8,9
9	130	>10.000	10
15	15	>10.000	18
17	390	>10.000	20
20	15	>10.000	29
22	21	>10.000	60
24	150	>10.000	24
25	230	>10.000	12
30	26	>10.000	31

Tal como muestran los resultados de ensayo anteriores, los compuestos de fórmula (I) apenas tienen una actividad inhibitoria frente a la 17 β HSD humana de tipo 3 y tienen una actividad inhibitoria selectiva para la 17 β HSD humana de tipo 5.

5 Por consiguiente, se puede utilizar el compuesto de fórmula (I) como agente para prevenir y/o tratar una enfermedad asociada a la 17 β HSD de tipo 5. Por ejemplo, se puede utilizar como agente para prevenir y/o tratar una enfermedad asociada a andrógenos, ya que la síntesis de andrógenos resulta suprimida por la inhibición de la 17 β HSD de tipo 5.

10 Como ejemplos de enfermedades asociadas a andrógenos, se incluyen el cáncer de próstata, la hiperplasia prostática benigna, el acné, la seborrea, el hirsutismo, la calvicie, la alopecia, la pubertad precoz, la hipertrofia adrenal, el síndrome del ovario poliquístico, el cáncer de mama, la endometriosis, el leiomioma o similares. Como ejemplos de las mismas, también se incluyen enfermedades asociadas al estrés oxidativo, tales como el cáncer de pulmón.

15 Además, como se considera que la 17 β HSD de tipo 5 es responsable de la síntesis intracrina de andrógenos en la próstata, se espera que los inhibidores selectivos de la 17 β HSD de tipo 5 supriman la síntesis intracrina de andrógenos en la próstata de manera selectiva. Por lo tanto, se puede usar el compuesto de fórmula (I) como agente para prevenir y/o tratar una enfermedad asociada a andrógenos particularmente en la próstata, a saber, el cáncer de próstata y la hiperplasia prostática benigna.

20 Además, como muestran los resultados de ensayo anteriores, dado que los compuestos de fórmula (I) tienen una actividad inhibitoria muy débil frente a la 17 β HSD humana de tipo 3, se espera que supriman la síntesis intracrina de testosterona selectivamente en la próstata por sus efectos inhibitorios selectivos frente a la 17 β HSD de tipo 5 sin afectar a la biosíntesis de testosterona derivada de la 17 β HSD humana de tipo 3 en los testículos. En otras palabras, como los compuestos de fórmula (I) no influyen en la concentración de testosterona en sangre, se pueden usar como agentes para tratar y/o prevenir la hiperplasia prostática benigna y el cáncer de próstata sin efectos adversos, tales como disfunción sexual, debidos a la disminución de la concentración de testosterona en sangre y similares.

25 Además, como muestran los resultados de ensayo anteriores, dado que los compuestos de fórmula (I) exhiben una actividad inhibitoria del crecimiento celular en células LNCaP que expresan la 17 β HSD humana de tipo 5, éstos suprimen la síntesis intracrina de testosterona selectivamente en el cáncer de próstata por sus efectos inhibitorios selectivos frente a la 17 β HSD de tipo 5, por lo que pueden ser utilizados para tratar y/o prevenir el cáncer de próstata sin efectos adversos.

30 Además, es también útil un envase comercial que contiene la composición farmacéutica antes mencionada y una descripción que incluye los efectos antes mencionados.

35 Se puede preparar una preparación que contenga uno o dos o más tipos del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo como principio activo según un método generalmente utilizado, usando un soporte, excipiente o similar farmacéutico habitualmente empleado en la técnica.

40 Se puede realizar la administración en cualquier forma de administración oral mediante tabletas, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, preparaciones líquidas o similares, o de administración parenteral mediante inyecciones, tales como inyección intraarticular, inyección intravenosa, inyección intramuscular o similar, así como en supositorios, colirios, ungüentos oculares, preparaciones líquidas percutáneas, ungüentos, parches percutáneos, preparaciones líquidas transmucosales, parches transmucosales, inhalaciones y similares.

45 Como composiciones sólidas para administración oral según la presente invención, se emplean tabletas, polvos, gránulos o similares. En dicha composición sólida, se mezclan uno o dos o más tipos de principios activos con al menos un excipiente inerte, tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona y/o aluminometasilicato de magnesio. Según un método convencional, la composición puede contener aditivos inertes, tales como un lubricante, como el estearato de magnesio, un desintegrante, como el carboximetilalmidón sódico, un agente estabilizante y un agente solubilizante. Según lo requiera la ocasión, las tabletas o las píldoras pueden ir revestidas con un recubrimiento de azúcar o con una película de materiales gástricos o entéricos.

50 Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires o similares farmacéuticamente aceptables y contienen un diluyente inerte generalmente utilizado, tal como agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida puede contener un adyuvante, tal como un agente solubilizante, un agente humectante y un agente suspensor, un edulcorante, un sabor, un aroma y un antiséptico.

60 Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no

5 acuosas estériles. El solvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. Como ejemplos de solvente no acuoso, se incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como el aceite de oliva, alcoholes, tales como el etanol, Polisorbato 80 (Farmacopea japonesa) y similares. Dicha composición puede contener además un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante o un agente solubilizante. Éstos son esterilizados, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezcla de un agente esterilizante o irradiación. Además, éstos pueden ser también utilizados preparando una composición sólida estéril y disolviéndola o suspendiéndola en agua estéril o un solvente estéril para inyección antes de su uso.

10 Como preparaciones externas, se incluyen ungüentos, escayolas, cremas, geles, cataplasmas, sprays, lociones, colirios, ungüentos oculares y similares. Se incluyen bases de ungüentos, bases de lociones, líquidos acuosos o no acuosos, suspensiones, emulsiones y similares de uso general. Como ejemplos de las bases de ungüentos o de lociones, se incluyen polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abeja decolorada, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, monoestearato de glicerilo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, lauromacrogol, sesquioleato de sorbitán y similares.

15 Como preparaciones transmucosales, tales como inhalaciones y preparaciones transnasales, se usa una forma sólida, líquida o semisólida, y se puede preparar según un método convencionalmente conocido. Por ejemplo, se puede añadir apropiadamente un excipiente conocido, y también un agente ajustador del pH, un antiséptico, un surfactante, un lubricante, un agente estabilizante, un agente espesante o similar. Para su administración, se puede usar un dispositivo apropiado de inhalación o insuflación. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto solo o como un polvo de mezcla formulada, o como una solución o suspensión en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable, utilizando un dispositivo o pulverizador convencionalmente conocido, tal como un dispositivo de inhalación para administración calculada. Los dispositivos de inhalación de polvo seco o similares pueden ser para uso en una sola o en múltiples administraciones, y se puede usar un polvo seco o una cápsula que contenga un polvo. Alternativamente, puede estar en una forma tal como un spray aerosol presurizado o similar que utiliza un propulsor apropiado, por ejemplo un gas adecuado, tal como un clorofluoroalcano, un hidrofluoroalcano o dióxido de carbono y similares.

20 En la administración oral, la dosis diaria es generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg y más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, de peso corporal, administrados en una porción o en 2 a 4 porciones divididas. En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria es adecuadamente de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal una vez al día o dos o más veces al día. Además, se administra un agente transmucosal a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal una vez al día o dos o más veces al día. Se decide apropiadamente la dosis en respuesta al caso individual considerando los síntomas, la edad y el sexo y similares.

25 Se pueden usar los compuestos de fórmula (I) en combinación con diversos agentes para el tratamiento o la prevención de las enfermedades para las que se considera que son efectivos los compuestos de fórmula (I) antes mencionados. Se puede administrar la preparación combinada simultáneamente o por separado y de forma continua o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se han de coadministrar pueden ser una mezcla o pueden ser preparadas individualmente.

45 (Ejemplos)

Se describirán a continuación los procedimientos de producción para los compuestos de fórmula (I) como principio activo de la presente invención a modo de Ejemplos. Además, se describirán los procedimientos de producción para nuevos compuestos entre los compuestos utilizados como materiales de partida de los compuestos de fórmula (I) a modo de Ejemplos de producción. Los procedimientos de producción para los compuestos de fórmula (I) no se limitan a los procedimientos de producción de los Ejemplos específicos que se muestran a continuación y pueden ser producidos por una combinación de estos procedimientos de producción o por procedimientos de producción conocidos.

50 Se describen los siguientes Ejemplos para explicar la presente invención con más detalle, y la presente invención no se limita a los siguientes Ejemplos. Aunque se explica por completo la presente invención mediante los Ejemplos, habría que entender que los expertos en la técnica apreciarán que se pueden hacer diversas alteraciones y modificaciones de forma natural. Por consiguiente, estas alteraciones y modificaciones quedan incluidas en la presente invención a menos que se desvíen del alcance de la presente invención.

60 Se utilizan las siguientes abreviaturas en los Ejemplos de producción, los Ejemplos y las Tablas siguientes.

Ej: número de Ejemplo, EjR: número de Ejemplo de producción, N°: número de compuesto, pf: punto de fusión, Datos: datos fisicoquímicos (FAB+: FAB-MS (M+H)⁺, FAB-: FAB-MS (M-H)⁻, ESI+: ESI-MS (M+H)⁺, ESI-: ESI-MS (M-

H⁺, API⁺: API-ES-MS (M+H)⁺, EI: EI-MS (M)⁺, CI: CI-MS (M+H)⁺, RMN-DMSO d₆: δ (ppm) de pico(s) en ¹H RMN en DMSO-d₆, Estr: fórmula estructural, Sin (EjR): números de Ejemplos de producción en donde los compuestos correspondientes fueron producidos utilizando el mismo método, Sin (Ej): números de Ejemplos en donde los compuestos correspondientes fueron producidos utilizando el mismo método, DME: dimetoxietano, DMF: N,N-dimetilformamida, DMSO: sulfóxido de dimetilo, THF: tetrahidrofurano, HCl/EtOAc 4 M: solución de 4 mol/l de ácido clorhídrico-acetato de etilo, MeCN: acetonitrilo, MeOH: metanol, tBuOH: alcohol terc-butílico, TR: tiempo de retención (minutos) en HPLC.

Ejemplo de producción 1

Se añadieron 3 g de bicarbonato de sodio a una solución de 5 g de piperidin-4-ilacetato de etilo en 50 ml de dioxano y 50 ml de agua a 0°C y se añadieron 4,6 ml de cloroformiato de bencilo gota a gota, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentró el líquido de reacción a la mitad de su volumen a presión reducida, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró después a presión reducida, para obtener 8,9 g de 4-(2-etoxi-2-oxoetil)piperidino-1-carboxilato de bencilo como una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de producción 2

A una solución de 8,9 g de 4-(2-etoxi-2-oxoetil)piperidino-1-carboxilato de bencilo en 100 ml de THF, se le añadieron a 0°C 46 ml de bromuro de metilmagnesio 1,4 M en tolueno-THF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa 1 M de cloruro de amonio al líquido de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron después a presión reducida, para obtener 8,5 g de 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidino-1-carboxilato de bencilo como una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de producción 3

A una solución de 8,5 g de 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidino-1-carboxilato de bencilo en 120 ml de metanol, se le añadieron 500 mg de paladio 10%-carbono, seguido de agitación bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 día. Se eliminó el material insoluble por filtración a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida, para obtener 5,6 g de 2-metil-1-(piperidin-4-il)-2-propanol como un sólido blanco.

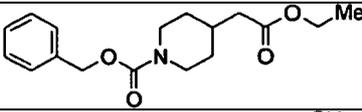
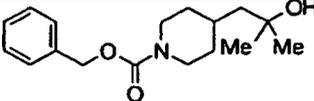
Ejemplo de producción 4

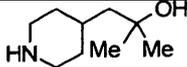
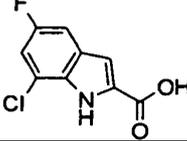
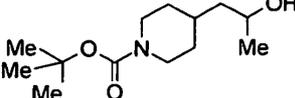
A una solución de 250 mg de 7-cloro-5-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de etilo en 2 ml de metanol, se le añadieron 5 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se ajustó el líquido de reacción a condiciones ácidas añadiendo una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró después a presión reducida, para obtener 210 mg de ácido 7-cloro-5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico como un sólido blanco.

Ejemplo de producción 5

A una solución de 250 mg de 4-(2-oxoetil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo en 5 ml de THF, se le añadieron 1,2 ml de bromuro de metilmagnesio 1,4 M en tolueno-THF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró después a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 1:0-10:1], para obtener 236 mg de 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo como una sustancia oleosa incolora.

[Tabla 2]

EjR	Sin (EjR)	Estr	Datos
1	1		FAB ⁺ : 306
2	2		CI ⁺ : 292

3	3		EI: 157
4	4		FAB-: 212
5	5		FAB+: 244

Ejemplo 1

5 A una solución de 370 mg de ácido 5-cloroindol-2-carboxílico y 300 mg de 2-metil-1-(piperidin-4-il)-2-propanol en 8 ml de DMF, se le añadieron 360 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida y 250 mg de 1-hidroxibenzotriazol, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 0,5 M al líquido de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa 0,5 M de hidróxido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró después a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 1:0-10:1] y se cristalizó luego con éter diisopropílico, para obtener 268 mg de 1-{1-[(5-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol como un cristal blanco.

Ejemplo 24

15 A una solución de 1.800 mg de ácido 5-metilindol-2-carboxílico y 1.500 mg de 2-metil-1-(piperidin-4-il)-2-propanol en 25 ml de DMF, se le añadieron 2.100 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida y 1.500 mg de 1-hidroxibenzotriazol, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 0,5 M al líquido de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa 0,5 M de hidróxido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró después a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 1:0-10:1] y se cristalizó luego con una mezcla de acetato de etilo/éter diisopropílico, para obtener 2.140 mg de 2-metil-1-{1-[(5-metil-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}propan-2-ol como un cristal blanco.

Ejemplo 25

25 A una solución de 478 mg de ácido 5-metoxiindol-2-carboxílico y 432 mg de 2-metil-1-(piperidin-4-il)-2-propanol en 8 ml de DMF, se le añadieron 575 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida y 169 mg de 1-hidroxibenzotriazol, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 0,2 M al líquido de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa 0,2 M de hidróxido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró después a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 1:0-24:1] y se cristalizó luego con una mezcla de acetato de etilo/éter diisopropílico, para obtener 683 mg de 1-{1-[(5-metoxi-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol como un cristal blanco.

Ejemplo 26

40 A una solución de 150 mg de ácido 5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-carboxílico en 3 ml de diclorometano, se le añadieron 1,5 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron después a presión reducida. A una solución del sólido blanco resultante en 3 ml de DMF, se le añadieron 140 mg de 2-metil-1-(piperidin-4-il)-2-propanol, 150 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida y 105 mg de 1-hidroxibenzotriazol, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 0,5 M al líquido de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa 0,5 M de hidróxido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró después a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 1:0-10:1] y se solidificó luego utilizando acetato de etilo-hexano, para obtener 42 mg de 2-{[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-5,6-diol como un sólido blanco.

Ejemplo 27

A una solución de 838 mg de 2-metil-1-{1-[(5-nitro-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}propan-2-ol en 15 ml de metanol, se le añadieron 80 mg de paladio 10%-carbono, seguido de agitación bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 día. Se eliminó el material insoluble por filtración a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 1:0-10:1] y se solidificó luego con hexano-acetato de etilo, para obtener 576 mg de 1-{1-[(5-amino-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol como un sólido marrón claro.

Ejemplo 28

A una solución de 105 mg de 1-{1-[(5-amino-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol en 2 ml de dioxano y 2 ml de THF, se le añadieron 32 µl de anhídrido acético, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró después a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 1:0-10:1] y se solidificó luego utilizando acetato de etilo-hexano, para obtener 110 mg de N-(2-{[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-5-il)acetamida como un sólido blanco.

Ejemplo 29

A una solución de 127 mg de 1-{1-[(5-amino-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol en 3 ml de metanol, se le añadieron 90 µl de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano y 1 ml de ácido acético, seguido de agitación a 60°C durante 1 día. Se añadió ácido clorhídrico 1 M al líquido de reacción, el cual fue entonces extraído con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró después a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 1:0-10:1] y se solidificó luego con acetato de etilo-hexano, para obtener 30 mg de 2-metil-1-(1-[[5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-2-il]carbonil]piperidin-4-il)propan-2-ol como un sólido blanco.

Ejemplo 30

A una solución de 233 mg de 4-(2-hidroxi-2-propil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo en 4 ml de acetato de etilo, se le añadieron 3 ml de HCl/EtOAc 4 M, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, para obtener clorhidrato de 4-(2-hidroxi-2-propil)piperidina. A una solución del clorhidrato de 4-(2-hidroxi-2-propil)piperidina y 155 mg de ácido indol-2-carboxílico en 5 ml de DMF, se le añadieron 0,15 ml de trietilamina, 190 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida y 130 mg de 1-hidroxibenzotriazol, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 0,5 M al líquido de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa 0,5 M de hidróxido de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró después a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice [cloroformo:metanol = 1:0-10:1] y se solidificó luego utilizando éter diisopropílico, para obtener 49 mg de 1-[1-(1H-indol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]propan-2-ol como un sólido blanco.

Ejemplo 31

A una solución de 500 mg de ácido indol-2-carboxílico y 530 mg de piperidin-3-ilacetato de etilo en 8 ml de DMF, se le añadieron 610 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida y 430 mg de 1-hidroxibenzotriazol, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 0,5 M al líquido de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa 0,5 M de hidróxido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró después a presión reducida, para obtener 519 mg de [1-(1H-indol-2-ilcarbonil)piperidin-3-il]acetato de etilo. A una solución de 392 mg del [1-(1H-indol-2-ilcarbonil)piperidin-3-il]acetato de etilo resultante en 7 ml de THF, se le añadieron 30 mg de borohidruro de litio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró después a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice [hexano:acetato de etilo = 1:0-2:1] y se cristalizó luego con éter diisopropílico, para obtener 92 mg de 2-[1-(1H-indol-2-ilcarbonil)piperidin-3-il]etanol como un sólido blanco.

Ejemplo 32

A una solución de 4,1 mg de 4-piperidinetanol, 5,3 mg de ácido 5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico y 4,0 mg de 1-hidroxibenzotriazol en 0,6 ml de DMF, se le añadieron 100 mg de PS-Carbodiimide (Argonaut Technologies) a

temperatura ambiente, seguido de agitación durante la noche. Se añadieron al líquido de reacción 50 mg de MP-Carbonate (Argonaut Technologies) y 50 mg de PS-Isocyanate (Argonaut Technologies) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas, y se filtró el material insoluble. Se concentró el filtrado a presión reducida, para obtener 8,8 mg de 2-{1-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}etanol.

A continuación, se muestran las condiciones de la HPLC realizada para la determinación del TR.

Columna: Wakosil-II 5C18AR (marca registrada) (tamaño de partícula: 5 µm, diámetro interior: 2,0 mm y longitud: 30 mm).

[Tabla 3]

Tiempo (min.)	Sol. A (%)	Sol. B (%)
0-4	90→0	10→100
4-4,5	0	100

Fase móvil: sol. A, solución acuosa 5 mM de ácido trifluoroacético, y sol. B, metanol.

Velocidad de flujo: 1,2 ml/min.

Longitud de onda de detección: 254 nm.

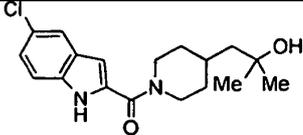
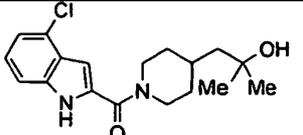
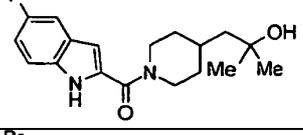
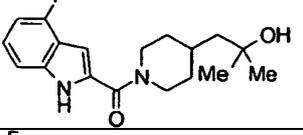
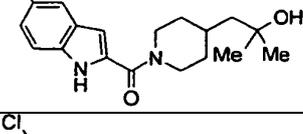
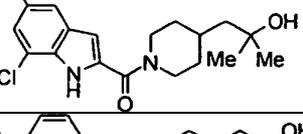
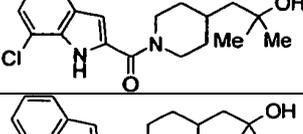
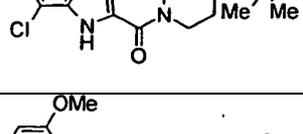
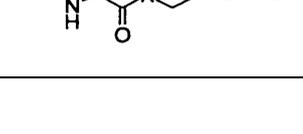
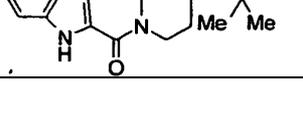
Temperatura de la columna: 35,0°C.

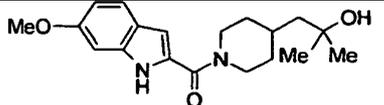
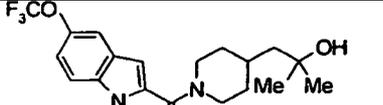
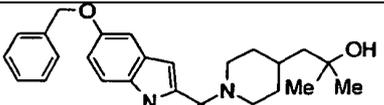
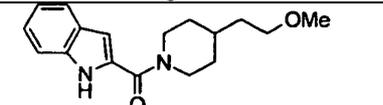
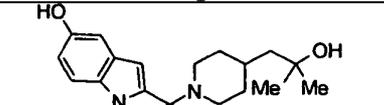
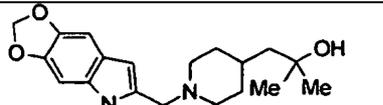
Volumen de inyección: 5 µl.

Se produjeron los compuestos de los Ejemplos hasta el Ejemplo 48 mostrados en las siguientes Tablas del mismo modo que como en los Ejemplos antes mencionados. Los procedimientos de producción y las estructuras de los compuestos de los respectivos Ejemplos son mostrados en las Tablas 4, 5, 8 y 9, y en las Tablas 6, 7 y 10 se muestran los datos fisicoquímicos.

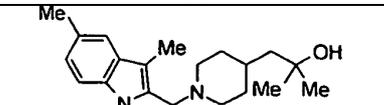
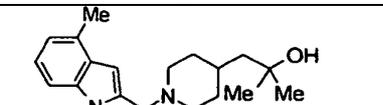
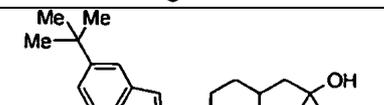
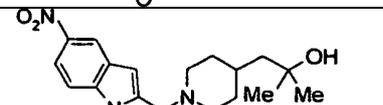
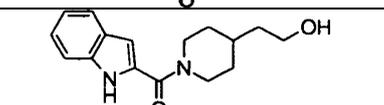
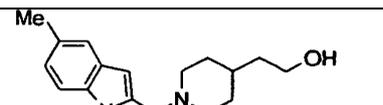
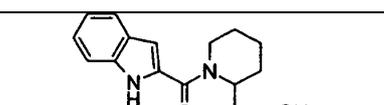
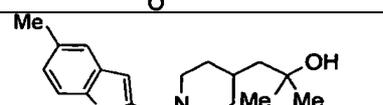
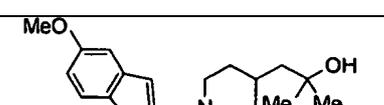
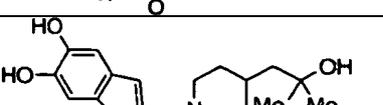
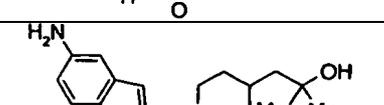
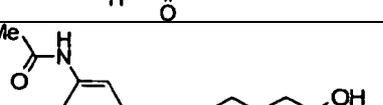
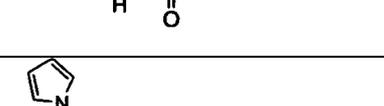
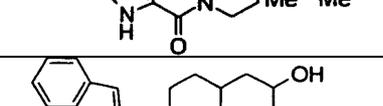
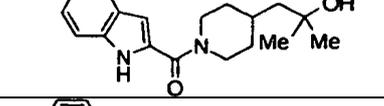
Además, en la Tabla 11 se muestran las estructuras de otros compuestos de la presente invención. Estos compuestos pueden ser fácilmente producidos según los procedimientos de producción antes mencionados, los métodos descritos en los Ejemplos y métodos evidentes para los expertos en la técnica, o métodos modificados de los mismos.

[Tabla 4]

Ej	Sin (Ej)	Estr	Ej	Sin (Ej)	Estr
1	1		2	1	
3	1		4	1	
5	1		6	1	
7	1		8	1	
9	1		10	1	

11	1		12	1	
13	1		14	1	
15	1		16	1	

[Tabla 5]

Ej	Sin (Ej)	Estr	Ej	Sin (Ej)	Estr
17	1		18	1	
19	1		20	1	
21	1		22	1	
23*	1		24	24	
25	25		26	26	
27	27		28	28	
29	29		30	30	
31*	31				

ES 2 392 120 T3

*Ejemplo de referencia

[Tabla 6]

Ej	Datos
1	RMN-DMSO d ₆ (400 MHz): 1,09-1,21 (8 H, m), 1,33 (2 H, d, J=5,6 Hz), 1,75-1,89 (3 H, m), 3,03 (2 H, m), 4,12 (1 H, s), 4,34 (2 H, m), 6,71 (1 H, m), 7,17 (1 H, m), 7,41 (1 H, m), 7,65 (1 H, m), 11,74 (1 H, s); FAB+: 335; pf: 178-180°C
2	FAB+: 335
3	FAB+: 319
4	FAB+: 319
5	FAB+: 379
6	FAB+: 353
7	FAB+: 369
8	FAB+: 369
9	RMN-DMSO d ₆ (400 MHz): 1,11-1,21 (8 H, m), 1,34 (2 H, d, J=5,6 Hz), 1,76-1,88 (3 H, m), 3,03 (2 H, m), 4,12 (1 H, s), 4,37 (2 H, m), 6,72 (1 H, m), 7,03 (1 H, m), 7,17 (1 H, m), 7,40 (1 H, m), 7,59 (1 H, m), 11,51 (1 H, s); FAB+: 301; pf: 153-163°C
10	FAB+: 331
11	FAB+: 331
12	FAB+: 385
13	FAB+: 407
14	FAB+: 287
15	RMN-DMSO d ₆ (400 MHz): 1,08-1,21 (8 H, m), 1,33 (2 H, d, J=5,2 Hz), 1,72-1,87 (3 H, m), 2,82-3,17 (2 H, m), 4,11 (1 H, s), 4,36 (2 H, d, J=13,2 Hz), 6,53 (1 H, m), 6,70 (1 H, m), 6,87 (1 H, m), 7,20 (1 H, m), 8,76 (1 H, s), 11,20 (1 H, s); FAB+: 317; pf: 212-219°C
16	FAB+: 345
17	RMN-DMSO d ₆ (400 MHz): 1,05-1,18 (8 H, m), 1,33 (2 H, d, J=5,2 Hz), 1,71-1,84 (3 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,38 (3 H, s), 2,97 (2 H, m), 4,04 (2 H, m), 4,10 (1 H, s), 6,97 (1 H, m), 7,20 (1 H, m), 7,30 (1 H, m), 11,01 (1 H, s); FAB+: 329; pf: 166-168°C
18	FAB+: 315
19	FAB+: 357
20	RMN-DMSO d ₆ (400 MHz): 1,11-1,23 (8 H, m), 1,33 (2 H, d, J=5,2 Hz), 1,77-1,90 (3 H, m), 2,77-3,28 (2 H, m), 4,12 (1 H, s), 4,34 (2 H, m), 7,03 (1 H, m), 7,56 (1 H, m), 8,07 (1 H, m), 8,64 (1 H, m), 12,28 (1 H, s); FAB+: 346; pf: 223-225°C

5

[Tabla 7]

Ej	Datos
21	EI: 272
22	RMN-DMSO d ₆ (400 MHz): 1,11-1,19 (2 H, m), 1,38-1,43 (2 H, m), 1,73-1,76 (3 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,98 (2 H, s), 3,45-3,49 (2 H, m), 4,37-4,44 (3 H, m), 6,63 (1 H, m), 7,00 (1 H, m), 7,29 (1 H, m), 7,36 (1 H, s), 11,38 (1 H, s); EI: 286; pf: 163-165°C
23	FAB+: 273
24	RMN-DMSO d ₆ (400 MHz): 1,08-1,21 (8 H, m), 1,33 (2 H, d, J=5,6 Hz), 1,75-1,88 (3 H, m), 2,36 (3 H, s), 3,01 (2 H, m), 4,11 (1 H, s), 4,37 (2 H, m), 6,62 (1 H, m), 6,99 (1 H, m), 7,29 (1 H, m), 7,36 (1 H, m), 11,37 (1 H, s); FAB+: 315; pf: 149-150°C
25	RMN-DMSO d ₆ : 1,11-1,21 (8 H, m), 1,33 (2 H, d, J=5,2 Hz), 1,75-1,88 (3 H, m), 3,01 (2 H, m), 3,75 (3 H, s), 4,11 (1 H, s), 4,36 (2 H, m), 6,63 (1 H, m), 6,82 (1 H, m), 7,06 (1 H, m), 7,29 (1 H, m), 11,36 (1 H, s); FAB+: 331; pf: 149-151°C
26	FAB+: 333
27	FAB+: 316
28	FAB+: 358
29	FAB+: 366
30	RMN-DMSO d ₆ (400 MHz): 1,02-1,24 (6 H, m), 1,34 (1 H, m), 1,69-1,83 (3 H, m), 2,81-3,18 (2 H, m), 3,72 (1 H, m), 4,36 (1 H, d, J=4,8 Hz), 4,42 (2 H, m), 6,73 (1 H, m), 7,03 (1 H, m), 7,17 (1 H, m), 7,40 (1 H, m), 7,59 (1 H, m), 11,52 (1 H, s); FAB+: 287; pf: 163-167°C
31	FAB+: 273

[Tabla 8]

Ej	Sin (Ej)	Estr	Ej	Sin (Ej)	Estr
32	32		33	32	
34	32		35	32	
36	32		37	32	
38	32		39	32	
40	32		41	32	

[Tabla 9]

5

Ej	Sin (Ej)	Estr	Ej	Sin (Ej)	Estr
42	32		43	32	
44	32		45	32	
46	32		47	32	
48	32				

[Tabla 10]

Ej	Datos
32	TR: 2,16 ESI+: 291
33	TR: 2,47 ESI+: 307
34	TR: 1,94 ESI+: 303
35	TR: 2,73 ESI+: 379
36	TR: 1,21 ESI+: 289
37	TR: 2,56 ESI+: 301

38	TR: 2,01 ESI+: 318
39	TR: 2,18 ESI+: 291
40	TR: 2,45 ESI+: 307
41	TR: 2,06 ESI+: 303
42	TR: 2,29 ESI+: 309
43	TR: 2,27 ESI+: 309
44	TR: 1,69 ESI+: 317
45	TR: 1,80 ESI+: 333
46	TR: 1,74 ESI+: 333
47	TR: 1,30 ESI+: 348
48	TR: 2,48 ESI+: 409

[Tabla 11]

Nº	Estr	Nº	Estr
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15			

Aplicabilidad industrial

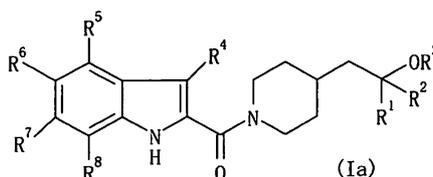
5 Dado que el compuesto que es un principio activo del medicamento de la presente invención tiene un efecto inhibitorio selectivo frente a la 17 β HSD de tipo 5 y un excelente efecto farmacológico en base al mismo, se puede usar la composición farmacéutica de la presente invención como agente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas a la 17 β HSD de tipo 5, particularmente del cáncer de próstata, de la hiperplasia prostática benigna, del acné, de la seborrea, del hirsutismo, de la calvicie, de la alopecia, de la pubertad precoz, de la hipertrofia adrenal, del síndrome del ovario poliquístico, del cáncer de mama, del cáncer de pulmón, de la endometriosis, del leiomioma o similares.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia) o una sal del mismo:

[Quím. 10]



5

donde:

- 10 R^1 , R^2 y R^3 , que son iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo C_{1-6} ;
 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 , que son iguales o diferentes entre sí, son H, alquilo C_{1-6} , halógeno, halogenoalquilo C_{1-6} ,
nitro, -X-cicloalquilo que puede estar sustituido, -X-arilo que puede estar sustituido, -X-grupo heterocíclico
que puede estar sustituido, -X-COOR⁰, -X-CONR¹⁰R¹¹, -X-CN, -X-OR⁰, -X-SR⁰, -X-S(O)-alquilo C_{1-6} , -X-
15 S(O)₂-alquilo C_{1-6} , -X-NR¹⁰R¹¹, -X-NR⁰C(O)R¹⁰, -X-NR⁰C(O)OR¹⁰, -X-NR⁰C(O)NR¹⁰R¹¹, -X-NR⁰S(O)₂R¹⁰, -X-
O-halogenoalquilo C_{1-6} , -X-O-X-cicloalquilo que puede estar sustituido, -X-O-X-arilo que puede estar
sustituido, -X-O-X-grupo heterocíclico que puede estar sustituido o -X-O-alquilén C_{1-6} -OR⁰; o
 R^6 y R^7 se combinan para formar -O-alquilén C_{1-6} -O-;
los R^0 , que son iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo C_{1-6} ;
 R^{10} y R^{11} , que son iguales o diferentes entre sí, son H, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , -X-cicloalquilo, -X-
20 arilo o -X-grupo heterocíclico; o
 R^{10} y R^{11} , junto con el N al que están unidos, forman un grupo heterocíclico saturado que puede estar
sustituido; y
los X, que son iguales o diferentes entre sí, son un enlace o alquileno C_{1-6} .

25

2. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, donde R^1 y R^2 son alquilo C_{1-6} y R^3 es H.

3. El compuesto según la reivindicación 2 o una sal del mismo, donde R^4 , R^5 , R^7 y R^8 , que son iguales o diferentes
entre sí, son H, alquilo C_{1-6} , halógeno o -O-alquilo C_{1-6} .

30

4. El compuesto según la reivindicación 2 ó 3 o una sal del mismo, donde R^6 es H, alquilo C_{1-6} , halógeno,
halogenoalquilo C_{1-6} , nitro, cicloalquilo, OH o -O-alquilo C_{1-6} .

5. El compuesto según la reivindicación 4 o una sal del mismo, donde R^6 es alquilo C_{1-6} , halógeno o -O-alquilo C_{1-6} .

35

6. El compuesto según la reivindicación 2, el cual es seleccionado entre el grupo consistente en:

40

- 1-[1-(1H-indol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-2-metilpropan-2-ol,
2-metil-1-{1-[(4-metil-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}propan-2-ol,
2-metil-1-{1-[(5-metil-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}propan-2-ol,
1-{1-[(3,5-dimetil-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
1-{1-[(4-terc-butil-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
1-{1-[(4-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
1-{1-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
1-{1-[(4-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
1-{1-[(5-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
1-{1-[(5-bromo-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
1-{1-[(7-cloro-5-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
2-[[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-il]carbonil]-1H-indol-5-ol,
1-{1-[(4-metoxi-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
1-{1-[(5-metoxi-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
50 1-{1-[(6-metoxi-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-2-metilpropan-2-ol,
2-metil-1-(1-[(5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il)propan-2-ol,
y
2-metil-1-{1-[(5-nitro-1H-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}propan-2-ol, o una sal de los mismos.

55

7. Una composición farmacéutica que incluye el compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo y un
excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Utilización del compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada a la 17 β HSD de tipo 5.
- 5 9. Utilización del compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento del cáncer de próstata, de la hiperplasia prostática benigna, del acné, de la seborrea, del hirsutismo, de la calvicie, de la alopecia, de la pubertad precoz, de la hipertrofia adrenal, del síndrome del ovario poliquístico, del cáncer de mama, de la endometriosis, del cáncer de pulmón o del leiomioma.
- 10 10. Un envase comercial, que incluye una composición farmacéutica que contiene el compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo y una descripción de que el compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo puede ser utilizado o debería ser utilizado para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de próstata, de la hiperplasia prostática benigna, del acné, de la seborrea, del hirsutismo, de la calvicie, de la alopecia, de la pubertad precoz, de la hipertrofia adrenal, del síndrome del ovario poliquístico, del cáncer de mama, de la endometriosis, del
15 cáncer de pulmón o del leiomioma.
- 20 11. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal para uso en el tratamiento del cáncer de próstata, de la hiperplasia prostática benigna, del acné, de la seborrea, del hirsutismo, de la calvicie, de la alopecia, de la pubertad precoz, de la hipertrofia adrenal, del síndrome del ovario poliquístico, del cáncer de mama, de la endometriosis, del cáncer de pulmón o del leiomioma.