

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 087**

51 Int. Cl.:

C07J 43/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2010 E 10704283 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2393827**

54 Título: **Nuevos profármacos de inhibidores de CYP17 esteroideos/antiandrógenos**

30 Prioridad:

05.02.2009 US 150031 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2015

73 Titular/es:

**TOKAI PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1 Broadway, 14th Floor
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

CASEBIER, DAVID

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 552 087 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

Nuevos profármacos de inhibidores de CYP17 esteroidales/antiandrógenos

Campo de la invención

5 En la presente memoria descriptiva se describen nuevos profármacos de inhibidores de CYP17 esteroidales para el tratamiento de cánceres, enfermedades y/o estados urogenitales y/o relacionados con andrógenos, que incluyen cáncer de próstata resistente a la castración, la síntesis de estas nuevas entidades químicas y a métodos para su uso en tratamiento de cánceres, enfermedades y/o estados urogenitales y/o relacionados con andrógenos.

Antecedentes de la invención

10 En particular, esta invención proporciona los compuestos en forma de composiciones expuestas en las reivindicaciones y su uso para tratar estados como se exponen en las reivindicaciones.

15 El cáncer de próstata (PCA) es la causa de enfermedad maligna y relacionada con la edad más común de muerte de cáncer en todo el mundo. Aparte del cáncer de pulmón, el PCA es la forma más común de cáncer en hombres y la segunda causa de muerte en hombres americanos. En los Estados Unidos en 2008, se esperaba una estimación de 186.320 nuevos casos de cáncer de próstata para ser diagnosticados y se esperaba que aproximadamente 28.660 hombres murieran de esta enfermedad, teniendo los hombres afro-americanos y los hombres jamaicanos las tasas más elevadas de incidencia de la misma en el mundo (American Cancer Society - Cancer Facts and Figlres 2008).

20 Los andrógenos desempeñan una función importante en el desarrollo, crecimiento y progreso del PCA (McConnell, J. D., *Urol. Clin: North Am.*, 1991, 18: 1-13), siendo los dos andrógenos más importantes a este respecto la testosterona, un 90% de la cual es sintetizada en los testículos y el resto (10%) es sintetizado por las glándulas adrenales, y el andrógeno más potentes, dihidrotestosterona (DHT), en el que se convierte la testosterona mediante la enzima esteroide, 5 α -reductasa, que está localizada principalmente en la próstata (Bruchovsky, N. et al., *J. Biol. Chem.*, 1968, 243, 2012-2021).

25 Huggings et al. introdujeron la privación de andrógenos como una terapia para PCA avanzado y metastático en 1941 (Huggins, C. et al., *Arch. Surg.*, 1941, 43, 209-212) y desde entonces la terapia de ablación androgénica se ha mostrado que produce las respuestas más beneficiosas en múltiples ajustes en pacientes de PCA (Denmeade, S. R. et al., *Nature Rev. Cancer*, 2002, 2: 389-396). La orquiectomía (quirúrgica, médica o con un agonista GnRH) continúa siendo la opción de tratamiento estándar para la mayoría de pacientes de cáncer de próstata, reduciendo o eliminando la producción de andrógenos por los testículos, pero sin afectar a la síntesis de andrógenos en las glándulas adrenérgicas. Diversos estudios han informado que una terapia de combinación de orquiectomía con antiandrógenos para inhibir la acción de andrógenos adrenales prolonga significativamente la supervivencia de pacientes de PCA (Crawford, E. D. et al., *New Engl. J. Med.*, 1989, 321, 419-424; Crawford, E. D. et al., *J. Urol.*, 1992, 147: 417 A; and Denis, L., *Prostate*, 1994, 5 (Suppl.), 17s-22s).

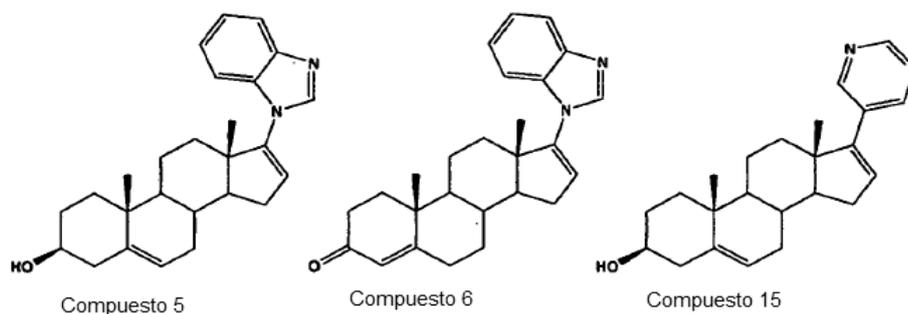
30 En un reciente artículo destacado de Mohler y colaboradores (Mohler, J. L. et al., *Clin. Cancer Res.*, 2004, 10, 440-448) se demostró claramente que la testosterona y dihidrotestosterona se producen en tejidos de PCA recurrentes a niveles suficientes para activar receptores de andrógenos. Además, usando creación de perfiles basados en micromatrices de modelos de xenoinjertos de PCA isogénicos, Sawyer y colaboradores (Chen, C. D. et al., *Nat. Med.*, 2004, 10, 33-39) encontraron que un aumento modesto en el mRNA de receptores de andrógenos era el único cambio congruentemente asociado con el desarrollo de la resistencia a la terapia de antiandrógenos. Por lo tanto, los compuestos potentes y específicos que inhiben la síntesis de andrógenos en los testículos, glándulas suprarrenales y otros tejidos pueden ser más eficaces para el tratamiento de PCA (Njar, V.C.O. and Brodie, A. M. H., *Current Pharm. Design*, 1999, 5: 163-180).

35 En los testículos y glándulas suprarrenales, la última etapa en la biosíntesis de testosterona implica dos reacciones renales que se producen secuencialmente, estando catalizadas ambas reacciones por una única enzima, la citocromo P450 monooxigenasa 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa (CYP17) (Hall, P. F., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 1991, 40, 527-532). El cetoconazol, un agente antifúngico que inhibe también enzimas P450, es también un modesto inhibidor de CYP17 y ha sido clínicamente usado para el tratamiento de PCA (Trachtenberg, J. et al., *J. Urol.* 1983, 130, 152-153). Se ha informado que un esquema cuidadoso de tratamiento puede producir respuestas prolongadas en pacientes de cáncer de próstata por lo demás resistentes a la castración (Muscato, J. J. et al., *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 1994, 13: 22 (Resumen)). Además, el cetoconazol se encontró que retiene la actividad en pacientes de PCA avanzado con progreso, a pesar de la retirada flutamida (Small, E. J. et al., *J. Urol.*, 1997, 157, 1204-1207), y aunque el fármaco ha sido actualmente retirado del uso debido a la toxicidad hepática y otros efectos secundarios, los resultados del cetoconazol sugieren que los inhibidores más potentes y selectivos de CYP17 podrían proporcionar agentes útiles para tratar esta enfermedad, incluso en fases avanzadas, y en algunos pacientes que parece que son refractarios a las hormonas.

55 Ha sido descrita una diversidad de potentes inhibidores esteroidales y no esteroidales de CYP17, algunos de los cuales se ha mostrado que son potentes inhibidores de la producción de testosterona en modelos de roedores ((Njar and Brodie, op. cit). Recientemente, Jarman y colaboradores han descrito el impacto hormonal de su inhibidor de

CYP17 más potente, abiraterona, en pacientes con cáncer de próstata (O'Donnell, A. *et al.*, *Br. J Cancer*, 2004, 90: 2317-2325). Algunos inhibidores de CYP17 potentes se ha mostrado que inhiben también 5 α -reductasa y/o que son potentes antiandrógenos con una potente actividad antitumoral en modelos de animales (Njar and Brodie, *op. cit.*, and Long, B. J. *et al.*, *Cancer Res.*, 2000, 60, 6630-6640).

5 Además de la abiraterona y las publicaciones relacionadas de Barrie y Jarman, Njar et al. descubrieron una serie de potentes inhibidores de CYP17/antiandrógenos, los 17-benzoazoles, 17-pirimidinoazoles y 17-diazinas en la solicitud de patente internacional publicada W02006/093993 (Universidad de Maryland). Estos compuestos son potentes inhibidores de la enzima CYP17 humana, así como potentes antagonistas de receptores de andrógenos (AR) de tipo salvaje y mutantes. Los inhibidores de CYP17 particularmente potentes incluían 3- β -hidroxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno (compuesto 5), 17-(1H-bencimidazol-1-il)androsta-4,16-dieno-3-ona (compuesto 6) y 3- β -hidroxi-17-(5'-pirimidil)androsta-5,16-dieno (compuesto 15) con valores de IC₅₀ de 300, 915 y 500 nM, respectivamente.



15 Los compuestos 5, 6 y 15 fueron eficaces en competir con la unión de ³H-R1881 (metiltienolona, un andrógeno sintético estable) tanto a AR LNCaP mutante como a AR de tipo salvaje, con una eficacia de unión de 2,2 a 5 veces mayor a este último. Los compuestos 5 y 6 mostraron también ser potentes antagonistas de AR puros, con estudios de crecimiento celular que muestran que los compuestos 5 y 6 inhiben el crecimiento de células de cáncer de próstata LNCaP y LAPC4 estimuladas por DHT con valores de IC₅₀ en el intervalo micromolar bajo (es decir, <100 μ M). Sus potencias inhibitoras fueron comparables con las casodex, pero considerablemente superiores a la flutamida.

20 Las características farmacocinéticas de los compuestos 5 y 6 en ratones mostraron que a continuación de una administración por vía subcutánea de 50 mg/kg de compuesto 5 y 6, los niveles picos en plasma de 16,82 y 5,15 mg/ml, respectivamente, se producían después de 30 a 60 minutos, pero los compuestos desaparecieron rápidamente del plasma (semi-vidas terminales de 44,17 y 39,93 minutos, respectivamente) y ninguno fue detectable a las 8 horas. El compuesto 5 se convirtió rápidamente en un metabolito presuntamente identificado como 17-(1H-bencimidazol-1-il)androsta-3-ona.

30 Cuando fue ensayado *in vivo*, el compuesto 5 mostró ser muy eficaz para inhibir el crecimiento de xenoinjerto de tumor de próstata humano LAPC4 dependiente de andrógenos, mientras que el compuesto 6 mostró ser ineficaz. La administración de compuesto 5 (50 mg/kg, dos veces al día) dio lugar a una reducción del 93,8% (P = 0,00065) en el volumen tumoral medio final en comparación con los testigos, y fue también significativamente más eficaz que la castración. Este fue el primer ejemplo de un agente anti-hormonal (un inhibidor de síntesis de andrógenos (inhibidor de CYP17)/antiandrógeno) que es significativamente más eficaz que la castración en la supresión del crecimiento de tumor de próstata dependiente de andrógenos. Considerando estas impresionantes propiedades anti-cancerígenas, el compuesto 5 y sus análogos fueron usados para el tratamiento del cáncer de próstata humano, así como cáncer de mamas, cáncer de ovarios y otros cánceres urogenitales u otros estados o enfermedades relacionados con andrógenos.

40 Además de la eficacia de un compuesto, la biodisponibilidad oral es también a menudo una consideración importante para el desarrollo de moléculas como agentes terapéuticos. Las propiedades físicas calculadas del compuesto 5, por ejemplo, satisfacen la "regla de cinco" de Lipinski (Lipinski, C. A., *J Pharmacol Toxicol Methods* 2000, 44, (1), 235-49) y la regla recientemente propuesta por Veber *et al.* (Veber, D. F. *et al.*, *J Med Chem* 2002, 45, (12), 2615-23) para predecir una probabilidad mejorada de biodisponibilidad oral elevada o de tipo fármaco para nuevos candidatos de fármacos, como se presenta para el compuesto 5 en la Tabla 1. Estos datos sugieren que el compuesto debe ser biodisponible por vía oral y, como tal, es un fuerte candidato de fármaco.

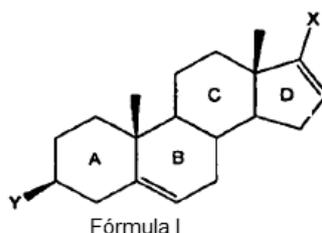
Tabla 1. Propiedades moleculares de compuesto 5 (VN/124-1) basadas en los criterios Lipinski y Veber			
A. Criterio de Lipinski	Límite	VN/124-1	Resultados
Donantes de enlaces de hidrógeno	≤ 5	1	superado
Aceptores de enlaces de hidrógeno	≤ 10	2	superado
Peso molecular	≤ 500	388,2515	superado
CLogP	< 5	5,822	fallido
B. Criterio de Veber			
Número de enlaces rotatorios	≤ 10	1	superado
Área superficial polar	$\leq 140 \text{ }^{\circ}\text{A}^2$	$38 \text{ }^{\circ}\text{A}^2$	superado
Suma de donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno	≤ 12	3	superado

5 Sin embargo, algunos estudios iniciales han indicado que el compuesto 5 tiene una biodisponibilidad oral baja (~10%) en ratas. Sobre la base de la regla de Lipinski, el compuesto 5 tiene un valor cLogP mayor (es decir, >5), que podría ser la razón principal del descubrimiento de una escasa biodisponibilidad oral, como es típico de muchos esteroides. Como generalmente son preferidas administraciones orales de fármacos, es importante encontrar formas de mejorar la biodisponibilidad oral de los esteroides ilustrados por el compuesto 5, así como de los otros compuestos presentados en el documento WO 2006/093993.

10 Adicionalmente, son deseadas modificaciones de la estructura de un compuesto, de forma que la semi-vida en suero se extienda y la C_{\max} se prolongue, debido a los mejores regímenes de dosificación y el suministro congruente del fármaco para la diana en una dosificación única.

Están contenidos antecedentes adicionales de la invención en las patentes de Estados Unidos 5.604.213 (Barrie *et al*); 5.994.335 (Brodie *et al*); 6.200.965 (Brodie *et al*); y 6.444.683 (Brodie *et al*).

Se describen en la presente memoria descriptiva compuesto de fórmula I:



15 en la cual:

la estructura de anillos ABC está opcionalmente sustituida independientemente en cada posición y en que los sustituyentes de hidrógeno en átomos de carbono adyacentes en la estructura de anillos ABC son opcionalmente separados y sustituidos mediante un enlace pi entre los átomos de carbono adyacentes;

20 Y es Z-L-C(=O)O-; y
o bien

25 X es un heterociclo opcionalmente sustituido que es un grupo piridino, pirazino, pirimidino, piridazino, bencimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol o pirimidinotriazol, en que el grupo bencimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol o pirimidinotriazol está unido a la posición C17 a través de un átomo de nitrógeno en un anillo de 5 miembros del heterociclo y el grupo piridino, pirazino, pirimidino o piridazino está unido a la posición C17 a través de un átomo de carbono del heterociclo;

L es alquilo C_{1-12} , fluoro-alquilo C_{2-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, alcoxialquilo, polialcoxialquilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales es opcionalmente cíclico o junto con Z forma un anillo, en que L está opcionalmente

sustituido con uno o más de alquilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi y mercaptano; y

Z es un grupo cargado que está cargado bajo condiciones fisiológicas normales, en que el grupo cargado es un ácido sulfónico, un ácido fosfónico; un fluoroalcohol o un grupo hidroxilo ácido

5 o bien

X es un grupo piridino opcionalmente sustituido;

10 L es alquilo C₁₋₁₂, fluoro-alquilo C₂₋₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alcoxialquilo, polialcoxialquilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales es opcionalmente cíclico o junto con Z forma un anillo, en que L está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, arilalquilo, alquilheteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiloamino y mercaptano; y

Z es un grupo cargado que está cargado bajo condiciones fisiológicas normales, en que el grupo cargado es un grupo amonio cuaternario de fórmula (R₃N⁺)-, en que cada grupo R es independientemente alquilo ramificado C₁₋₇, alquilo de cadena lineal C₁₋₇, arilo, arilalquilo, aralquilo, heteroarilo o dos o más grupos R forman conjuntamente un anillo; un ácido sulfónico, un ácido fosfónico, un fluoroalcohol o un grupo hidroxilo ácido,

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se describen composiciones farmacéutica que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, agentes de carga, aglutinantes, agentes de flujo, agentes desprendedores, vehículos o diluyentes.

20 Se describe también un método para tratar un cáncer o una enfermedad urogenital en un sujeto que lo necesita o lo desea, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

25 Se describe también un método para tratar un cáncer o una enfermedad urogenital en un sujeto que lo necesita o lo desea, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, en combinación con una terapia hormonal, una quimioterapia, una terapia de radiación, una inmunoterapia o cirugía.

Como se describen en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos y expresiones tienen las siguientes definiciones, salvo que se especifique otra cosa.

30 Alquilo es un grupo lineal C_{1-C12}, ramificado C_{1-C12} o cíclico C_{3-C12}, opcionalmente sustituido independientemente en cada posición con uno o más hidroxilo, metoxi, etoxi, sulfhidrilo, metilmercapto, etilmercapto, flúor, cloro, bromo, yodo, arilo y heteroarilo.

Arilo es un sistema aromático mono- o poli-cíclico. Ejemplos no limitativos de arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo, fluorenilo, fenantrenilo y azuleno. El arilo está opcionalmente sustituido independientemente en cada posición con uno o más de hidroxilo, metoxi, etoxi, sulfhidrilo, metilmercapto, etilmercapto, flúor, cloro, bromo, yodo, opero y heteroarilo. En algunos casos, los grupos arilo contienen de cinco a diez átomos en el anillo.

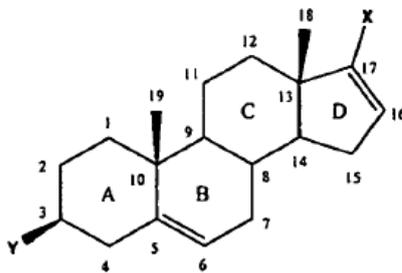
35 Heteroarilo es un sistema aromático mono- o poli-cíclico que comprende al menos un anillo aromático con al menos un heteroátomo en el anillo, en que el heteroátomo es nitrógeno, oxígeno o azufre. El heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente en cada posición con hidroxilo, metoxi, etoxi, sulfhidrilo, metilmercapto, etilmercapto, flúor, cloro, bromo, yodo, opero y arilo. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen furano, tiofeno, pirrol, pirrazol, imidazol, oparazol, isoparazol, tiazol, isotiazol, triazol, tiadiazol, oparadiazol, piridino, pirimidino, pirazino, piridazino, triazino, indol, carbazol, benzofurano, benzotiofeno, benzotiazol, indazol, quinolino, isoquinolino, cinolino y ftalazino. En algunos casos, los grupos heteroarilo contienen de cinco a doce átomos en el anillo.

Alquilarilo es un grupo alquilo que está distalmente unido a través de un grupo arilo, por ejemplo, tolilo.

Aralquilo es un grupo arilo que está distalmente unido a través de un grupo alquilo, por ejemplo, bencilo.

45 Polialcoxilo es polipropilenglicol o polietilenglicol, en que los monómeros están repetidos 2-100 veces, en que estos grupos polialcoxi pueden ser definidos por el intervalo preciso de unidades repetidas (por ejemplo, 35-40), por el pico pretendido de distribución de envoltura en las unidades repetidas (por ejemplo, 114 a partir de PEG5000), o por una selección de propiedades de solubilidad o físicas y en el que estos grupos están opcionalmente "rematados" con un grupo alquilo (MPEG5000 para metoxi-PEG5000) o un grupo arilo, como fenilo (polialcoxiarilo).

La numeración del núcleo del esteroide como se usa en la presente memoria descriptiva es:



Numeración del núcleo esteroide

5 En la presente memoria descriptiva se describe el uso de profármacos (versiones modificadas o precursores de un compuesto parental, diseñados para mejorar las propiedades de suministro y ser convertidos en el compuesto parental en el cuerpo de una manera predecible y congruente) para mejorar la biodisponibilidad oral o características farmacocinéticas de los agentes terapéuticos eficaces. La invención proporciona profármacos de heterociclos C-17 esteroidales y métodos de sintetizarlos y usarlos para tratar cánceres urogenitales, enfermedades y estados urogenitales y/o relacionados con andrógenos.

10 En algunos casos, un profármaco de la invención comprende un grupo profármaco en el carbono 3 del anillo "A" del compuesto. En algunos casos, el grupo profármaco comprende un enlace éster. En algunos casos, el grupo profármaco está unido al anillo A mediante el enlace éster. En algunos casos, el grupo profármaco comprende un grupo cargado. Un grupo cargado es un grupo que está cargado bajo condiciones fisiológicas normales. Ejemplos no limitantes de un grupo cargado incluyen grupos trialkilamonio, grupos amonio cuaternario, ácidos sulfónicos, ácidos fosfónicos, fluoroalcanoles o grupos hidroxilos ácidos. En algunos casos, un grupo hidroxilo ácido es hecho ácido mediante el efecto de resonancia y/o inductor de un grupo aceptor de electrones cercano. En algunos casos, un grupo hidroxilo ácido es hecho ácido mediante el efecto de resonancia y/o inductor de un grupo aceptor de electrones cercano, en el que el grupo hidroxilo ácido es más ácido que un grupo hidroxilo análogo que carece del grupo aceptor de electrones. En algunos casos, el grupo hidroxilo ácido es más ácido que el agua. En algunos casos, el grupo hidroxilo ácido es fenólico. En algunos casos, el grupo hidroxilo ácido tiene una carga negativa sustancial en agua. En algunos casos, el grupo hidroxilo ácido existe sustancialmente como un alcóxido en agua. En algunos casos, el grupo hidroxilo ácido tiene una carga negativa sustancial en fluidos fisiológicos. En algunos casos, el grupo hidroxilo ácido tiene una carga negativa sustancial bajo condiciones fisiológicas normales. En algunos casos, el grupo hidroxilo ácido existe sustancialmente como un alcóxido bajo condiciones fisiológicas normales. En algunos casos, las condiciones fisiológicas normales son condiciones inherentes en un organismo vivo.

25 En algunos casos, el grupo cargado está conectado al enlace éster mediante un grupo conector. En algunos casos, el grupo conector es alquilo C₁-C₁₂, fluoro-alquilo C₂-C₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alcoxilalquilo, polialcoxilalquilo o heteroarilo. En algunos casos, el grupo conector es cíclico. En algunos casos, el grupo conector junto con el grupo cargado forma un anillo. En algunos casos, el grupo conector está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilamino y mercaptano.

30 En algunos casos, el grupo profármaco es una especie de amonio cuaternario, por ejemplo, betaína, carnitina y cocamidopropil betaína (CAPB). En algunos casos, el grupo profármaco es un oxicarbonilalquilfosfonato; un oxicarbonilalquilsulfonato o un carboxilato fenólico, como ácido siríngico o ácido gálico, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. La invención contempla también análogos sintéticos de estos compuestos. En algunos casos, el análogo sintético tiene una biodisponibilidad mejorada. En algunos casos, el análogo sintético tiene características farmacocinéticas mejoradas. En algunos casos, el grupo profármaco se fragmenta in vivo para proporcionar un fármaco.

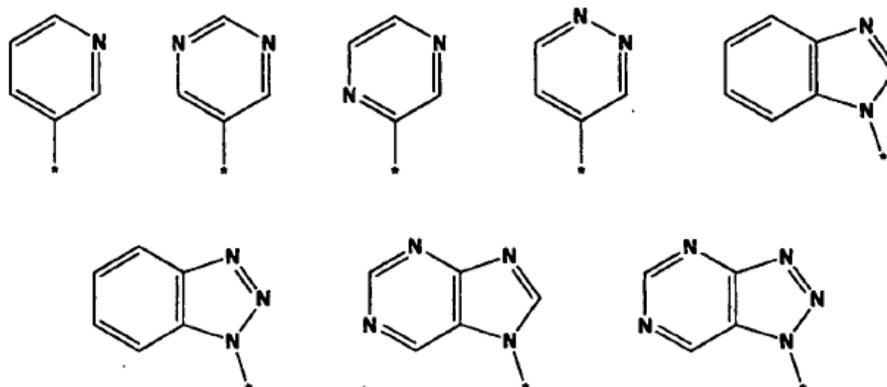
40 En algunos casos, un profármaco se fragmenta bajo un conjunto de condiciones fisiológicas. En algunos casos, el conjunto de condiciones fisiológicas que fragmenta un profármaco es general. En algunos casos, el conjunto de condiciones fisiológicas que fragmenta un profármaco es específico para la identidad del profármaco. En algunos casos, el conjunto de condiciones fisiológicas comprende el pH. En algunos casos, el conjunto de condiciones fisiológicas comprende la temperatura. En algunos casos, el conjunto de condiciones fisiológicas comprende el metabolismo. En algunos casos, el conjunto de condiciones fisiológicas comprende una hidrólisis. En algunos casos, el conjunto de condiciones fisiológicas comprende catálisis. En algunos casos, el conjunto de condiciones fisiológicas comprende actividad enzimática. En algunos casos, el conjunto de condiciones fisiológicas comprende oxidación o reducción.

45 En algunos casos, la sustitución opcional para la estructura de anillos ABC incluye uno o más de: alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ halogenado; alqueno C₁-C₆, alqueno C₁-C₆ hidrogenado; halógeno; amino; aminoalqueno; hidroximino e hidroxilo. En algunos casos, un grupo alqueno está unido a la estructura de anillos ABC mediante un átomo de carbono sp³ del grupo alqueno. En algunos casos, un grupo alqueno está unido a la estructura de anillos

ABC mediante un átomo de carbono sp^2 del grupo alqueno. En algunos casos, los sustituyentes de hidrógeno en átomos de carbono adyacentes de la estructura de anillos ABC son separados y sustituidos por un enlace pi entre los átomos de carbono adyacentes.

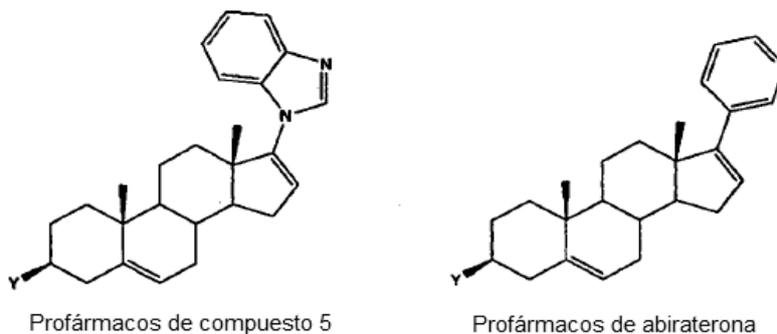
- 5 En algunos casos, las funcionalidades piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, bencimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol o pirimidinotriazol unidas al anillo D están opcionalmente sustituidas con uno o más de halógeno, amino, aminoalqueno, hidroxilo, -SH, -S-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 halogenado.

En algunos casos, los grupos piridino, pirazino, pirimidino, piridazino, bencimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol y pirimidinotriazol son, respectivamente:



- 10 En un caso, la sustitución del anillo C consiste en el grupo metilo C13.

En algunos casos, el compuesto es uno de los siguientes:

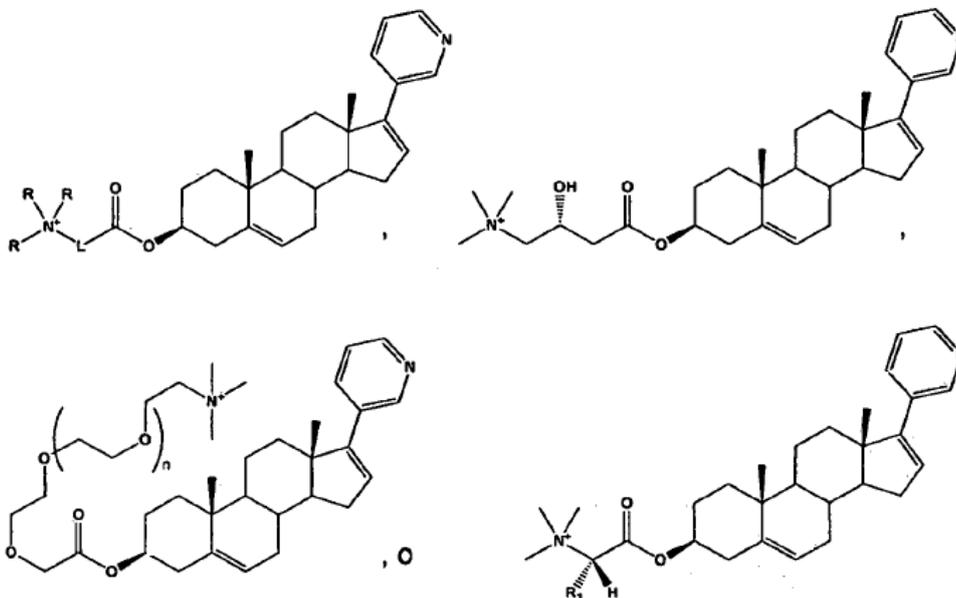


- 15 La capacidad del compuesto 5 y abiraterona para inhibir CYP17 y 5α -reductasa esteroides, la unión y la transactivación respecto a receptores de andrógenos y los efectos antiproliferadores frente a dos líneas celulares de cáncer de próstata humano, LNCaP y LAPC-4, fueron estudiados y expuestos en el documento WO 2006/093993 y en la publicación de Potter *et al.* (Potter, G.A. *et al.*, *J Med Chem.*, 1995, 38, 2463-2471). El documento WO 2006/093993 expuso también la evaluación de las características farmacocinéticas de los compuesto 5 y 6 del Esquema 1 en ratones y las actividades antitumorales in vivo frente al carcinoma de próstata LAPC-4 humano en ratones.

- 20 En un caso, el profármaco de esta invención incluye un grupo profármaco #grupo profármaco# farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el grupo profármaco está unido al fármaco a través de uno o más enlaces que son lábiles bajo condiciones fisiológicas normales. En algunos casos, el grupo profármaco proporciona una biodisponibilidad oral y características farmacocinéticas mejoradas sobre el fármaco. En algunos casos, el grupo profármaco es incorporado en la posición Y de un compuesto de fórmula I.

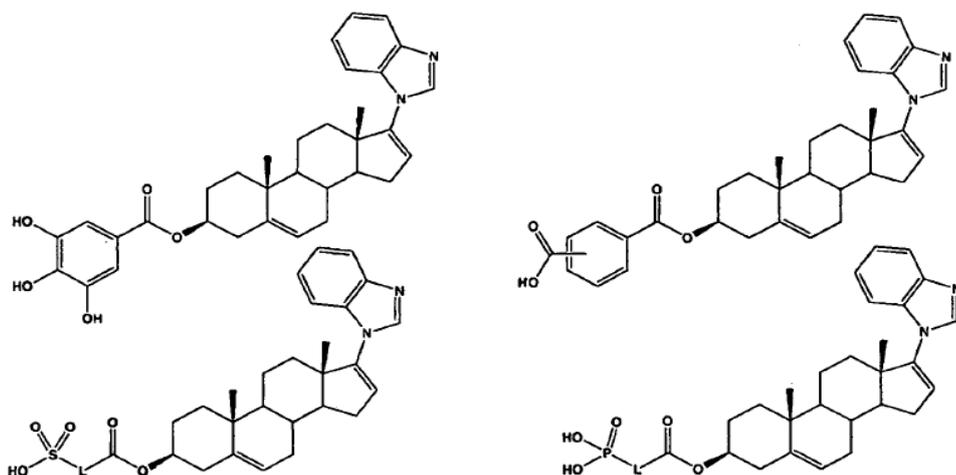
25

En algunos casos, el compuesto de fórmula I es:



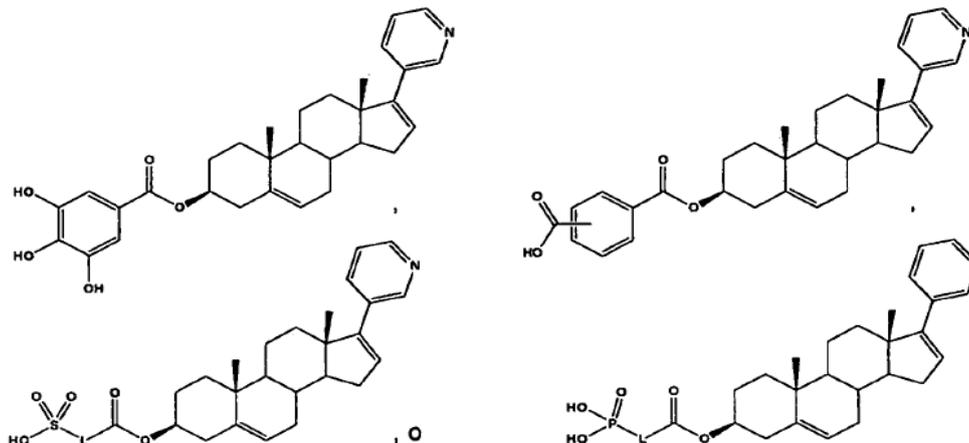
- 5 en las que R_1 es H, alquilo, arilalquilo, mercaptoalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, alquilamino, aminoalquilo, alquilcarboxilo, carboxialquilo, alquilamido, amidoalquilo u otro grupo derivado de aminoácidos naturales o no naturales; R es independientemente en cada aparición alquilo C1-C5, hidroxialquilo, fenilo, piridilo, bencilo o alcoxialquilo, en que cada grupo R puede estar unido o no a otro grupo R para formar un anillo; y n es 1-50, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos casos, se selecciona un valor para n para unas propiedades farmacocinéticas mejoradas.

En algunos casos, el compuesto de fórmula I es:



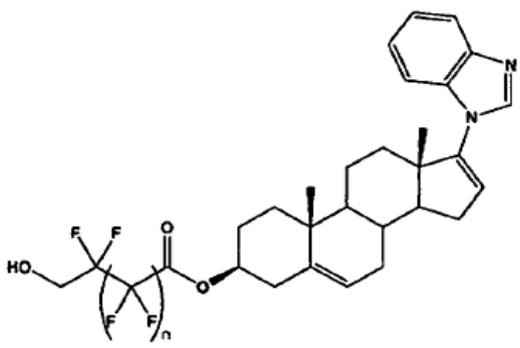
- 10 En algunos casos, la sustitución del grupo profármaco es modificada para ajustar el pKa del profármaco. En algunos casos, la sustitución del grupo profármaco es sustituida para ajustar el pKa del profármaco de forma que el profármaco exista en un estado cargado en el punto deseado de adsorción, distribución, metabolismo y/o excreción.

En algunos casos, el compuesto de fórmula I es:



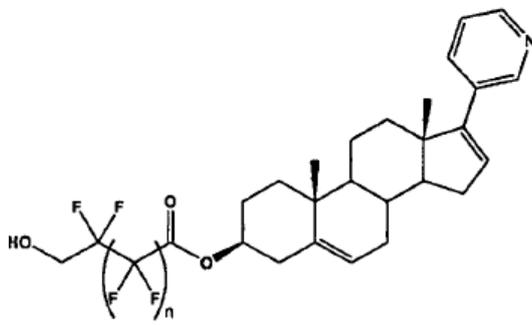
5 En algunos casos, la sustitución del grupo profármaco es modificada para ajustar el pKa del profármaco. En algunos casos, la sustitución del grupo profármaco es modificada para ajustar el pKa del profármaco de forma que el profármaco exista en un estado cargado en el punto deseado de adsorción, distribución, metabolismo y/o excreción.

En algunos casos, el compuesto de fórmula I es:



en la que n es de 0 a 50. En algunos casos, un valor de n se escoge de forma que el pKa del fluoroalcohol esté dentro de un intervalo fisiológico.

10 En algunos casos, el compuesto de fórmula I es:



en la que n es de 0 a 50. En algunos casos, se escoge un valor de n de forma que el pKa del fluoroalcohol esté dentro de un intervalo fisiológico.

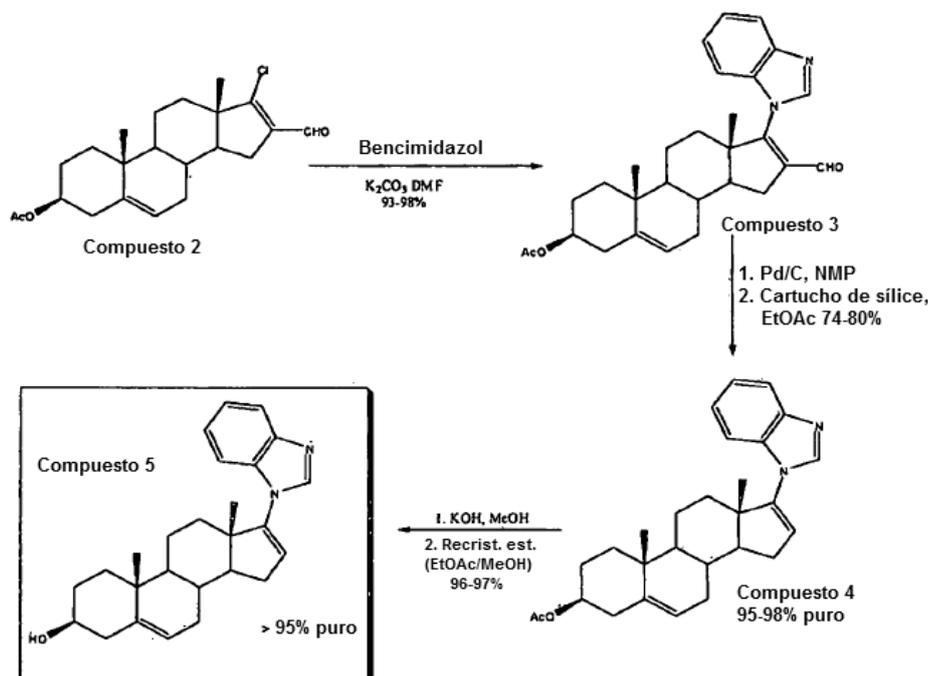
15 Algunos casos contemplan sales farmacéuticamente aceptables de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son generadas, por ejemplo, tratando los compuesto de la invención con un ácido, un hemiacido o una sal para proporcionar la correspondiente forma de sal. Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen cloruros, bromuros, yoduros, fosfatos, sulfatos, carbonatos, bicarbonatos, formiatos, acetatos, propionatos, benzoatos, picolinatos, fumaratos, maleatos, malatos, succinatos, metanosulfonatos, toluenosulfonatos, mesitilenosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, tetrafluoroboratos,

tetrafenilboratos y heparafluorofosfatos.

Preparación de ejemplo de compuesto

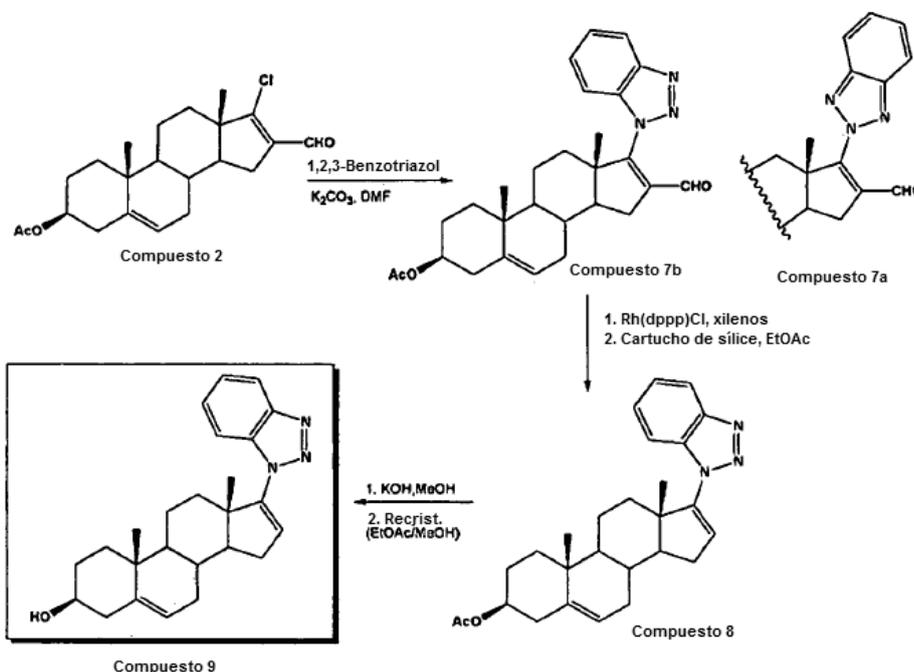
Se indica en la presente memoria descriptiva la preparación de 17-bezoazoles y 17-diazinas, siendo aplicables estos métodos, análogamente a otros análogos descritos en la presente memoria descriptiva.

- 5 El intermedio clave en la síntesis de 17-benzoazol, 3 β -acetoxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (2), se obtuvo mediante un procedimiento rutinario como se describió previamente (Njar, V. C. O. *et al.*, *Bioorg. Med Chem. Lett.*, 1996, 6, 2777-2782, y Njar, V. C. O. *et al.*, *J. Med Chem.*, 1998, 41, 902-912). El tratamiento del compuesto 2 con bencimidazol en presencia de K₂CO₃ en DMF a aproximadamente 80 °C proporcionó el 3 β -acetoxi-17-1H-bencimidazol (3) deseado con un rendimiento casi cuantitativo. El compuesto 3 fue desformilado suavemente con 10% de paladio sobre carbón activado en N-metilpirrolidinona para proporcionar el compuesto 4 con un rendimiento de 93%, a partir de lo cual la hidrólisis proporcionó el 3 β -hidroxi-17-bencimidazol (5) requerido:

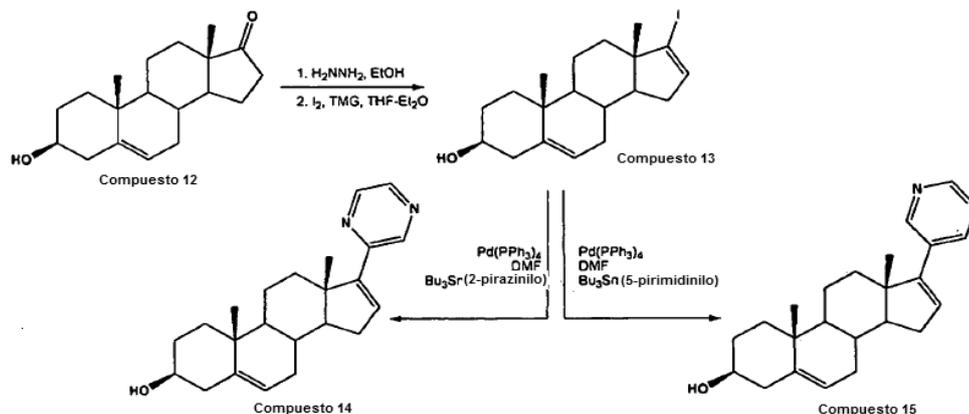


La oxidación de Oppenauer modificada del compuesto 5 proporcionó el correspondiente análogo Δ^4 -3-eporo (6).

- 15 La reacción del compuesto 2 con benzotriazol en presencia de K₂CO₃ en DMF a aproximadamente 80 °C proporcionó el 3 β -acetoxi-17-benzo-1H-1,2,3-triazol (7b) deseado con un excelente rendimiento, junto con el regioisómero (7a) 2H-1,2,3-triazol con un rendimiento de aproximadamente 5%. Estos dos regioisómeros fueron fácilmente separados mediante cromatografía de columna rápida (FCC) sobre gel de sílice y fueron fácilmente identificados por sus respectivos espectros de RMN protónica. Por tanto, los cuatro protones aromáticos del 2H-1,2,3-triazol (7a) simétricos aparecieron como dos pares de dobletes a valores δ 7,43, 7,45, 7,88 y 7,90, mientras que los cuatro protones aromáticos del 1H-1,2,3-triazol (7b) asimétricos aparecieron como un multiplete a valores de δ 7,46 (2H) y dobletes a δ 7,57 (1H) y 8,15 (1H), respectivamente. Además, el protón de 16-CHO en el compuesto 7a fue significativamente desplazado campo abajo hasta δ 10,66 en comparación con el compuesto 7b a δ 9,59. La desformilación del compuesto 7b con generación in situ Rh(1,3-bis(difenilfosfino)propano)₂⁺Cl⁻ catalizador [Rh(dppp)₂⁺Cl⁻] en xileno a reflujo proporcionó el compuesto 8 y la hidrólisis del grupo 3 β -acetoxi proporcionó el compuesto diana 3 β -hidroxi-17-(benzo-1H-1,2,3-triazol-1-il)androsta-5,16-dieno (9) con un rendimiento de 90%.
- 20
- 25



5 La síntesis de las 17-diazinas, 17-diazina (14) y 17-pirimidina (15), comenzó a partir de la deshidroepiandrosterona fácilmente disponible (compuesto 11), que se convirtió en la correspondiente 17-hidrazona (12) con hidrato de hidrazina y sulfato de hidrazina, como se describió previamente por Potter *et al.* (Potter G. A. *et al.*, *Org. Prep. Proc. Int.*, 1997, 29, 123-1280). El tratamiento del compuesto 12 con yodo en presencia de 1,1,3,3-tetrametilguanidina proporcionó 17-yoduro de vinilo (13) con un excelente rendimiento. Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con paladio (Choshi, T. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 5899-5904) del compuesto 13 con (2-tributylestannil)pirazina o (5-tributylestannil)pirimidina tuvieron lugar para proporcionar 3 β -hidroxi-17-(2-pirazil-androsta)-5,16-dieno (14, 15%) y 3 β -hidroxi-17-(5-pirimidil)androsta-5,16-dieno (15, 10%), respectivamente.



10

15

20 La identidad de los compuestos dianas 14 y 15 se confirmó fácilmente mediante sus espectros de RMN protónica: los tres protones no equivalentes del resto 17-pirazino en el compuesto 14 aparecían como tres singletes a valores de δ 8,35, 8,48 y 8,70, mientras que los tres protones del resto 17-pirimidino en el compuesto 15 aparecían como dos singletes a δ 8,77 (2H) y δ 9,07 (1H). Adicionalmente, los grupos 17-diazino de los compuestos 14 y 15 exhiben influencias diferentes sobre los desplazamientos químicos de los correspondientes protones 16-olefínicos con respecto a la del precursor Δ^{16} -17-yoduro 13: el 16-H en el compuesto 14 aparecía como un singlete a δ 6,77, estando significativamente desprotegido en comparación con el 16-H en el compuesto 13 (δ 6,14); y el 16-H en el compuesto 15 aparecía a δ 6,11, análogo al compuesto 13. El compuesto 15 ha sido descrito previamente por Haidar *et al* (Haidar, S. *et al.*, *Arch. Pharm. Med Chem.*, 2001, 334, 373-374) y sus actividades biológicas y farmacéuticas también han sido descritas (Haidar, S. *et al.*, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 2003, 84, 555-562).

La abiraterona puede ser preparada como se describe en la bibliografía (Potter, G.A. *et al.*, *J. Med Chem.*, op. cit.).

La síntesis de los profármacos descritos se ilustra en la presente memoria descriptiva, debiendo entenderse que los

ejemplos proporcionados pueden ser aplicados a todos los compuesto contemplados por la presente descripción.

También se describen en la presente memoria descriptiva composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente y uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Los vehículos farmacéuticamente adecuados incluyen, por ejemplo, vehículos, adyuvantes, excipientes y diluyentes.

- 5 También se describen en la presente memoria descriptiva métodos para tratar cánceres, enfermedades y/o estados urogenitales y/o relacionados con andrógenos que incluyen, sin limitación, cáncer de mamas, cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma prostático), otros cánceres urogenitales, hiperplasia de próstata (BPH) y/o otras enfermedades y/o estados relacionados con andrógenos, administrando a un sujeto que lo necesita o lo desea una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. El tratamiento puede ser profiláctico (haciendo referencia a cualquier grado de inhibición de la aparición de un trastorno celular, que incluye la inhibición completa, como en un sujeto que se espera que exhiba pronto el trastorno celular) o terapéutico (haciendo referencia a cualquier grado de inhibición o cualquier grado de efectos beneficiosos sobre el trastorno o estado en el sujeto (por ejemplo, ser humano), (por ejemplo, inhibición del crecimiento o metástasis de un tumor o células tumorales en circulación). La terapia de mantenimiento, en la que la supresión continuada de los síntomas o el progreso de la enfermedad se consigue mediante la administración continuada del compuesto, está también contemplada por esta invención. Ejemplos de enfermedades de próstata que pueden ser tratadas incluyen, por ejemplo, hiperplasia prostática (BPH) y cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma prostático).

- 20 Ejemplos no limitativos de síntomas de cáncer incluyen: tumores, tos persistente, saliva sanguinolenta, cambios en los hábitos intestinales, heces sanguinolentas, anemia, bultos que incluyen bultos en las mamas o testículos, emisiones corporales, cambios en los hábitos urinarios, dolor o escozor tras orinar, aumento de la próstata, orina sanguinolenta, glándulas hinchadas, verrugas, molas, hemorragias genitales, ganancia o pérdida de peso involuntaria, picor persistente, decoloración persistente de la piel, llagas que no curan, dolores de cabeza, dolor o incomodidad como en la espalda o la pelvis, calambres como calambres abdominales, debilidad y pérdida de apetito.

- 25 Los métodos para administrar un compuesto de la presente invención a un sujeto, por ejemplo, un mamífero, como una rata, conejo, perro o ser humano, son conocidos en la técnica. Aunque puede ser usada más de una vía para administrar una composición particular, una vía particular puede proporcionar un resultado más inmediato y más eficaz que otra vía.

- 30 En algunos casos, una composición farmacéutica es formulada para una administración oral. En algunos casos, la composición comprende una suspensión de un compuesto en un vehículo adecuado. Ejemplos no limitativos de vehículos para una administración oral incluyen solución salina tamponada con fosfato (PBS), dextrosa al 5% en agua (D5W), carboximetil-celulosa al 1% (CMC) y un jarabe. En algunos casos, se formula una composición para estabilizar la consistencia de una dosis durante un periodo de almacenamiento y administración. En algunos casos, la composición comprende una solución. En algunos casos, una solución comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos disueltos en un diluyente. Ejemplos no limitativos de diluyentes incluyen agua, solución salina y tampones. En algunos casos, la composición comprende una forma de dosificación sólida. En algunos casos, la forma de dosificación sólida comprende una capsula, una capsulilla, una pastilla, una bolsa o un comprimido. En algunos casos, la forma de dosificación sólida es una forma de dosificación rellena con un líquido. En algunos casos, la forma de dosificación sólida es un comprimido, cápsula o capsulilla relleno de sólido. En algunos casos, la forma de dosificación rellena de sólido es una forma de dosificación rellena de polvos. En algunos casos, la forma de dosificación sólida comprende un compuesto en la forma de partículas micronizadas, sólidos o gránulos. En algunos casos, la composición comprende una emulsión. En algunos casos, la emulsión comprende un compuesto de la invención caracterizado por propiedades tensioactivas.

- 45 En algunos casos, la forma de dosificación sólida comprende uno o más de lactosa, sorbitol, maltitol, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, hidroxipropil-celulosa, goma arábiga, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, excipientes farmacéuticamente aceptables, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes, agentes para dar sabor, vehículos y aglutinantes. En algunos casos, la forma de dosificación sólida comprende uno o más materiales que facilitan la fabricación, tratamiento o estabilidad de la forma de dosificación sólida. En algunos casos, una pastilla comprende un agente para dar sabor. Ejemplos no limitativos de excipientes útiles en la presente invención incluyen sacarosa, goma arábiga, goma de tragacanto, una pastilla, una base inerte, una emulsión de gelatina, glicerina o sacarosa, una emulsión de goma arábiga y un gel. En algunos casos, una forma de dosificación sólida está revestida. En algunos casos, el revestimiento mejora la absorción del compuesto en el tracto gastrointestinal. Ejemplos no limitativos de revestimientos incluyen acetato-ftalato de celulosa (CAP), poli(acetato)-ftalato de vinilo (CVAP) y sus revestimientos modificados.

En algunos casos, la composición se formula como un aerosol. En algunos casos, el aerosol es administrado a través inhalación. En algunos casos, el aerosol comprende uno o más propelentes. Ejemplos no limitativos de propelentes incluyen diclorodifluorometano, hidrofluorocarbono (como HFC 134a y/o 227) y nitrógeno.

- En algunos casos, un compuesto es administrado por una vía que es oral, parenteral, enteral, intraperitoneal, tópica, transdermal, oftálmica, nasal, local, no oral, aerosol, pulverización, inhalación, subcutánea, intravenosa, intramuscular, bucal, sublingual, rectal, vaginal, intra-arterial o intratecal. En algunos casos, una dosis es administrada a través de una vía que es oral, parenteral, enteral, intraperitoneal, tópica, transdermal, oftálmica, nasal, local, no oral, aerosol, pulverización, inhalación, subcutánea, intravenosa, intramuscular, bucal, sublingual, rectal, vaginal, intra-arterial o intratecal. En algunos casos, el compuesto es administrado en forma de una suspensión en PBS, D5W o un jarabe basado en hidratos de carbono.
- En algunos casos, la dosis es administrada como una suspensión en PBS, D5W o un jarabe basado en hidratos de carbono.
- En algunos casos, una dosis administrada a un sujeto es una dosis eficaz. En algunos casos, la dosis eficaz proporciona una respuesta terapéutica en es sujeto en un intervalo de tiempo terapéuticamente útil. En algunos casos, la dosis eficaz comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto. En algunos casos, la dosis terapéuticamente eficaz proporciona una respuesta terapéutica en el sujeto en un intervalo de tiempo terapéuticamente útil. El nivel de dosis específica y la frecuencia de la dosificación están influenciados por una diversidad de factores que incluyen la actividad, estabilidad metabólica, biodisponibilidad, ritmo de excreción, semi-vida biológica y modo y tiempo de administración del compuesto; la edad, peso corporal, estado de salud, sexo, dieta y características físicas y sanitarias del sujeto; y la gravedad del cáncer u otra enfermedad o estado.
- Puede ser administrada cualquier cantidad eficaz del compuesto. En algunos casos, una dosis comprende una cantidad eficaz de un compuesto. En algunos casos, una dosis es administrada una vez al día. En algunos casos, una dosis es administrada más de una vez al día. En algunos casos, una dosis es de más de aproximadamente 1 mg/día. En algunos casos, una dosis es de más de aproximadamente 5 mg/día. En algunos casos, una dosis es de más de aproximadamente 10 mg/día. En algunos casos, una dosis es de más de aproximadamente 25 mg/día. En algunos casos, una dosis es de más de aproximadamente 50 mg/día. En algunos casos, una dosis es de más de aproximadamente 100 mg/día. En algunos casos, una dosis es de menos de aproximadamente 5.000 mg/día. En algunos casos, una dosis es de menos de aproximadamente 4.000 mg/día. En algunos casos, una dosis es de menos de aproximadamente 3.000 mg/día. En algunos casos, una dosis es de menos de aproximadamente 2.500 mg/día. En algunos casos, una dosis es de menos de aproximadamente 2.000 mg/día. En algunos casos, una dosis es de menos de aproximadamente 1.500 mg/día. En algunos casos, una dosis es de menos de aproximadamente 1.000 mg/día. En algunos casos, una dosis es de menos de aproximadamente 500 mg/día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 5.00 mg a aproximadamente 1.200 mg por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.500 mg por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5.000 mg por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 4.000 mg por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3.000 mg por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 2.000 mg por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2.500 mg por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2.000 mg por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg por día.
- En un caso, una dosis es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del sujeto por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal del sujeto por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal del sujeto por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal del sujeto por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal del sujeto por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto por día. En algunos casos, una dosis es de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal del sujeto por día.
- En algunos casos, una composición tiene una concentración de más de aproximadamente 0,01% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de más de aproximadamente 0,025% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de más de aproximadamente 0,05% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de más de aproximadamente 0,075% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de más de aproximadamente 0, % del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de menos de aproximadamente 25% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de menos de aproximadamente 20% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de menos de aproximadamente 15% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de menos de aproximadamente 10% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de menos de aproximadamente 7,5% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de menos de aproximadamente 5% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de menos de aproximadamente 3% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de aproximadamente 0,01% a

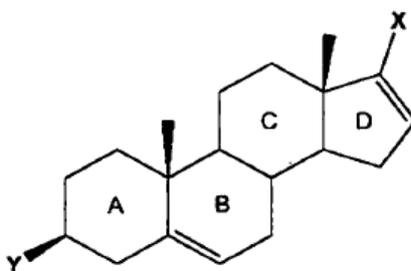
aproximadamente 25% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de aproximadamente 0,025% a aproximadamente 20% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 15% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 5% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3% del compuesto en peso. En algunos casos, una composición tiene una concentración de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% del compuesto en peso.

En algunos casos, un compuesto de la invención es administrado solo. En algunos casos, un compuesto es administrado con uno o más de otro(s) ingrediente(s), por ejemplo, un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, un compuesto es usado en combinación con otros tratamientos de cáncer. En algunos casos, los compuestos de esta invención se usan como una parte o en combinación con tratamientos de cáncer conocidos, por ejemplo, terapia de hormonas, quimioterapia, terapia de radiación, inmunoterapia y/o cirugía. En un caso, uno o más compuestos son usados en combinación con uno o más agentes adicionales. En algunos casos, el agente adicional es un fármaco. En algunos casos, el agente adicional es una hormona. Ejemplos no limitativos de fármacos y/o hormonas para ser usados en combinación con los profármacos de esta invención incluyen anti-andrógenos como flutamida y nilutamida; otro inhibidor de CYP17 como abiraterona; agonistas de hormonas liberadores de hormonas luteinizantes, como leuprolida, goserelina y buserelina; y fármacos que evitan que las glándulas adrenales produzcan andrógenos como cetoconazol y aminogluteimida y estrógenos. Ejemplos no limitantes de fármacos para el cáncer incluyen ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluoracilo (5-FU), doperorubicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dicarbazina, ifosfamida, mecloretamina, melfalan, procarbazona, bleomicina, doperorubicina, idarubicina, mitoparantona, clorodesoxiadenosina, citarabina, fludarabina, 6-mercaptopurina, metotrexato, 6-tioguanina, pentostatina, etopósido, gemcitabina, cremas de esteroides, corticoesteroides, prednisona y deparametasona.

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados a un sujeto en cualquier momento, según lo determine el facultativo del tratamiento. En algunos casos, el compuesto es administrado durante una o más de la fase II, fase III y fase IV del cáncer. En algunos casos, el compuesto es administrado durante una fase avanzada de una enfermedad o estado urogenital y/o relacionado con andrógenos.

Los casos de la descripción se proporcionan para fines de ilustración y no de limitación.

En algunos casos, se describe un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

en la cual:

la estructura de anillos ABC está opcionalmente sustituida independientemente en cada posición en que los sustituyentes de hidrógeno en átomos de carbono adyacentes en la estructura de anillos ABC son opcionalmente separados y sustituidos por un enlace pi entre los átomos de carbono adyacentes;

Y es Z - L - C(O)O-; y

o bien

X es un heterociclo opcionalmente sustituido que es un grupo piridino, pirazino, pirimidino, piridazino, bencimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol o pirimidinotriazol, en que el grupo bencimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol o pirimidinotriazol está unido a la posición C17 a través de un átomo de hidrógeno en un anillo de 5 miembros del heterociclo y el grupo piridino, pirazino, pirimidino o piridazino está unido a la posición C17 a través de un átomo de carbono del heterociclo;

L es alquilo C₁-C₁₂, fluoro-alquilo C₂-C₆, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alcoxialquilo, polialcoxialquilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales es opcionalmente cíclico o junto con Z forma un anillo, en que L está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, arilalquilo, alquilarilo, alquiheteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi y mercaptano;

Z es un grupo cargado que está cargado bajo condiciones fisiológicas normales, en que el grupo cargado es un grupo amonio cuaternario de fórmula (R_3N^+) -, en que cada grupo R es independientemente alquilo ramificado C_1-C_7 , alquilo de cadena lineal C_1-C_7 , arilo, arilalquilo, aralquilo, heteroarilo o dos o más grupos R forman conjuntamente un anillo; un ácido sulfónico, un ácido fosfónico; un fluoroalcohol o un grupo hidroxilo ácido,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

o bien

X es un grupo piridino opcionalmente sustituido;

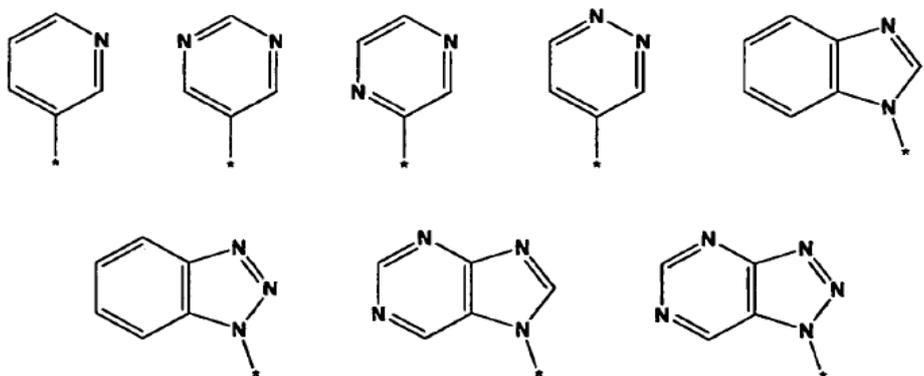
10 L es alquilo C_1-C_{12} , fluoro-alquilo C_2-C_6 , arilo, arilalquilo, alquilarilo, alcoxilalquilo, polialcoxilalquilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales es opcionalmente cíclico o junto con Z forma un anillo, en que L está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilamino y mercaptano; y

15 Z es un grupo cargado que está cargado bajo condiciones fisiológicas normales, en que el grupo cargado es un grupo amonio cuaternario de fórmula (R_3N^+) -, en que cada grupo R es independientemente alquilo ramificado C_1-C_7 , alquilo de cadena lineal C_1-C_7 , arilo, alquilarilo, aralquilo, heteroarilo o dos o más grupos R forman conjuntamente un anillo; un ácido sulfónico; un ácido fosfónico; un fluoroalcohol o un grupo hidroxilo ácido,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos casos, X está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, amino, aminoalquileo, hidroxilo, -SH, -S-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 hidrogenado.

20 En algunos casos, los grupos piridino, pirazino, pirimidino, piridazino, bencimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol y pirimidinotriazol son, respectivamente:



en el que cada * indica un punto de unión a la posición C17.

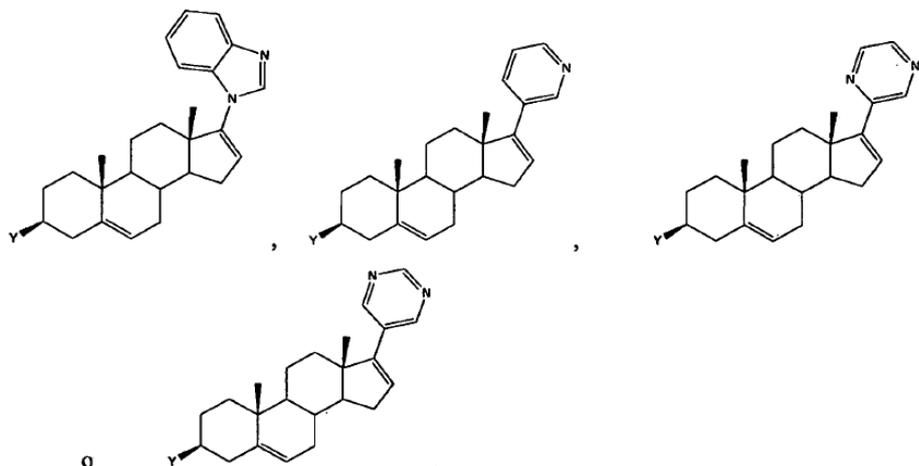
25 En algunos casos, la estructura de anillos ABC está opcionalmente sustituida con uno o más de alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 halogenado, alqueno C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 halogenado, halógeno, amino, aminoalquileo, hidroxilamino e hidroxilo.

En algunos casos, Z es un grupo amonio cuaternario, en que el grupo amonio cuaternario es trimetilamonio, trietilamonio, trifenilamonio, bencildimetilamonio, bencildietilamonio, N-metilpiperidinio, N-etilpiperidinio o tribencilamonio.

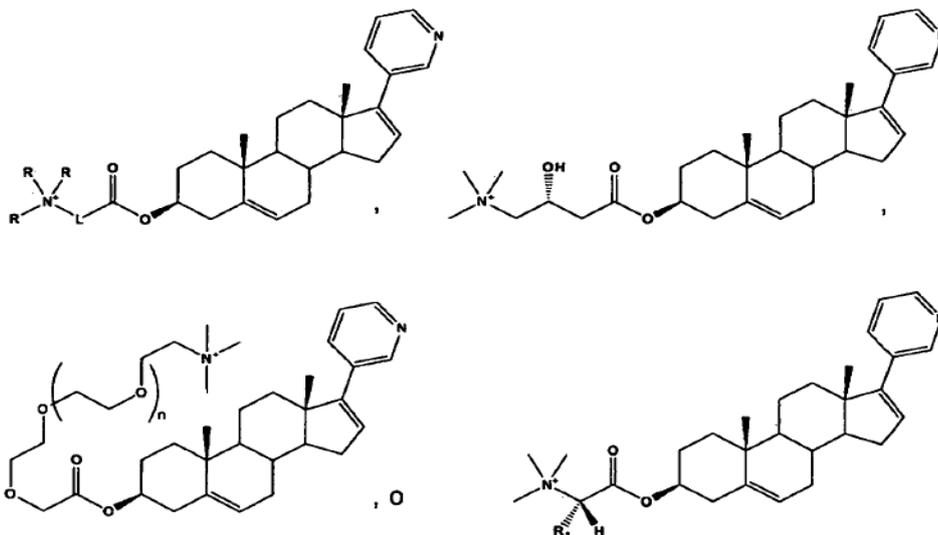
En algunos casos, Z es un ácido sulfónico y L es alquilo C_1-C_6 .

30 En algunos casos, Z es un ácido fosfónico y L es alquilo C_1-C_6 .

En algunos casos, el compuesto es:



En algunos casos, el compuesto es:



- 5 en que R es alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo o alquilarilo; R₁ es alquilo C₁-C₈, arilo, aralquilo, alquilarilo o alquilheteroarilo y n es de 1 a 49.

En algunos casos, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la invención y uno o más excipientes, agentes de carga, aglutinantes, agentes de flujo, agentes desprendedores, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

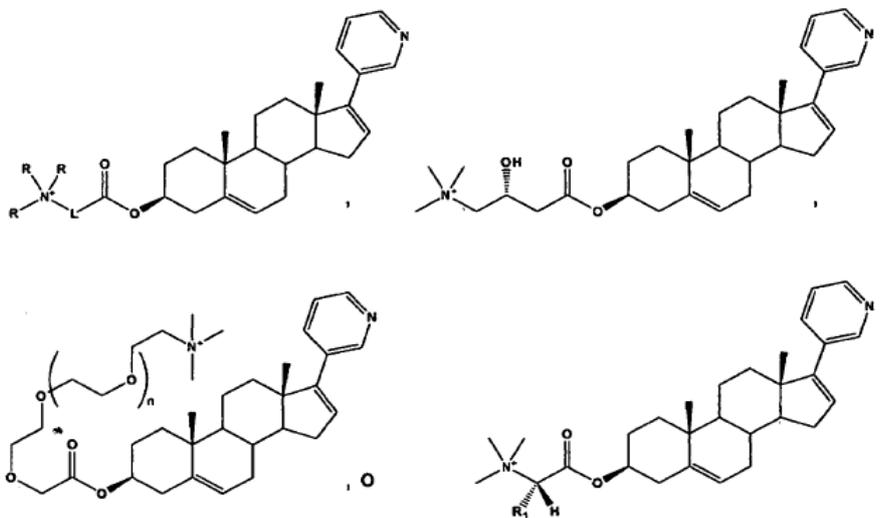
- 10 En algunos casos, la composición es una forma de dosificación oral.

En algunos casos, la forma de dosificación oral es un comprimido, una capsulilla, una cápsula o una suspensión líquida.

En algunos casos, la cantidad del compuesto es de menos de aproximadamente 1.000 mg. En algunos casos, la cantidad del compuesto es de menos de aproximadamente 2.000 mg.

- 15 En algunos casos, la cantidad del compuesto es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg. En algunos casos, la cantidad del compuesto es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.500 mg.

En algunos casos, el compuesto es:



en la que R es alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo o alquilarilo; y R₁ es alquilo C₁-C₈, arilo, aralquilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; y n es de 1 a 49.

- 5 En algunos casos, la invención proporciona un método para tratar cáncer o una enfermedad urogenital en un sujeto que lo necesita o lo desea, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

En algunos casos, el cáncer es un cáncer urogenital y/o relacionado con andrógenos.

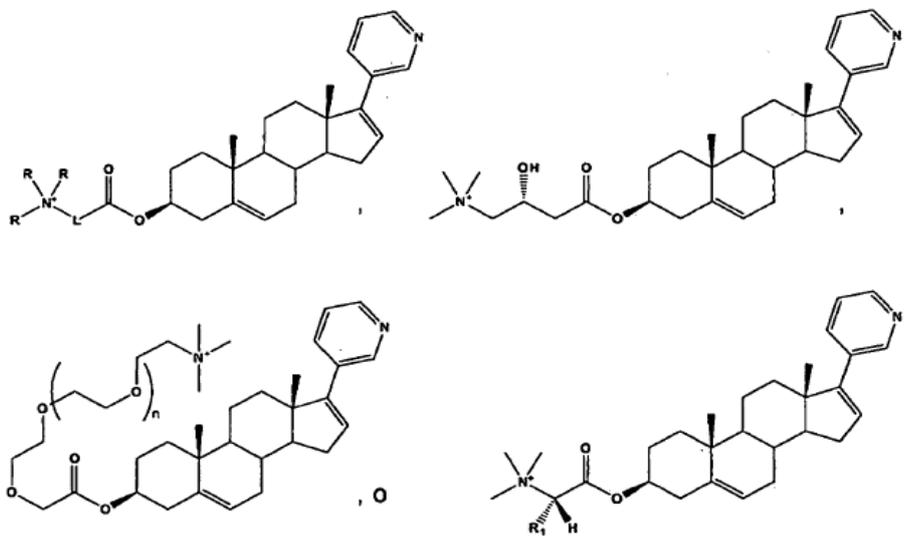
- 10 En algunos casos, el cáncer o enfermedad urogenital es cáncer de próstata, cáncer de mamas, cáncer de ovarios, otro cáncer urogenital o hiperplasia de próstata.

En algunos casos, el método comprende adicionalmente administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de un anti-andrógeno, un inhibidor de CYP17, un agonista de hormonas liberador de hormona luteinizante, un fármaco para prevenir la producción de andrógenos, un estrógeno y un agente de quimioterapia.

- 15 En algunos casos, la cantidad es de menos de aproximadamente 1.000 mg. En algunos casos, la cantidad es de menos de aproximadamente 2.000 mg.

En algunos casos, la cantidad es de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg. En algunos casos, la cantidad es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1.500 mg.

En algunos casos, el compuesto es:



en que R es alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo o alquilarilo; y R₁ es alquilo C₁-C₈, arilo, aralquilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; y n es de 1 a 49.

- 5 Se describe un método para tratar un cáncer o una enfermedad urogenital en un sujeto que lo necesita o lo desea, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, en combinación con una terapia de hormonas, una quimioterapia, una terapia de radiación, una inmunoterapia o cirugía.

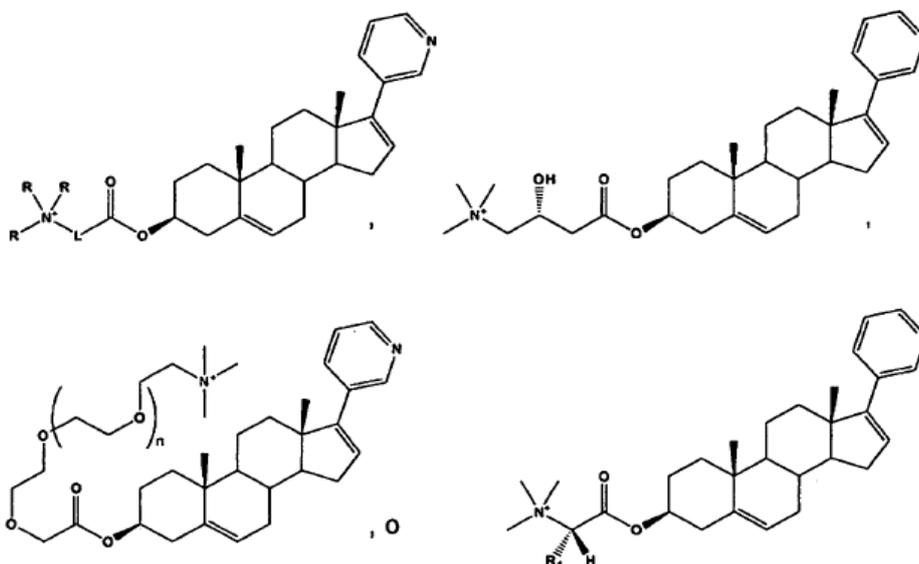
En algunos casos, el cáncer comprende un cáncer urogenital y/o relacionado con andrógenos.

En algunos casos, el cáncer o enfermedad urogenital es cáncer de próstata, cáncer de mamas, cáncer de ovarios, otro cáncer urogenital o hiperplasia de próstata.

- 10 En algunos casos, la cantidad es de menos de aproximadamente 1.000 mg. En algunos casos, la cantidad es de menos de aproximadamente 2.000 mg.

En algunos casos, la cantidad es de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg. En algunos casos, la cantidad es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1.500 mg.

En algunos casos, el compuesto es:

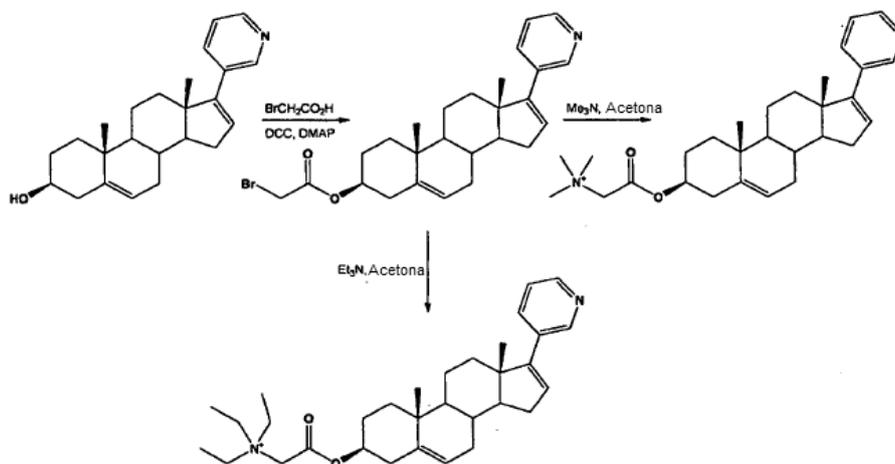


- 15 en que R es alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo o alquilarilo; y R₁ es alquilo C₁-C₈, arilo, aralquilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; y n es de 1 a 49.

El ejemplo 6 apoya la presente invención. Los otros ejemplos son para fines de ilustración.

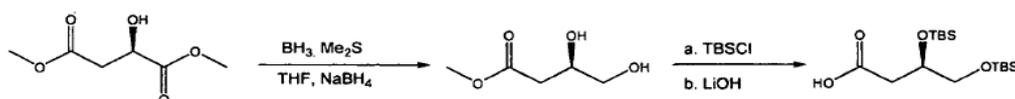
Ejemplos

Ejemplo 1. Éster de betaína y abiraterona



- 5 Una solución de ácido bromoacético (3,0 mmol, 417 mg) en diclorometano (10 ml) se agita mientras se añaden diciclohexilcarbodiimida (3,0 mmol, 619 mg), dimetilaminopiridina (0,5 mmol, 61 mg), seguido de una solución de abiraterona (2,9 mmol, 1,8 g) en diclorometano (3 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla se filtra para separar diciclohexil-urea precipitada y se vierte en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavan (HCl 1 N, NaHCO₃ saturado al 5%), se seca (salmuera, MgSO₄) y se concentra, con purificación mediante cromatografía de columna suministrando el alfa-halo-éster puro.
- 10 El bromoéster anteriormente preparado (1,5 mmol, 743 mg) se disuelve en acetona (10 ml) y se añade trietilamina (2,5 mmol, 253 mg, 350 μ l). La mezcla se agita hasta que se muestra que el material de partida esteroide está agotado mediante TLC. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se purifica mediante HPLC de fase inversa para proporcionar acetato de trietilamonio puro de abiraterona.
- 15 Alternativamente, el bromoéster anteriormente preparado (1,5 mmol, 743 mg) se disuelve en acetona (10 ml) y se añade trimetilamina (2,5 mmol, 148 mg, 232 μ l). La mezcla se agita hasta que se muestra que el material de partida esteroide se agota mediante TLC, seguidamente se concentra a vacío y el residuo se purifica mediante HPLC de fase inversa para proporcionar acetato de trimetilamonio de abiraterona puro.

Ejemplo 2. Éster de carnitina y abiraterona

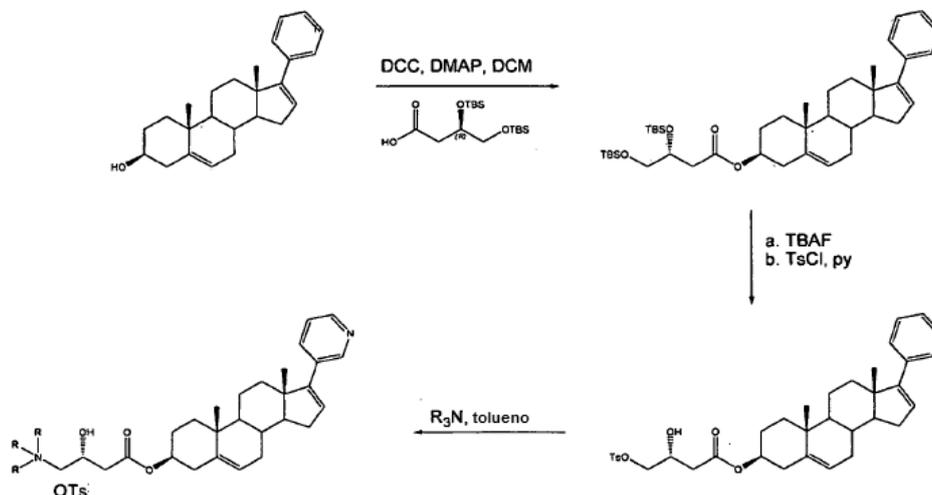


- 20 Una solución de R-malato de dimetilo (10 mmol, 1,62 g) en THF (40 ml) se enfría a -78 °C y se agita mientras se añade complejo de borano-sulfuro de dimetilo (9,5 mmol, 4,75 ml de una solución 2,0 M) en THF. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita mientras se calienta a reflujo hasta el agotamiento del diéster de partida se indica mediante TLC. La mezcla de reacción se inactiva mediante la adición lenta de THF-agua (1:1, 10 ml) y la mezcla resultante se vierte cuidadosamente en una solución de hidróxido de sodio (5 M, 10 ml) y se agita durante noche. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lava (HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado al 5%), se seca (salmuera MgSO₄) y se concentra a vacío, siendo destilado el residuo a vacío para proporcionar R-3,4-dihidroxitulato de metilo purificado, o el residuo puede ser usado directamente en la siguiente etapa.
- 30 Una solución de R-3,4-dihidroxitulato de metilo (6 mmol, 804 mg) en DMF seca (12 ml) se agita a temperatura ambiente mientras se añaden alternativamente por partes cloruro de terc-butildimetilsililo (13,2 mmol, 996 mg) e imidazol (16 mmol, 545 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante tres horas y se vierte en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y agua. La fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (50 ml) y las partes orgánicas combinadas se secan (salmuera, MgSO₄), se filtran y se concentran a vacío para proporcionar el éster de bis-sililoxi en bruto. Una destilación a vacío usando una estufa kugelrohr proporciona el R-3,4-bis(terc-butildimetilsililo)butilato de metilo puro.
- 35

El éster protegido anteriormente preparado (5 mmol, 1,81 g) se disuelve en THF:agua (4:1, 20 ml) y se añade una solución de hidróxido de litio (10 mmol, 239 mg) en agua (4 ml). La mezcla de reacción se agita hasta que el éster se agota, según se indica mediante TLC, y se vierte en agua, antes de que el pH se ajuste a <5 con HCl. La mezcla se

extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las partes orgánicas combinadas se secan (salmuera, MgSO₄) y se concentran a vacío para proporcionar el ácido en bruto, que se purifica mediante HPLC de fase inversa o cromatografía de columna, para proporcionar el ácido R-3,4-bis(terc-butildimetilsililo)butílico deseado.

El ácido protegido se usa en la preparación de un profármaco de abiraterona



5

Una solución de ácido R-3,4-bis(terc-butildimetilsililo)butílico (1,0 mmol, 349 mg), abiraterona (1,0 mmol, 374 mg) en diclorometano (10 ml) se trata con EDC-HCl (1,0 mmol, 192 mg) y DMAP (0,1 mmol, 12 mg). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante tres horas y seguidamente se vierte en HCl 1 N. La fase acuosa se separa, se lava con diclorometano (3 x 20 ml), y las partes orgánicas combinadas se lavan (3 x 50 ml de HCl 1 N, 1 x 50 ml de NaHCO₃ acuoso al 5%), se secan y se concentran, siendo purificado el residuo mediante cromatografía de columna rápida (sílice, elución con EtOAc/heparanos) para proporcionar el éster bis-protegido deseado.

10

El éster protegido de bis-sililo (0,5 mmol, 358 mg) se disuelve en THF (5 ml) y se añade una solución de TBAF (1,0 M en THF, 1,1 ml). La solución se agita durante 2,5 horas y se vierte en agua (10 ml). La fase acuosa se extrae con EtOAc (3x 20 ml) y las partes orgánicas combinadas se secan (salmuera, MgSO₄) y se concentran a vacío, siendo purificado el residuo mediante cromatografía de columna rápida (sílice, elución con EtOAc/heparanos) para proporcionar el dihidroxi-éster deseado.

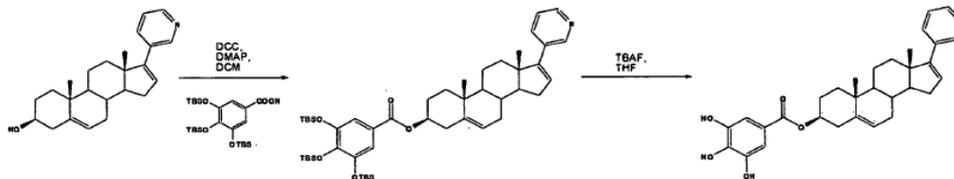
15

Una solución del éster R-3,4-dihidroxi-butirílico de abiraterona (0,5 mmol, 238 mg) en piridina es tratada con cloruro de toluenosulfonilo (0,5 mmol, 95 mg) y se agita durante 24 horas a 4 °C. La mezcla se vierte en agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 50 ml). Las partes orgánicas se lavan (3 x HCl 1 N 1 x NaHCO₃ al 5%), se secan (salmuera, MgSO₄) y se concentran a vacío (<20 °C) siendo usado el residuo directamente en la siguiente etapa.

20

El éster de toluenosulfonato en bruto de la etapa anterior se disuelve en tolueno (50 ml) y se agita mientras se añade trimetilamina (0,8 mmol, 47 mg, 74 µl). La mezcla resultante se calienta tres horas o hasta que el agotamiento del éster de toluenosulfonato es indicado mediante análisis de HPLC o TLC. La mezcla resultante se filtra y los sólidos se lavan con tolueno. El éster de R-3-hidroxi-4-trimetilamonio-butirato de abiraterona se purifica mediante HPLC de fase inversa.

25 Ejemplo 3. Éster de ácido gálico y abiraterona



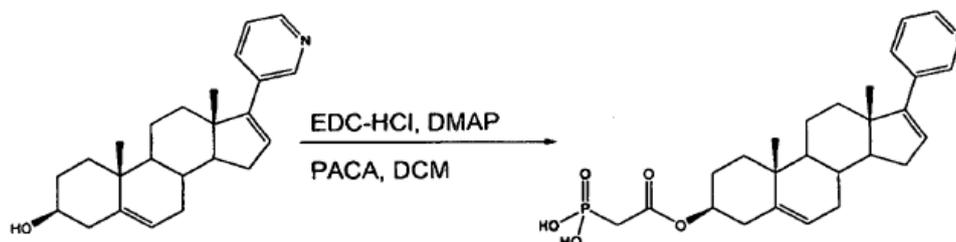
30

Una solución de abiraterona (2 mmol, 747 mg), ácido 3,4,5-tris[(terc-butildimetilsililo)oxi]benzoico (2 mmol, 1,026 g) y 4-dimetilaminopiridina (1,0 mmol, 122 mg) en diclorometano (10 ml) se agita mientras se añade dicitclohexilcarbodiimida (2,0 mmol, 412 mg). La suspensión resultante se agita durante tres horas y seguidamente se filtra para separar dicitclohexilurea precipitada. El filtrado se lava con HCl 1 N (2 x 50 ml) y las capas ácidas se extraen con diclorometano (1 x 100 ml). Las partes orgánicas combinadas se secan (salmuera, MgSO₄) y se concentran a vacío para proporcionar un sólido. El sólido se purifica mediante cromatografía de columna rápida (gel de sílice, CHCl₃-MeOH) para proporcionar el éster protegido de tris-sililo puro.

El éster anteriormente preparado se disuelve en THF (8ml) y se añade TBAF en forma de una solución en THF (1M,

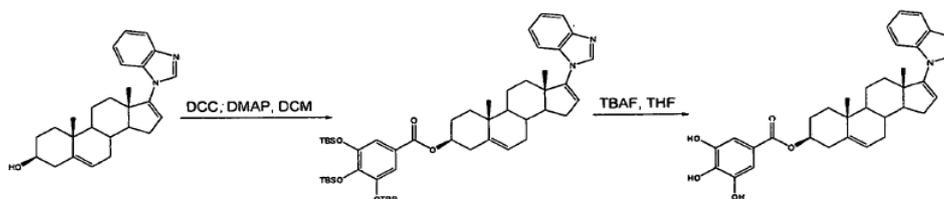
6 ml, 6 mmol) y la solución resultante se agita durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en cloruro de sodio acuoso semi-saturado y se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). Las partes orgánicas combinadas se lavan (1 x HCl 1 N, 1 x agua), se secan (salmuera, MgSO₄) y se concentran a vacío para proporcionar el éster gálico en bruto, que se purifica mediante cromatografía de columna rápida (gel de sílice, CHCl₃-MeOH) para proporcionar el material deseado puro.

Ejemplo 4. Éster de ácido fosfonoacético y abiraterona



Una mezcla de ácido fosfonoacético (2 mmol, 280 mg), abiraterona (746 mg, 2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2,5 eq, 305 mg) en diclorometano (15 ml) se agita mientras se añade EDC-HCl (385 mg, 2,0 mmol). La mezcla resultante se agita durante ocho horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en HCl 1 N (100 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinan, se secan (salmuera, MgSO₄) y se concentran. El residuo se purifica mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el éster de ácido fosfonoacético deseado y abiraterona.

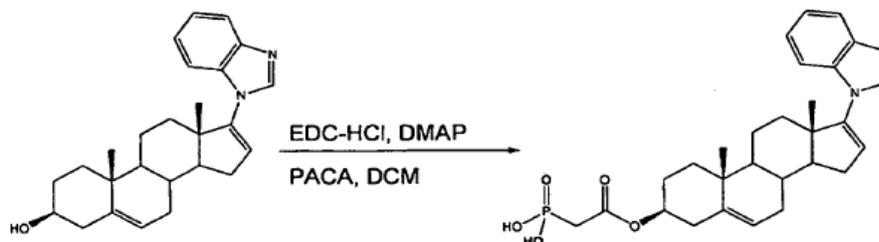
Ejemplo 5. Éster de ácido gálico y compuesto 5



Una solución de compuesto 5 (2 mmol, 777 mg), ácido 3,4, 5-tris[(terc-butil-dimetilsilil)oxi]benzoico (2 mmol, 1,026 g), y 4-dimetilaminopiridina (1,0 mmol, 122 mg) en diclorometano (100 ml) se agita mientras se añade dicitohexilcarbodiimida (2,0 mmol, 412 mg). La suspensión resultante se agita durante tres horas y seguidamente se filtra para separar dicitohexilurea precipitada. El filtrado se lava con HCl 1 N (2 x 50 ml) y las capas ácidas se extraen con diclorometano (1 x 100 ml). Las partes orgánicas combinadas se secan (salmuera, MgSO₄) y se concentran a vacío para proporcionar un sólido. El sólido se purifica mediante cromatografía de columna rápida (gel de sílice, CHCl₃-MeOH) para proporcionar el éster protegido de tris-sililo puro.

El éster anteriormente preparado se disuelve en THF (8ml) y se añade TBAF en forma de una solución en THF (1M, 6 ml, 6 mmol) y la solución resultante se agita durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en cloruro de sodio acuoso semi-saturado y se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). Las partes orgánicas se lavan (1 x HCl 1 N, 1 x agua), se secan (salmuera, MgSO₄) y se concentran a vacío para obtener el éster gálico en bruto, que se purifica mediante cromatografía de columna rápida (gel de sílice, CHCl₃-MeOH) para proporcionar el material deseado puro.

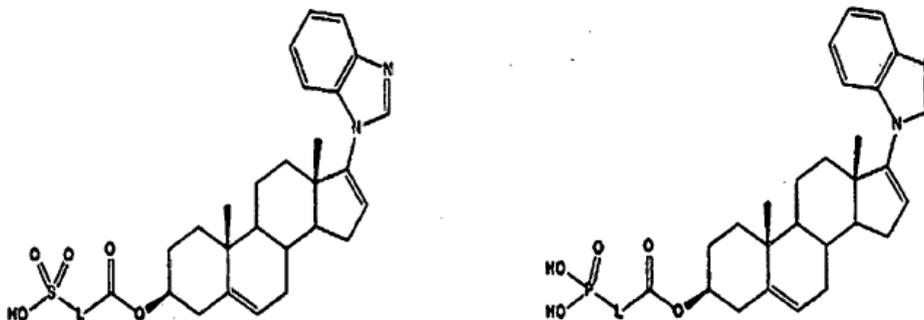
Ejemplo 6. Éster de ácido fosfonoacético y compuesto 5



Una mezcla de ácido fosfonoacético (2 mmol, 280 mg), compuesto 5 (776 mg, 2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2,5 eq, 305 mg) en diclorometano (15 ml) se agita mientras se añade EDC-HCl (384 mg, 2,0 mmol). La mezcla resultante se agita durante ocho horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en HCl 1 N (100 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinan, se secan (salmuera, MgSO₄) y se concentran. El residuo se purifica mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el éster de ácido fosfonoacético y compuesto 5 deseado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



en la que L es un grupo alquilo C₁₋₁₂, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Una composición farmacéutica, que comprende compuestos de la reivindicación 1 y un vehículo para los mismos.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que la composición es una forma de dosificación oral, y en la opcionalmente la forma de dosificación oral es un comprimido, una capsulilla o una cápsula.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, para ser usado en el tratamiento de un cáncer o una enfermedad urogenital en un sujeto que lo necesita o lo desea.
- 10 5. El compuesto de la reivindicación 1 para ser usado como en la reivindicación 4, para tratar un cáncer urogenital y/o relacionado con andrógenos.
6. El compuesto de la reivindicación 1 para ser usado como en la reivindicación 4, para tratar cáncer de próstata.
7. El compuesto de la reivindicación 1 para ser usado como en la reivindicación 4, para tratar cáncer de mamas.
8. El compuesto de la reivindicación 1 para ser usado como en la reivindicación 4, para tratar un cáncer urogenital.
- 15 9. EL compuesto de la reivindicación 1 para ser usado como en la reivindicación 4, para tratar hiperplasia de próstata.
10. El compuesto de la reivindicación 1 para ser usado como en la reivindicación 4, para ser usado en combinación con otros tratamientos de cáncer seleccionados entre un anti-andrógeno, un inhibidor de CYP17, un agonista de hormonas liberador de hormona luteinizante, un fármaco para evitar la producción de andrógenos por las glándulas adrenales, un estrógeno y un fármaco de quimioterapia.
- 20 11. Un compuesto de la reivindicación 1 o un compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, en el que L es un grupo alquilo C₁.