



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 1008745-1 A2



(22) Data do Depósito: 05/02/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 12/08/2010

(54) Título: PRÓ-FÁRMACOS DE INIBIDORES ESTEROIDAIIS DE CYP17/ANTIANDROGÊNIOS

(51) Int. Cl.: C07J 43/00; A61K 31/58; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 05/02/2009 US 61/150,031.

(71) Depositante(es): TOKAI PHARMACEUTICALS, INC.

(72) Inventor(es): DAVID SCOTT CASEBIER.

(86) Pedido PCT: PCT US2010023391 de 05/02/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/091306 de 12/08/2010

(85) Data da Fase Nacional: 05/08/2011

(57) Resumo: PRÓ-FÁRMACOS DE ANTIANDROGÊNIOS/INIBIDORES DE CYP17 ESTEROIDAL Pró-fármacos de esteróides C-17-heterocíclicos fornecendo biodisponibilidade oral melhorada e farmacocinética são descritos. Os fármacos são inibidores da enzima humana CYP 17, assim como antagonistas potentes de ambos os receptores do tipo selvagem e mutante de andrógeno (AR), e são úteis para o tratamento de câncer urogenital e/ou relacionadas a andrógeno, as doenças e/ou condições, tais como câncer de próstata humana, câncer de mama, e hiperplasia de próstata. A divulgação descreve métodos de síntese e usando a pró-fármacos na terapia do câncer.

PRÓ-FÁRMACOS DE INIBIDORES ESTEROIDAIIS DE
CYP17/ANTIANDROGÊNIOS

REFERÊNCIA CRUZADA

Este pedido reivindica o benefício do Pedido U.S.
5 Provisório N° 61/150.031, depositado em 5 de fevereiro de
2009, e que é aqui incorporado por referência em sua
totalidade

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção fornece novos pró-fármacos de inibidores
10 esteroidais de CYP17 para o tratamento de cânceres, doenças
e/ou condições urogenitais e/ou relacionados aos
androgênios, incluindo câncer de próstata resistente à
castração, à síntese dessas novas entidades químicas e aos
métodos de utilização das mesmas no tratamento de cânceres,
15 doenças e/ou condições urogenitais e/ou relacionados aos
androgênios.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

O câncer de próstata (PCA) é a malignidade e causa
relacionada à idade mais comum de morte por câncer em todo
20 o mundo. Com exceção do câncer do pulmão, o PCA é a forma
de câncer mais comum nos homens, e a segunda causa
principal de morte nos homens dos Estados Unidos. Nos
Estados Unidos em 2008, foi estimado que 186.320 novos
casos de câncer de próstata seriam diagnosticados e cerca
25 de 28.660 homens morreriam dessa doença, com homens afro-
americanos e homens jamaicanos com ascendência africana
tendo as maiores taxas de incidência deste no mundo
("American Cancer Society" - "Cancer Facts and Figures"
2008).

30 Os androgênios têm um papel importante no

desenvolvimento, crescimento e progressão de PCA (McConnell, J.D., *Urol. Clin. North Am.*, 1991, 18: 1-13), com os dois androgênios mais importantes nessa questão sendo a testosterona, das quais 90% são sintetizados nos testículos, e o restante (10%) sendo sintetizado pelas glândulas adrenais, e o androgênio mais potente, diidrotestosterona (DHT), no qual a testosterona é convertida pela enzima esteróide, 5 α -redutase, que está localizada primariamente na próstata (Bruchovsky, N. e cols., *J. Biol. Chem.*, 1968, 243, 2.012-2.021).

Huggins e cols. introduziram a privação de androgênio como uma terapia para o PCA avançado e metastático em 1941 (Huggins, C. e cols., *Arch. Surg.*, 1941, 43, 209-212), e, desde então, foi demonstrado que a terapia de ablação de androgênio produz as respostas mais benéficas em vários quadros em pacientes com PCA (Denmeade, S.R. e cols., *Nature Rev. Cancer*, 2002, 2: 389-396). A orquidectomia (cirúrgica ou médica com um agonista de GnRH) permanece a opção de tratamento-padrão para a maioria dos pacientes com câncer de próstata, reduzindo ou eliminando a produção de androgênio pelos testículos, mas não afetando a síntese de androgênio nas glândulas adrenais. Vários estudos relataram que uma terapia combinada de orquidectomia com antiandrogênios para inibir a ação de androgênios adrenais prolonga significativamente a sobrevida de pacientes com PCA (Crawford, E.D. e cols., *New Engl. J. Med.*, 1989, 321, 419-424; Crawford, E.D. e cols., *J. Urol.*, 1992, 147: 417A; e Denis, L., *Prostate*, 1994, 5 (Supl.), 17s-22s).

Em um artigo recente por Mohler e colaboradores (Mohler, J.L. e cols., *Clin. Cancer Res.*, 2004, 10, 440-

448), foi demonstrado claramente que testosterona e diidrotestosterona ocorrem em tecidos de PCA recorrente em níveis suficientes para ativar receptores de androgênio. Além disso, usando definição de perfil baseado em microarranjo de modelos isogênicos de xenoenxerto de PCA, Sawyer e colaboradores (Chen, C.D. e cols., *Nat. Med.*, 2004, 10, 33-39) verificaram que um aumento modesto no mRNA de receptor de androgênio era a única alteração associada consistentemente ao desenvolvimento de resistência à terapia com antiandrogênio. Compostos potentes e específicos que inibem a síntese de androgênio nos testículos, adrenais e em outros tecidos podem, portanto, ser mais eficazes para o tratamento de PCA (Njar, V.C.O. e Brodie, A.M.H., *Current Pharm. Design*, 1999, 5: 163-180).

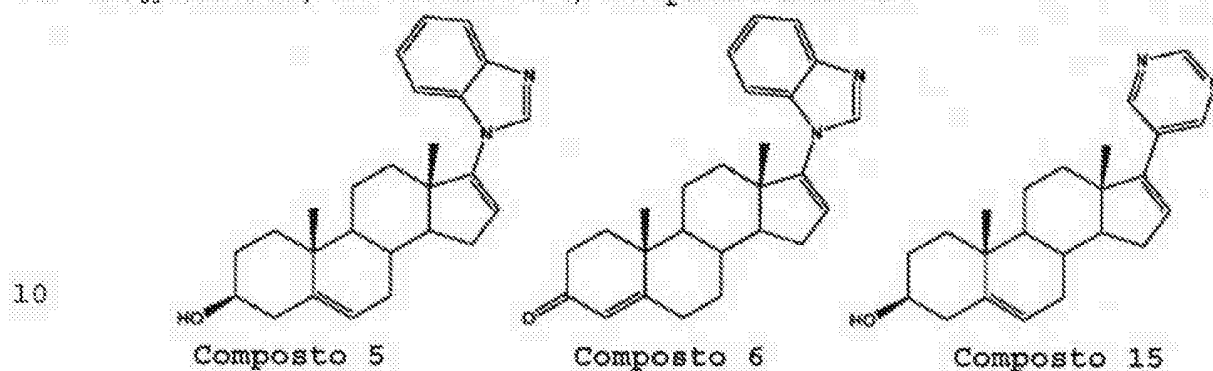
Nos testículos e glândulas adrenais, a última etapa na biossíntese de testosterona envolve duas reações cruciais que ocorrem sequencialmente, ambas as reações sendo catalisadas por uma única enzima, a citocromo P450 monooxigenase 17 α -hidroxilase/17,20-liase (CYP17) (Hall, P.F., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 1991, 40, 527-532). Cetoconazol, um agente antifúngico que também inibe enzimas P450, também é um inibidor de CYP17 modesto, e foi usado clinicamente para o tratamento de PCA (Trachtenberg, J. e cols., *J. Urol.* 1983, 130, 152-153). Foi relatado que a posologia cuidadosa do tratamento pode produzir respostas prolongadas em pacientes com câncer de próstata de outro modo resistente à castração (Muscato, J.J. e cols., *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 1994, 13: 22 (Resumo)). Além disso, verificou-se que o cetoconazol retém atividade em pacientes com PCA avançado com progressão, apesar da retirada de

flutamida (Small, E.J. e cols., *J. Urol.*, 1997, 157, 1.204-1.207), e embora o fármaco agora tenha sido retirado do uso por causa de toxicidade hepática e de outros efeitos colaterais, os resultados do cetoconazol sugerem que inibidores de CYP17 mais potentes e seletivos poderiam fornecer agentes úteis para o tratamento dessa doença, até mesmo em estágios avançados, e em alguns pacientes que podem parecer ser refratários aos hormônios.

Foram relatados diversos inibidores esteroidais e não esteroidais de CYP17 potentes, alguns dos quais demonstraram ser inibidores potentes da produção de testosterona em modelos em roedores (Njar e Brodie, op. cit.). Recentemente, Jarman e colaboradores descreveram o impacto hormonal de seu inibidor de CYP17 mais potente, abiraterona, em pacientes com câncer de próstata (O'Donnell, A. e cols., *Br. J. Cancer*, 2004, 90: 2.317-2.325). Alguns inibidores de CYP17 potentes também demonstraram inibir 5 α -redutase e/ou ser antiandrogênicos potentes com atividade antitumoral potente em modelos animais (Njar e Brodie, op. cit., e Long, B.J. e cols., *Cancer Res.*, 2000, 60, 6.630-6.640).

Além da abiraterona e das publicações relacionadas de Barrie e Jarman, Njar e cols. revelaram uma série de inibidores de CYP17/antiandrogênicos potentes, os 17-benzoazóis, 17-pirimidinoazóis e 17-diazinas, no Pedido de Patente Internacional Publicado WO 2006/093993 ("University of Mariland"). Esses compostos são inibidores potentes da enzima CYP17 humana, além de antagonistas potentes de receptores de androgênio (AR) tanto do tipo selvagem quanto mutante. Inibidores de CYP17 particularmente potentes

incluíam 3- β -hidróxi-17-(1*H*-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno (Composto 5), 17-(1*H*-benzimidazol-1-il)androsta-4,16-dieno-3-ona (Composto 6) e 3- β -hidróxi-17-(5'-pirimidil)androsta-5,16-dieno (Composto 15), com valores de IC_{50} de 300, 915 e 500 nM, respectivamente.



Os Compostos 5, 6 e 15 foram eficazes na competição com a ligação de 3H -R1881 (metiltrienolona, um androgênio sintético estável) tanto ao LNCaP AR mutante quanto ao AR do tipo selvagem, com uma eficiência de ligação 2,2 a 5 vezes maior para o último. Os Compostos 5 e 6 também demonstraram ser antagonistas puros de AR potentes, com estudos de crescimento celular demonstrando que os Compostos 5 e 6 inibem o crescimento de células de câncer de próstata LNCaP e LAPC4 estimuladas por DHT com valores de IC_{50} na faixa micromolar baixa (ou seja, $< 10 \mu M$). Suas potências inibidoras eram comparáveis com aquela de casodex, mas acentuadamente superiores à da flutamida.

20

A farmacocinética dos Compostos 5 e 6 em camundongos demonstrou que, após a administração s.c. de 50 mg/kg de Compostos 5 e 6, ocorreram níveis plasmáticos de pico de 16,82 e 5,15 ng/ml, respectivamente, após 30 a 60 minutos, ambos os compostos foram depurados rapidamente do plasma (meias-vidas terminais de 44,17 e 39,93 minutos, respectivamente), e nenhum era detectável em 8 horas. O

30

Composto 5 era rapidamente convertido em um metabólito, temporariamente identificado como 17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-3-ona.

Quando testado in vivo, o Composto 5 provou ser muito eficaz na inibição do crescimento de xenoenxerto de tumor de próstata humano androgênio-dependente LAPC4, enquanto o Composto 6 provou ser ineficaz. A administração do Composto 5 (50 mg/kg, duas vezes ao dia) resultou em uma redução de 93,8% ($P = 0,00065$) no volume tumoral final médio, comparado com controles, e ele também foi significativamente mais eficaz do que a castração. Este foi o primeiro exemplo de um agente anti-hormonal (um inibidor da síntese de androgênio (inibidor de CYP17)/antiandrogênio) que é significativamente mais eficaz do que a castração na supressão de crescimento de tumor de próstata androgênio-dependente. À luz dessas propriedades anticâncer impressionantes, o Composto 5 e análogos podem ser usados para o tratamento de câncer de próstata humano, bem como de câncer de mama, câncer ovariano e outros cânceres urogenitais ou outras condições ou doenças relacionadas aos androgênios.

Além da eficácia de um composto, a biodisponibilidade oral também é freqüentemente uma consideração importante para o desenvolvimento de moléculas como agentes terapêuticos. As propriedades físicas calculadas do Composto 5, por exemplo, satisfazem tanto a "regra de cinco" de Lipinski (Lipinski, C.A., *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 2000, 44, (1), 235-49) quanto à regra proposta recentemente por Veber e cols. (Veber, D.F. e cols., *J. Med. Chem.* 2002, 45, (12), 2.615-23) para previsão de uma

probabilidade aumentada de biodisponibilidade oral elevada ou fármaco-like para novos candidatos a fármacos, como apresentado para o Composto 5 na Tabela 1. Esses dados sugerem que o composto deve ser oralmente biodisponível e, dessa forma, um forte candidato a fármaco.

Tabela 1: Propriedades moleculares do Composto 5 (VN/124-1) com base nos critérios de Lipinski e de Verber

A. Critério de Lipinski	Limite	VN/124-1	Resultados
Doadores de ligação de hidrogênio	≤ 5	1	Aprovado
Aceptores de ligação de hidrogênio	≤ 10	2	Aprovado
Peso molecular	≤ 500	388,2515	Aprovado
CLogP	< 5	5,822	Reprovado
B. Critério de Verber			
Número de ligações giráveis	≤ 10	1	Aprovado
Área de superfície polar	$\leq 140^\circ \text{ A}^2$	$38,05^\circ \text{ A}^2$	Aprovado
Soma de doadores e aceptores de ligação de hidrogênio	≤ 12	3	Aprovado

No entanto, alguns estudos iniciais indicaram que o Composto 5 possui biodisponibilidade oral baixa (aproximadamente 10%) em ratos. Com base na regra de Lipinski, o Composto 5 possui um valor de cLogP maior (ou seja, >5), o que poderia ser a principal razão para o achado de baixa biodisponibilidade oral, como é típico de muitos esteróides. Como as administrações orais de fármacos são geralmente preferidas, é importante encontrar formas de

aumentar a biodisponibilidade oral de esteróides exemplificados pelo Composto 5, bem como de outros compostos apresentados em WO 2006/093993.

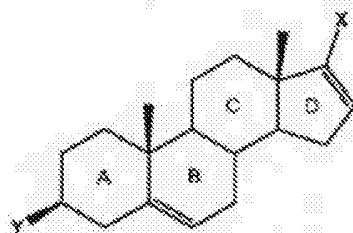
Adicionalmente, modificações da estrutura de um composto, de tal modo que a meia-vida sérica seja estendida e C_{max} seja retardada, são desejadas, em função dos melhores regimes de dosagem e da liberação consistente do fármaco ao alvo em uma única dosagem.

Fundamentos adicionais da invenção estão contidos nas Patentes U.S. 5.604.213 (Barrie e cols.); 5.994.335 (Brodie e cols.); 6.200.965 (Brodie e cols.); e 6.444.683 (Brodie e cols.).

Todas as referências aqui citadas são incorporadas por referência em sua totalidade.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em algumas modalidades, a invenção contempla um composto de Fórmula I:



Fórmula I

em que:

a estrutura do anel ABC é opcionalmente substituída independentemente em cada posição e em que substituintes de hidrogênio em átomos de carbono adjacentes da estrutura do anel ABC são opcionalmente removidos e substituídos por uma ligação-pi entre os átomos de carbono adjacentes;

Y é $Z-L-C(=O)O^-$; e

X é um heterociclo opcionalmente substituído que é um

grupo piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, benzimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol ou pirimidinotriazol, em que o grupo benzimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol ou pirimidinotriazol está
 5 ligado à posição C17 por meio de um átomo de nitrogênio em um anel de 5 membros do heterociclo, e o grupo piridina, pirazina, pirimidina ou piridazina está ligado à posição C17 por meio de um átomo de carbono do heterociclo;

L é C_1 - C_{12} -alquil, flúor- C_2 - C_6 -alquil, aril, arilalquil, alquilaril, alcoxialquil, polialcoxialquil ou
 10 heteroaril, qualquer um deles sendo opcionalmente cíclico, ou, junto com Z, forma um anel, em que L é opcionalmente substituído com um ou mais de alquil, arilalquil, alquilaril, alquilheteroaril, halogênio, hidroxil, alcóxi e
 15 mercaptano; e

Z é um grupo com carga que está carregado sob condições fisiológicas normais, em que o grupo com carga é um ácido sulfônico; um ácido fosfônico; um fluoralcanol; ou um grupo hidroxil ácido,

20 ou

X é um grupo piridina opcionalmente substituído;

L é C_1 - C_{12} -alquil, flúor- C_2 - C_6 -alquil, aril, arilalquil, alquilaril, alcoxialquil, polialcoxialquil ou heteroaril, qualquer um deles sendo opcionalmente cíclico,
 25 ou, junto com Z, forma um anel, em que L é opcionalmente substituído com um ou mais de alquil, arilalquil, alquilaril, alquilheteroaril, halogênio, hidroxil, alcóxi, alquilamino e mercaptano; e

Z é um grupo com carga que está carregado sob
 30 condições fisiológicas normais, em que o grupo com carga é

um grupo de amônio quaternário da fórmula $(R^1N^1)^+$, em que cada grupo R é independentemente C₁-C₇-alquil ramificado, C₁-C₇-alquil de cadeia linear, aril, alquilaril, aralquil, heteroaril, ou dois ou mais grupos R em conjunto formam um
5 anel; um ácido sulfônico; um ácido fosfônico; um fluoralcanol; ou um grupo hidroxil ácido, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Em algumas modalidades, a invenção contempla uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade
10 terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos da invenção e um ou mais excipientes, agentes de volume, aglutinantes, agentes de fluxo, agentes de liberação, veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

Em algumas modalidades, a invenção contempla um método
15 de tratamento de um câncer ou uma doença urogenital em um indivíduo que o necessita ou deseja, o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção.

Em algumas modalidades, a invenção contempla um método
20 de tratamento de um câncer ou uma doença urogenital em um indivíduo que o necessita ou deseja, o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, em combinação com uma terapia hormonal, uma quimioterapia, uma
25 radioterapia, uma imunoterapia ou cirurgia.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Como aqui usados, os seguintes termos possuem as seguintes definições, a menos que especificado de forma diferente.

30 Alquil é um grupo C₁-C₁₂-linear, C₁-C₁₂-ramificado ou

C₃-C₁₂-cíclico, opcionalmente substituído independentemente em cada posição com um ou mais de hidroxil, metóxi, etóxi, sulfidril, metilmercapto, etilmercapto, flúor, cloro, bromo, iodo, aril e heteroaril.

5 Aril é um sistema aromático mono- ou policíclico. Exemplos não limitantes de aril incluem fenil, naftil, indenil, fluorenil, fenantrenil e azulênil. Aril é opcionalmente substituído independentemente em cada posição com um ou mais de hidroxil, metóxi, etóxi, sulfidril, metilmercapto, etilmercapto, flúor, cloro, bromo, iodo, oxo
10 e heteroaril. Em algumas modalidades, grupos aril contêm de cinco a dez átomos no anel.

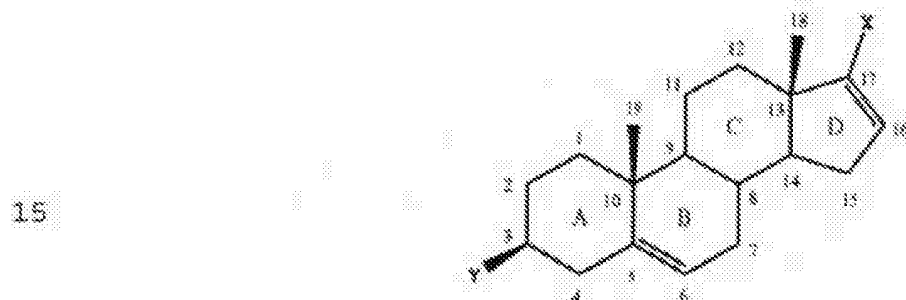
 Heteroaril é um sistema aromático mono- ou policíclico que compreende pelo menos um anel aromático com pelo menos
15 um heteroátomo no anel, em que o heteroátomo é nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Heteroaril é opcionalmente substituído independentemente em cada posição com hidroxil, metóxi, etóxi, sulfidril, metilmercapto, etilmercapto, flúor, cloro, bromo, iodo, oxo e aril. Exemplos não limitantes de
20 grupos heteroaril incluem furano, tiofeno, pirrol, pirrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazol, tiadiazol, oxadiazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, triazina, indol, carbazol, benzofurano, benzotiofeno, benzotiazol, indazol, quinolina,
25 isoquinolina, cinolina e ftalazina. Em algumas modalidades, grupos heteroaril contêm de cinco a doze átomos no anel.

 Alquilaril é um grupo alquil que está distalmente anexado por meio de um grupo aril, por exemplo, tolil.

 Aralquil é um grupo aril que está distalmente anexado
30 por meio de um grupo alquil, por exemplo, benzil.

Polialcoxil é poli(propileno glicol) ou poli(etileno glicol), em que os monômeros estão repetidos 2-100 vezes, em que esses grupos polialcoxi podem ser definidos pela gama precisa de unidades de repetição (por exemplo, 35-40),
 5 pelo pico visado de distribuição de envelope nas unidades de repetição (por exemplo, 114 de PEG5000), ou por uma seleção quanto à solubilidade ou propriedades físicas, e em que esses grupos são opcionalmente "cobertos" por um grupo alquil (MPEG5000 para metóxi-PEG5000) ou um grupo aril, por
 10 exemplo, fenil (polialcoxilaril).

A numeração do núcleo de esteróide aqui usada é:



Numeração do núcleo de esteróide

A presente invenção contempla o uso de pró-fármacos (versões modificadas ou precursores de um composto parente, projetados para aprimorar as propriedades de liberação e serem convertidos no composto parente no corpo de uma forma consistente, previsível), para aumentar a biodisponibilidade oral e farmacocinética de agentes terapêuticos eficazes. A invenção fornece pró-fármacos de
 20 C-17 heterociclos esteroidais, e métodos de síntese e utilização dos mesmos para tratar cânceres, doenças e condições urogenitais e/ou relacionados aos androgênios.

Em algumas modalidades, um pró-fármaco da invenção compreende um grupo de pró-fármaco no carbono 3 no anel "A" do composto. Em algumas modalidades, o grupo de pró-fármaco
 30

compreende uma ligação éster. Em algumas modalidades, o grupo de pró-fármaco está anexado ao anel A pela ligação éster. Em algumas modalidades, o grupo de pró-fármaco compreende um grupo com carga. Um grupo com carga é um grupo que está carregado sob condições fisiológicas normais. Exemplos não limitantes de um grupo com carga incluem grupos de trialkilamônio, grupos de amônio quaternário, ácidos sulfônicos, ácidos fosfônicos, fluoralcânóis; ou grupos hidroxil ácidos. Em algumas modalidades, um grupo hidroxil ácido é tornado ácido pelo efeito de ressonância e/ou indutivo de um grupo removedor de elétrons próximo. Em algumas modalidades, um grupo hidroxil ácido é tornado ácido pelo efeito de ressonância e/ou indutivo de um grupo removedor de elétrons próximo, em que o grupo hidroxil ácido é mais ácido do que um grupo hidroxil análogo desprovido do grupo removedor de elétrons próximo. Em algumas modalidades, o grupo hidroxil ácido é mais ácido do que água. Em algumas modalidades, o grupo hidroxil ácido é fenólico. Em algumas modalidades, o grupo hidroxil ácido possui uma carga negativa substancial em água. Em algumas modalidades, o grupo hidroxil ácido existe substancialmente como um alcóxido em água. Em algumas modalidades, o grupo hidroxil ácido possui uma carga negativa substancial em fluidos fisiológicos. Em algumas modalidades, o grupo hidroxil ácido possui uma carga negativa substancial sob condições fisiológicas normais. Em algumas modalidades, o grupo hidroxil ácido existe substancialmente como um alcóxido sob condições fisiológicas normais. Em algumas modalidades, condições fisiológicas normais são condições inerentes em um

organismo vivo.

Em algumas modalidades, o grupo com carga está conectado à ligação éster por um grupo de ligação. Em algumas modalidades, o grupo de ligação é C₁-C₁₂-alquil, 5 flúor-C₂-C₆-alquil, aril, arilalquil, alquilaril, alcoxialquil, polialcoxialquil ou heteroaril. Em algumas modalidades, o grupo de ligação é cíclico. Em algumas modalidades, o grupo de ligação, junto com o grupo com carga, forma um anel. Em algumas modalidades, o grupo de 10 ligação é opcionalmente substituído com um ou mais de alquil, aril, heteroaril, aralquil, alquilaril, halogênio, hidroxil, alcóxi, alquilamino e mercaptano.

Em algumas modalidades, o grupo de pró-fármaco é uma espécie de amônio quaternário, por exemplo, betaina, 15 carnitina e cocamidopropilbetaina (CAPB). Em algumas modalidades, o grupo de pró-fármaco é um oxicarbonilalquilsulfonato; um oxicarbonilalquilsulfonato; ou um carboxilato fenólico, por exemplo, ácido siríngico ou ácido gálico, ou um sal farmaceuticamente aceitável de 20 qualquer composto desse tipo. A invenção também contempla análogos sintéticos desses compostos. Em algumas modalidades, o análogo sintético possui biodisponibilidade aumentada. Em algumas modalidades, o análogo sintético possui farmacocinética aprimorada. Em algumas modalidades, 25 o grupo de pró-fármaco se fragmenta *in vivo* para fornecer um fármaco.

Em algumas modalidades, um pró-fármaco se fragmenta sob um conjunto de condições fisiológicas. Em algumas modalidades, o conjunto de condições fisiológicas que 30 fragmenta um pró-fármaco é geral. Em algumas modalidades, o

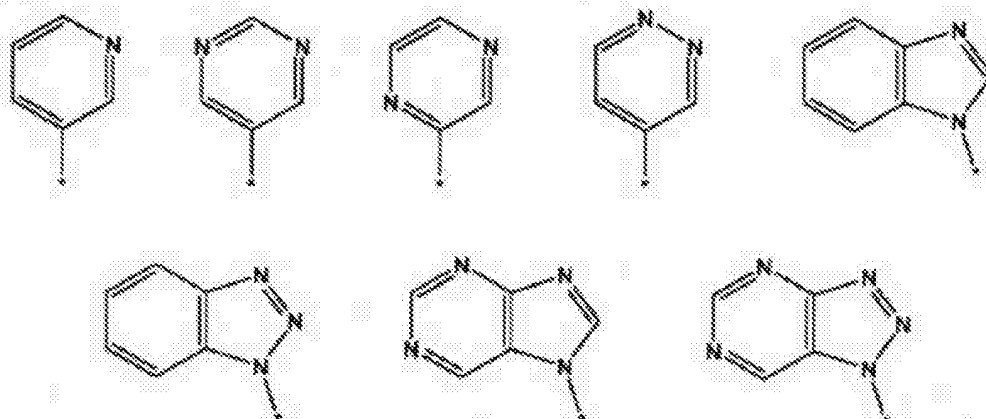
conjunto de condições fisiológicas que fragmenta um pró-fármaco é específico para a identidade do pró-fármaco. Em algumas modalidades, o conjunto de condições fisiológicas compreende pH. Em algumas modalidades, o conjunto de condições fisiológicas compreende temperatura. Em algumas modalidades, o conjunto de condições fisiológicas compreende metabolismo. Em algumas modalidades, o conjunto de condições fisiológicas compreende hidrólise. Em algumas modalidades, o conjunto de condições fisiológicas compreende catálise. Em algumas modalidades, o conjunto de condições fisiológicas compreende atividade enzimática. Em algumas modalidades, o conjunto de condições fisiológicas compreende oxidação ou redução.

Em algumas modalidades, a substituição opcional para a estrutura do anel ABC inclui um ou mais de: C₁-C₆-alquil; C₁-C₆-alquil halogenado; C₁-C₆-alquenil; C₁-C₆-alquenil halogenado; halogênio; amino; aminoalquilenos; hidroxiimino; e hidróxi. Em algumas modalidades, um grupo alquenil está ligado à estrutura do anel ABC por um carbono sp³ do grupo alquenil. Em algumas modalidades, um grupo alquenil está ligado à estrutura do anel ABC por um carbono sp² do grupo alquenil. Em algumas modalidades, substituintes de hidrogênio em átomos de carbono adjacentes da estrutura do anel ABC são removidos e substituídos por uma ligação-pi entre os átomos de carbono adjacentes.

Em algumas modalidades, as funcionalidades piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, benzimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol ou pirimidinotriazol anexadas ao anel D são opcionalmente substituídas com um ou mais de halogênio, amino, aminoalquilenos, hidróxi, -SH, -S-

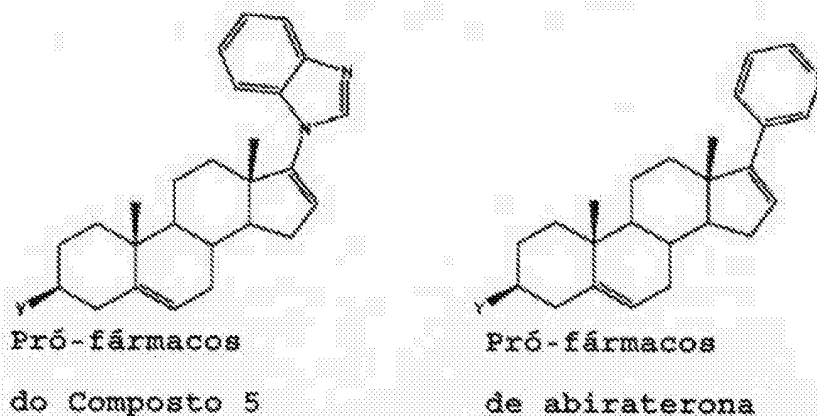
C_1 - C_6 -alquil, C_1 - C_6 -alquil e C_1 - C_6 -alquil halogenado.

Em algumas modalidades, os grupos piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, benzimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol e pirimidinotriazol são, respectivamente:



Em uma modalidade, a substituição do anel C consiste no grupo C_{13} metil.

Em algumas modalidades, o composto é um dos seguintes:

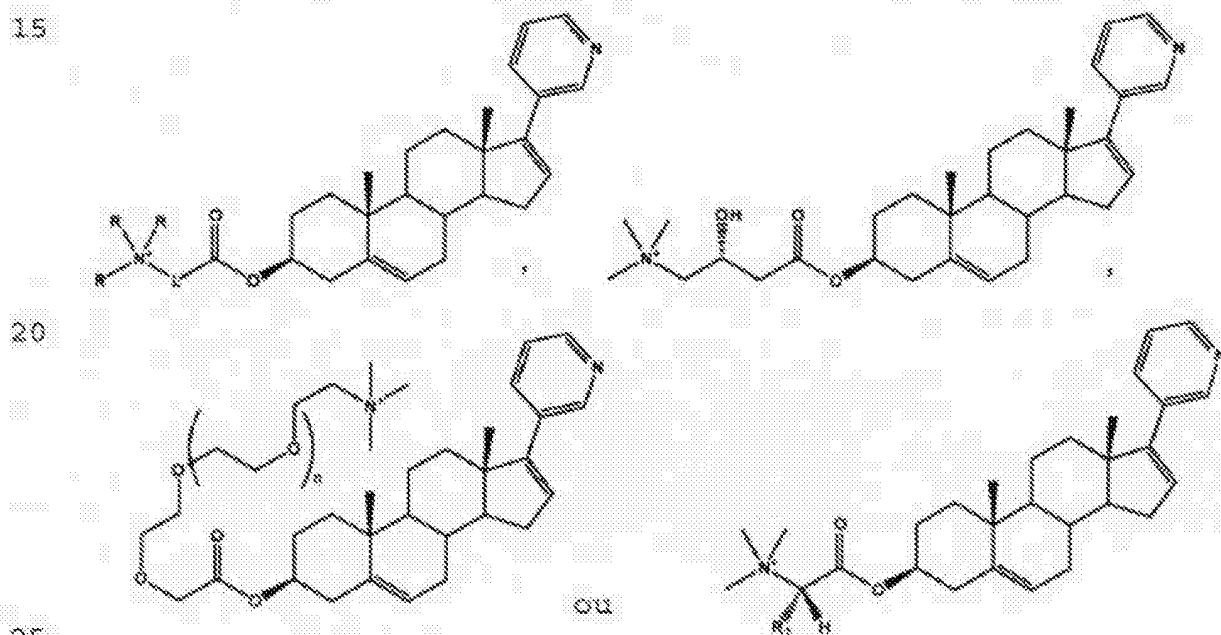


A habilidade do Composto 5 e da abiraterona para inibir CYP17 e esteróide 5α -redutases, a ligação e transativação de receptores de androgênio, e os efeitos antiproliferativos contra duas linhagens de células de câncer de próstata humano, LNCaP e LAPC-4, foram estudados e relatados em WO 2006/093993 e em Potter e cols. (Potter, G.A. e cols., *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 2.463-2.471). WO 2006/093993 também relatou a avaliação da farmacocinética

dos Compostos 5 e 6 do Esquema 1 em camundongos e as atividades antitumorais *in vivo* contra carcinoma de próstata humano LAPC-4 em camundongos. Essas referências são incorporadas por referência em sua totalidade.

5 Em uma modalidade, o pró-fármaco desta invenção inclui um grupo de pró-fármaco farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, o grupo de pró-fármaco está anexado ao fármaco por meio de uma ou mais ligações que são lábeis sob condições fisiológicas normais. Em algumas modalidades, o grupo de pró-fármaco fornece biodisponibilidade oral e farmacocinética aprimoradas em relação ao fármaco. Em algumas modalidades, o grupo de pró-fármaco é incorporado na posição Y de um composto de Fórmula I.

Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I é:



em que R^1 é H, alquil, alquilaril, mercaptoalquil, hidroxialquil, arilalquil, alquilamino, aminoalquil, alquilcarboxil, carboxialquil, alquilamido, amidoalquil, ou outro grupo derivado de aminoácidos naturais ou não naturais; R^2 é independentemente, em cada ocorrência, C_1 - C_5 -

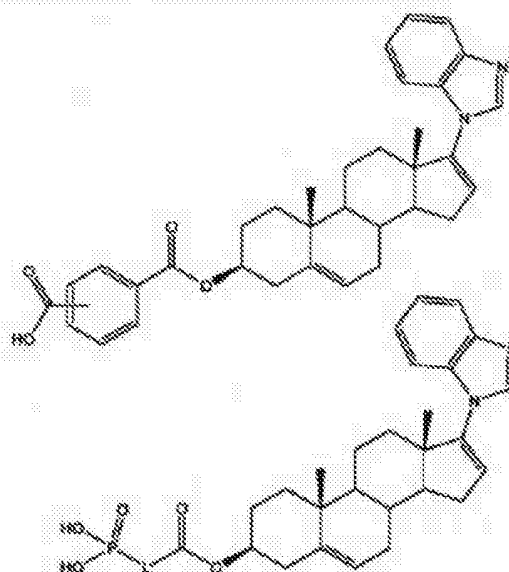
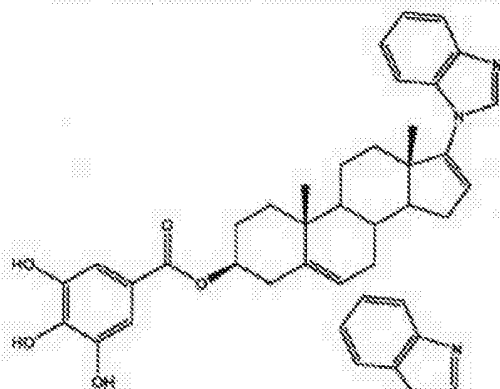
30

alquil, hidroxialquil, fenil, piridil, benzil ou alcoxialquil, em que cada grupo R pode ou não estar unido a outro grupo R para formar um anel; e n é de 1-50, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

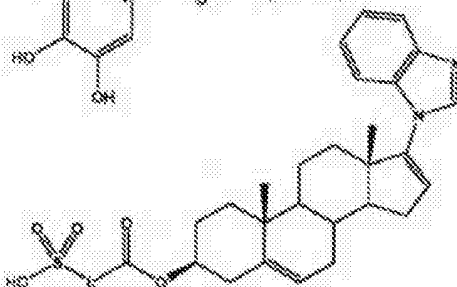
5 Em algumas modalidades, um valor para n é selecionado quanto às propriedades farmacocinéticas aprimoradas.

Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I é:

10



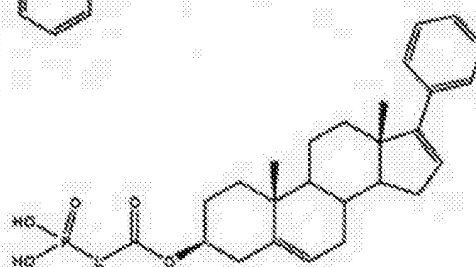
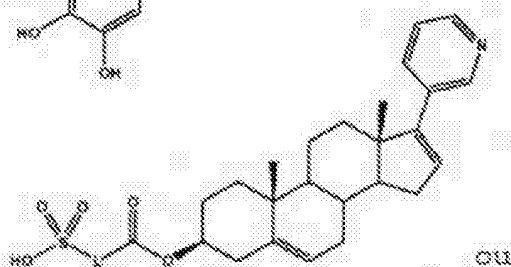
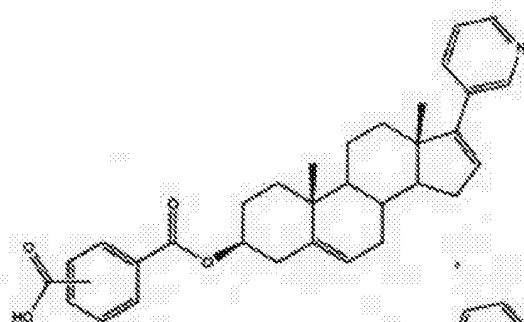
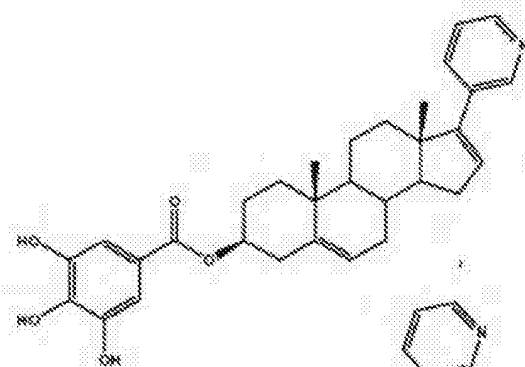
15



Em algumas modalidades, a substituição do grupo de
20 pró-fármaco é modificada para ajustar a pKa do pró-fármaco.
Em algumas modalidades, a substituição do grupo de pró-
fármaco é modificada para ajustar a pKa do pró-fármaco de
tal forma que o pró-fármaco exista em um estado carregado
no ponto de adsorção, distribuição, metabolismo e/ou
25 excreção desejado.

Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I é:

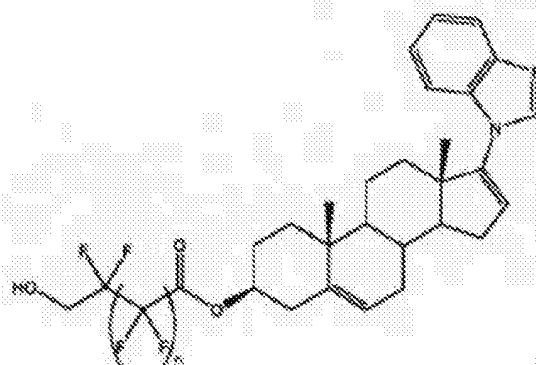
30



ou

Em algumas modalidades, a substituição do grupo de pró-fármaco é modificada para ajustar a pKa do pró-fármaco. Em algumas modalidades, a substituição do grupo de pró-fármaco é modificada para ajustar a pKa do pró-fármaco de tal forma que o pró-fármaco exista em um estado carregado no ponto de adsorção, distribuição, metabolismo e/ou excreção desejado.

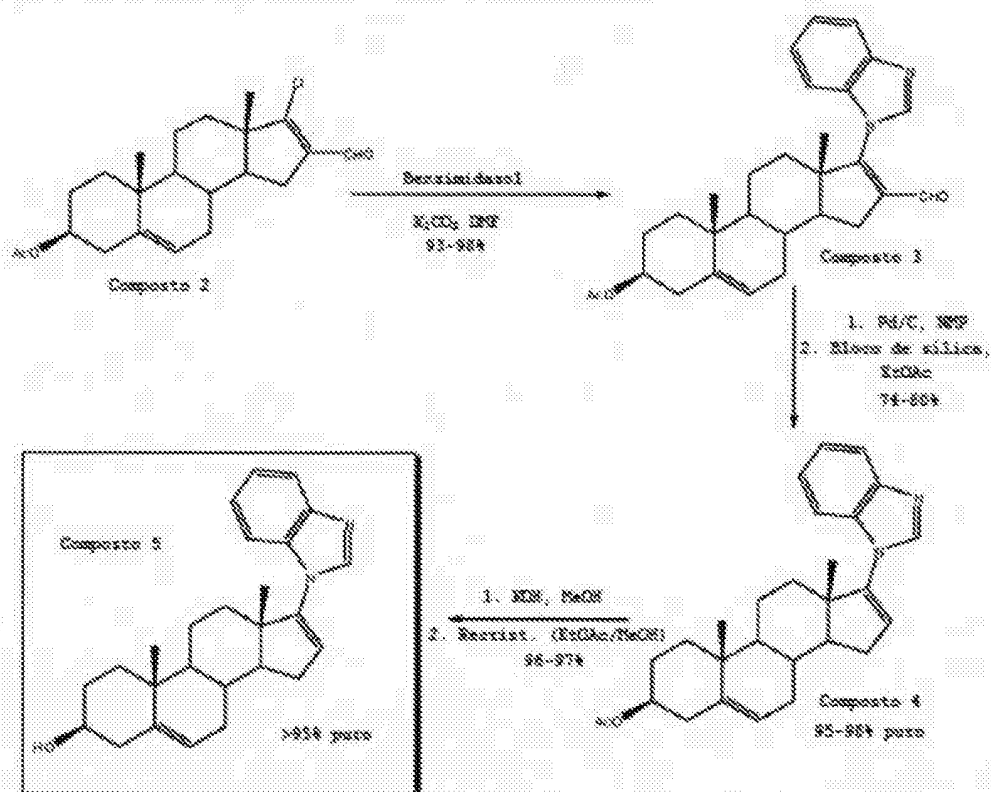
Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I é:



25 em que n é de 0 a 50. Em algumas modalidades, um valor de n é escolhido de tal forma que a pKa do fluoralcanol esteja dentro da faixa fisiológica.

Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I é:

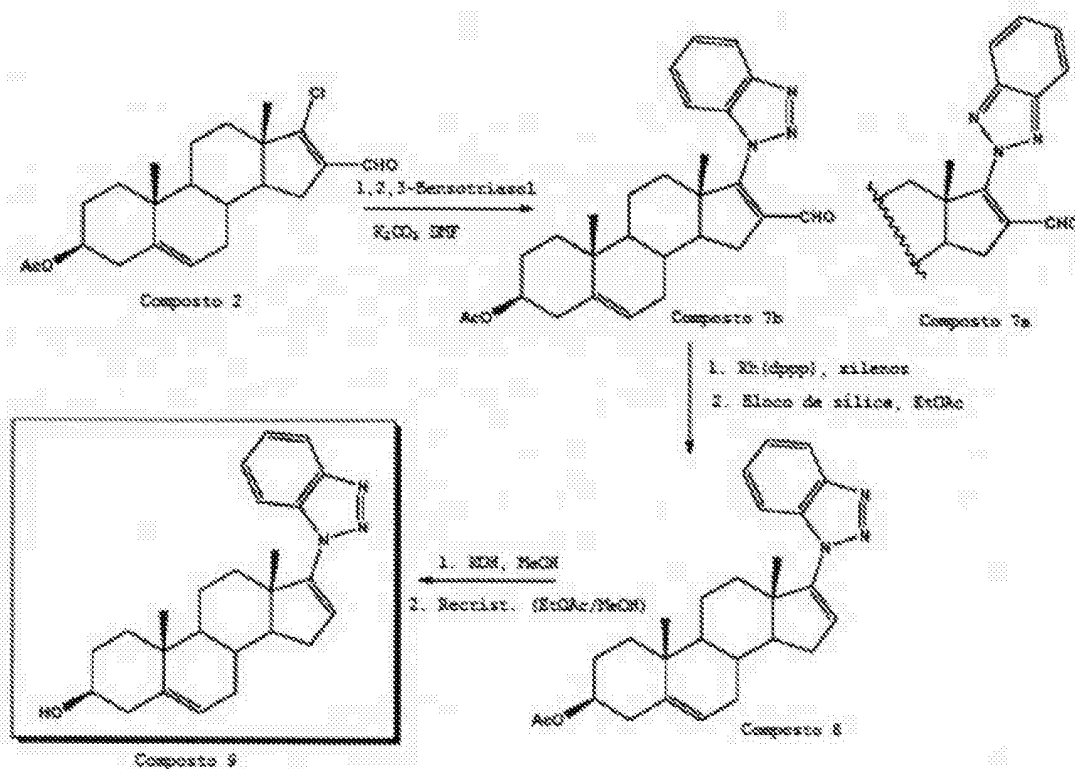
Lett., 1996, 6, 2.777-2.782, e Njar, V.C.O. e cols., *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 902-912). O tratamento do Composto 2 com benzimidazol na presença de K_2CO_3 em DMF a aproximadamente $80^\circ C$ gerou o 3β -acetóxi-17-1H-benzimidazol (3) desejado em rendimento quase quantitativo. O Composto 3 foi gentilmente deformilado com paládio sobre carvão ativado 10% em N-metilpirrolidinona para gerar o Composto 4 em 93% de rendimento, do qual a hidrólise gerou o 3β -hidróxi-17-benzimidazol (5) necessário:



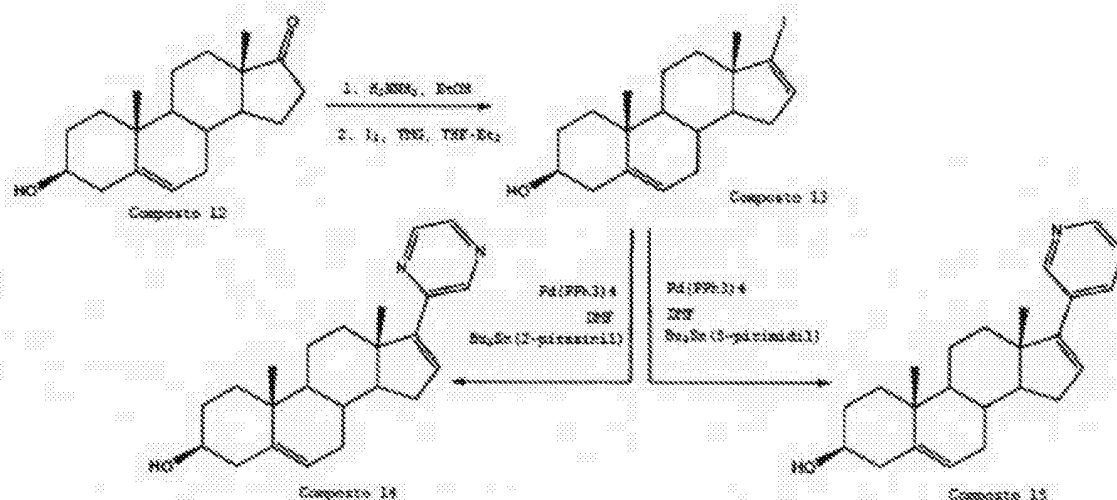
A oxidação de Oppenauer modificada do Composto 5 gerou o análogo Δ^4 -3-oxo correspondente (6).

A reação do Composto 2 com benzotriazol na presença de K_2CO_3 em DMF a aproximadamente $80^\circ C$ gerou o 3β -acetóxi-17-benzo-1H-1,2,3-triazol (7b) desejado em excelente rendimento, junto com o regioisômero 2H-1,2,3-triazol (7a) em aproximadamente 5% de rendimento. Esses dois

regioisômeros foram facilmente separados por cromatografia em coluna instantânea (FCC) em sílica gel, e foram facilmente identificados por seus respectivos espectros RNM de próton. Destes, os quatro prótons aromáticos do 2H-1,2,3-triazol (7a) simétrico apareceram como dois pares de dupletos em δ 7,43, 7,45, 7,88 e 7,90, enquanto os quatro prótons aromáticos do 1H-1,2,3-triazol (7b) assimétrico apareceram como multiplete em δ 7,46 (2H) e dupletos em δ 7,57 (1H) e 8,15 (1H), respectivamente. Além disso, o próton 16-CHO no Composto 7a foi significativamente mudado *downfield* para δ 10,66 comparado com aquele no Composto 7b em δ 9,59. A desformilação do Composto 7b com geração *in situ* de $\text{Rh}(1,3\text{-bis}(\text{difenilfosfino})\text{propano})_2\text{Cl}^-$ catalisador $[\text{Rh}(\text{dppp})_2\text{Cl}^-]$ em xilenos em refluxo gerou o Composto 8, e a hidrólise do grupo 3 β -acetóxi gerou o 3 β -hidróxi-17-(benzo-1H-1,2,3-triazol-1-il)androsta-5,16-dieno (9)-alvo em 90% de rendimento.



A síntese das 17-diazinas, 17-diazina (14) e 17-pirimidina (15), começou a partir da dehidroepiandrosterona (Composto 11) facilmente disponível, que foi convertida na 17-hidrazona (12) correspondente por tratamento com hidrato de hidrazina e sulfato de hidrazina, como descrito previamente por Potter e cols. (Potter, G.A. e cols., *Org. Prep. Proc. Int.*, 1997, 29, 123-1280). O tratamento do Composto 12 com iodo na presença de 1,1,3,3-tetrametilguanidina gerou o vinil 17-iodeto (13) em excelente rendimento. As reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio (Choshi, T. e cols., *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 5.899-5.904) do Composto 13 com (2-tributilestanil)pirazina ou (5-tributilestanil)pirimidina procederam para gerar 3 β -hidróxi-17-(2-pirazil)-androsta-5,16-dieno (14, 15%) e 3 β -hidróxi-17-(5-pirimidil)-androsta-5,16-dieno (15, 10%), respectivamente.



A identidade dos Compostos 14 e 15-alvo foi facilmente confirmada por seus espectros RNM de próton: os três prótons não equivalentes da porção de 17-pirazina no Composto 14 que aparecem como três singletos em δ 8,35, 8,48 e 8,70, enquanto os três prótons da porção de 17-

30

pirimidina no Composto 15 que aparecem como dois singletos em δ 8,73 (2H) e δ 9,07 (1H). Além disso, os grupos de 17-diazina dos Compostos 14 e 15 exibem diferentes influências sobre as mudanças químicas dos prótons 16-olefínicos correspondentes com relação àqueles do Δ^{16} -17-iodeto 13 precursor: o 16-H no Composto 14 que aparece como um singlete em δ 6,77, sendo significativamente desprotegido, comparado com o 16-H no Composto 13 (δ 6,14); e o 16-H no Composto 15 que aparece em δ 6,11, similar ao Composto 13.

O Composto 15 foi relatado previamente por Haidar e cols. (Haidar, S. e cols., *Arch. Pharm. Med. Chem.*, 2001, 334, 373-374) e suas atividades biológicas e farmacológicas também foram descritas (Haidar, S. e cols., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 2003, 84, 555-562).

A abiraterona pode ser preparada como descrito na literatura (Potter, G.A. e cols., *J. Med. Chem.*, op. cit.).

A síntese dos pró-fármacos revelados é aqui ilustrada, com a compreensão de que os exemplos fornecidos podem ser aplicados a todos os compostos contemplados pela presente revelação.

A presente invenção também fornece composições farmacêuticas que compreendem um veículo farmacêuticamente aceitável e um ou mais dos compostos aqui revelados. Veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados incluem, por exemplo, veículos, adjuvantes, excipientes e diluentes.

A presente invenção também fornece métodos de tratamento de cânceres, doenças e/ou condições urogenitais e/ou relacionados aos androgênios que incluem, sem limitação, câncer de mama, câncer de próstata (por exemplo, adenocarcinoma prostático), outros cânceres urogenitais,

hiperplasia da próstata (BPH) e/ou outras doenças e/ou condições relacionadas aos androgênicos, por administração a um indivíduo que os necessita ou deseja de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente
5 invenção. O tratamento pode ser profilático (que se refere a qualquer grau de inibição do surgimento de um distúrbio celular, incluindo a inibição completa, por exemplo, em um indivíduo que supostamente exibirá em breve o distúrbio celular) ou terapêutico (que se refere a qualquer grau de
10 inibição ou qualquer grau de efeitos benéficos sobre o distúrbio ou condição no indivíduo, por exemplo, um ser humano) (por exemplo, inibição do crescimento ou metástase de um tumor ou células tumorais circulantes). A terapia de manutenção, na qual a supressão continuada de sintomas ou
15 da progressão de doença é obtida por administração continuada do composto, também é contemplada por esta invenção. Exemplos de doenças da próstata que podem ser tratadas incluem, por exemplo, hiperplasia prostática (BPH) e câncer de próstata (por exemplo, adenocarcinoma
20 prostático).

Exemplos não limitantes de sintomas de câncer incluem: tumores, tosse persistente, saliva sanguinolenta, alterações nos hábitos intestinais, fezes sanguinolentas, anemia, caroços, incluindo caroços da mama ou do testículo,
25 secreções corpóreas, alterações nos hábitos urinários, dor ou queimação na micção, aumento da próstata, urina sanguinolenta, glândulas edemaciadas, verrugas, manchas, sangramento genital, ganho ou perda de peso involuntária, coceira persistente, descoloração cutânea persistente,
30 úlceras que não cicatrizam, dores de cabeça, dor ou

desconforto, por exemplo, nas costas ou pelve, cólicas, por exemplo, cólicas abdominais, fraqueza e perda de apetite.

Os métodos de administração de um composto da presente invenção a um indivíduo, por exemplo, um mamífero, por exemplo, um rato, coelho, cão ou ser humano, são conhecidos na técnica. Embora mais de uma via possa ser usada para administrar uma composição em particular, uma via em particular pode fornecer um resultado mais imediato e mais eficaz do que outra via.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica é formulada para administração oral. Em algumas modalidades, a composição compreende uma suspensão de um composto em um veículo adequado. Exemplos não limitantes de veículos para administração oral incluem solução salina tamponada com fosfato (PBS), dextrose 5% em água (DSW), carboximetilcelulose 1% (CMC) e um xarope. Em algumas modalidades, uma composição é formulada para estabilizar a consistência de uma dose ao longo de um período de armazenamento e administração. Em algumas modalidades, a composição compreende uma solução. Em algumas modalidades, uma solução compreende uma quantidade eficaz de um ou mais compostos dissolvida em um diluente. Exemplos não limitantes de diluentes incluem água, solução salina e tampões. Em algumas modalidades, a composição compreende uma forma de dosagem sólida. Em algumas modalidades, a forma de dosagem sólida compreende uma cápsula, uma drágea, um losango, um sachê ou um comprimido. Em algumas modalidades, a forma de dosagem sólida é uma forma de dosagem preenchida com um líquido. Em algumas modalidades, a forma de dosagem sólida é uma forma de dosagem preenchida com um sólido. Em algumas

modalidades, a forma de dosagem sólida é um comprimido, cápsula ou drágea preenchida com um sólido. Em algumas modalidades, a forma de dosagem preenchida com um sólido é uma forma de dosagem preenchida com um pó. Em algumas
5 modalidades, a forma de dosagem sólida compreende um composto na forma de partículas, sólidos ou grânulos micronizados. Em algumas modalidades, a composição compreende uma emulsão. Em algumas modalidades, a emulsão compreende um composto da invenção caracterizado por
10 propriedades tensoativas.

Em algumas modalidades, a forma de dosagem sólida compreende um ou mais de lactose, sorbitol, maltitol, manitol, amido de milho, amido de batata, celulose microcristalina, hidroxipropil celulose, acácia, gelatina,
15 dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, talco, estearato de magnésio, esteárico ácido, excipientes, corantes, diluentes, agentes de tamponamento, agentes umidificantes, conservantes, agentes flavorizantes, veículos e aglutinantes farmacêuticamente aceitáveis. Em
20 algumas modalidades, a forma de dosagem sólida compreende um ou mais materiais que facilitam a fabricação, processamento ou estabilidade da forma de dosagem sólida. Em algumas modalidades, um losango compreende um agente flavorizante. Exemplos não limitantes de excipientes úteis
25 na presente invenção incluem sacarose, goma acácia, goma tragacanto, uma pastilha, uma base inerte, uma gelatina, glicerina, uma emulsão de sacarose, uma emulsão de acácia e um gel. Em algumas modalidades, uma forma de dosagem sólida é revestida. Em algumas modalidades, o revestimento aumenta
30 a absorção do composto no trato gastrointestinal. Exemplos

não limitantes de revestimentos incluem acetato ftalato de celulose (CAP), acetato ftalato de polivinil (CVAP), e revestimentos modificados destes.

Em algumas modalidades, a composição é formulada como um aerossol. Em algumas modalidades, o aerossol é administrado por meio de inalação. Em algumas modalidades, o aerossol compreende um ou mais propelentes. Exemplos não limitantes de propelentes incluem diclorodifluormetano, hidrofluorcarbono (por exemplo, HFC 134a e/ou 227) e nitrogênio.

Em algumas modalidades, um composto é administrado por uma via que é oral, parenteral, enteral, intraperitoneal, topical, transdérmica, oftálmica, nasal, local, não oral, aerossol, spray, inalação, subcutânea, intravenosa, intramuscular, bucal, sublingual, retal, vaginal, intra-arterial ou intratecal. Em algumas modalidades, uma dose é administrada por uma via que é oral, parenteral, enteral, intraperitoneal, topical, transdérmica, oftálmica, nasal, local, não oral, aerossol, spray, inalação, subcutânea, intravenosa, intramuscular, bucal, sublingual, retal, vaginal, intra-arterial ou intratecal. Em algumas modalidades, o composto é administrado como uma suspensão em PBS, D5W ou um xarope à base de carboidrato.

Em algumas modalidades, a dose é administrada como uma suspensão em PBS, D5W ou um xarope à base de carboidrato.

Em algumas modalidades, uma dose administrada a um indivíduo é uma dose eficaz. Em algumas modalidades, a dose eficaz fornece uma resposta terapêutica no indivíduo dentro de um intervalo de tempo terapeuticamente útil. Em algumas modalidades, a dose eficaz compreende uma quantidade

terapeuticamente eficaz de um composto. Em algumas modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz fornece uma resposta terapêutica no indivíduo dentro de um intervalo de tempo terapêuticamente útil. O nível de dose e a frequência de dosagem específicos são influenciados por diversos fatores, incluindo a atividade, estabilidade metabólica, biodisponibilidade, taxa de excreção, meia-vida biológica e modo e tempo de administração do composto; a idade, peso corporal, condição de saúde, sexo, dieta e características físicas e de saúde do indivíduo; e a gravidade do câncer ou de outra doença ou condição.

Qualquer quantidade eficaz do composto pode ser administrada. Em algumas modalidades, uma dose compreende uma quantidade eficaz de um composto. Em algumas modalidades, uma dose é administrada uma vez ao dia. Em algumas modalidades, uma dose é administrada mais de uma vez ao dia. Em algumas modalidades, uma dose é maior do que cerca de 1 mg/dia. Em algumas modalidades, uma dose é maior do que cerca de 5 mg/dia. Em algumas modalidades, uma dose é maior do que cerca de 10 mg/dia. Em algumas modalidades, uma dose é maior do que cerca de 25 mg/dia. Em algumas modalidades, uma dose é maior do que cerca de 50 mg/dia. Em algumas modalidades, uma dose é maior do que cerca de 100 mg/dia. Em algumas modalidades, uma dose é menor do que cerca de 5.000 mg/dia. Em algumas modalidades, uma dose é menor do que cerca de 4.000 mg/dia. Em algumas modalidades, uma dose é menor do que cerca de 3.000 mg/dia. Em algumas modalidades, uma dose é menor do que cerca de 2.500 mg/dia. Em algumas modalidades, uma dose é menor do que cerca de 2.000 mg/dia. Em algumas modalidades, uma dose é menor do

que cerca de 1.500 mg/dia. Em algumas modalidades, uma dose é menor do que cerca de 1.000 mg/dia. Em algumas modalidades, uma dose é menor do que cerca de 500 mg/dia. Em algumas modalidades, uma dose é de cerca de 500 mg a 5 cerca de 1.200 mg por dia. Em algumas modalidades, uma dose é de cerca de 500 mg a cerca de 1.500 mg por dia. Em algumas modalidades, uma dose é de cerca de 1 mg a cerca de 5.000 mg por dia. Em algumas modalidades, uma dose é de cerca de 5 mg a cerca de 4.000 mg por dia. Em algumas 10 modalidades, uma dose é de cerca de 10 mg a cerca de 3.000 mg por dia. Em algumas modalidades, uma dose é de cerca de 25 mg a cerca de 2.000 mg por dia. Em algumas modalidades, uma dose é de cerca de 50 mg a cerca de 2.500 mg por dia. Em algumas modalidades, uma dose é de cerca de 100 mg a 15 cerca de 2.000 mg por dia. Em algumas modalidades, uma dose é de cerca de 100 mg a cerca de 1.000 mg por dia. Em algumas modalidades, uma dose é de cerca de 100 mg a cerca de 500 mg por dia.

Em uma modalidade, uma dose é de cerca de 0,01 a cerca 20 de 100 mg/kg de massa corporal do indivíduo por dia. Em algumas modalidades, uma dose é de cerca de 0,05 a cerca de 50 mg/kg de massa corporal do indivíduo por dia. Em algumas modalidades, uma dose é de cerca de 0,1 a cerca de 40 mg/kg de massa corporal do indivíduo por dia. Em algumas 25 modalidades, uma dose é de cerca de 0,25 a cerca de 30 mg/kg de massa corporal do indivíduo por dia. Em algumas modalidades, uma dose é de cerca de 0,5 a cerca de 20 mg/kg de massa corporal do indivíduo por dia. Em algumas modalidades, uma dose é de cerca de 0,75 a cerca de 15 30 mg/kg de massa corporal do indivíduo por dia. Em algumas

modalidades, uma dose é de cerca de 1 a cerca de 10 mg/kg de massa corporal do indivíduo por dia. Em algumas modalidades, uma dose é de cerca de 2 a cerca de 5 mg/kg de massa corporal do indivíduo por dia.

- 5 Em algumas modalidades, uma composição possui uma concentração de mais do que cerca de 0,01% do composto por massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma concentração de mais do que cerca de 0,025% do composto por massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma
- 10 concentração de mais do que cerca de 0,05% do composto por massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma concentração de mais do que cerca de 0,075% do composto por massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma concentração de mais do que cerca de 0,1% do composto por
- 15 massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma concentração menor do que cerca de 25% do composto por massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma concentração menor do que cerca de 20% do composto por massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma
- 20 concentração menor do que cerca de 15% do composto por massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma concentração menor do que cerca de 10% do composto por massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma concentração menor do que cerca de 7,5% do composto por
- 25 massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma concentração menor do que cerca de 5% do composto por massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma concentração menor do que cerca de 3% do composto por massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma
- 30 concentração de cerca de 0,01% a cerca de 25% do composto

por massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma concentração de cerca de 0,025% a cerca de 20% do composto por massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma concentração de cerca de 0,05% a cerca de 15% do composto por massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma concentração de cerca de 0,02% a cerca de 5% do composto por massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma concentração de cerca de 0,1% a cerca de 3% do composto por massa. Em algumas modalidades, uma composição possui uma concentração de cerca de 10% a cerca de 80% do composto por massa.

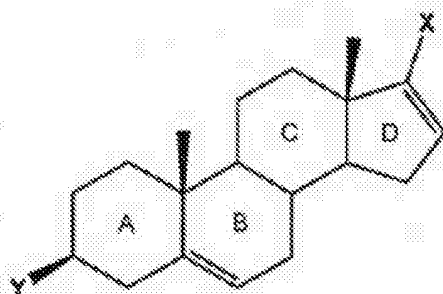
Em algumas modalidades, um composto da invenção é administrado isoladamente. Em algumas modalidades, um composto é administrado com um ou mais outros ingredientes, por exemplo, um excipiente, veículo ou diluente farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, um composto é usado em combinação com outros tratamentos contra o câncer. Em algumas modalidades, os compostos desta invenção são usados como uma parte de ou em combinação com tratamentos contra o câncer conhecidos, por exemplo, terapia hormonal, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e/ou cirurgia. Em uma modalidade, um ou mais compostos são usados em combinação com um ou mais agentes adicionais. Em algumas modalidades, o agente adicional é um fármaco. Em algumas modalidades, o agente adicional é um hormônio. Exemplos não limitantes de fármacos e/ou hormônios para uso em combinação com os pró-fármacos desta invenção incluem antiandrogênicos como, por exemplo, flutamida e nilutamida; outro inibidor de CYP17, por exemplo, abiraterona; agonistas do hormônio de liberação de hormônio

luteinizante, por exemplo, leuprolida, goserelina e buserelina; e fármacos que evitam que as glândulas adrenais produzam androgênios, por exemplo, cetoconazol e aminoglutetimida; e estrogênios. Exemplos não limitantes de
 5 fármacos contra o câncer incluem ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluoruracil (5-FU), doxorubicina, carboplatina, carmustina, clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, mecloretamina, melfalan, procarbazina, bleomicina, doxorubicina,
 10 idarrubicina mitoxantrona, clorodesoxiadenosina, citarabina, fludarabina, 6-mercaptopurina, metotrexato, 6-tioguanina, pentostatina, etoposida, gemcitabina, cremes de esteróides, corticosteróides, prednisona e dexametasona.

Os compostos desta invenção podem ser administrados a
 15 um indivíduo em qualquer momento, como determinado pelo médico responsável pelo tratamento. Em algumas modalidades, o composto é administrado durante um ou mais de Estágio II, Estágio III e Estágio IV do câncer. Em algumas modalidades, o composto é administrado durante um estágio avançado de
 20 uma doença ou condição urogenital e/ou relacionada aos androgênios.

As modalidades da revelação são fornecidas com o objetivo de ilustração, e não de limitação.

Em algumas modalidades, a invenção fornece composto de
 25 Fórmula I:



Fórmula I

em que:

a estrutura do anel ABC é opcionalmente substituída independentemente em cada posição e em que substituintes de hidrogênio em átomos de carbono adjacentes da estrutura do anel ABC são opcionalmente removidos e substituídos por uma ligação-pi entre os átomos de carbono adjacentes;

Y é Z-L-C(=O)O-; e

X é um heterociclo opcionalmente substituído que é um grupo piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, benzimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol ou pirimidinotriazol, em que o grupo benzimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol ou pirimidinotriazol está ligado à posição C17 por meio de um átomo de nitrogênio em um anel de 5 membros do heterociclo, e o grupo piridina, pirazina, pirimidina ou piridazina está ligado à posição C17 por meio de um átomo de carbono do heterociclo;

L é C₁-C₁₂-alquil, flúor-C₂-C₆-alquil, aril, arilalquil, alquilaril, alcoxialquil, polialcoxialquil ou heteroaril, qualquer um deles sendo opcionalmente cíclico, ou, junto com Z, forma um anel, em que L é opcionalmente substituído com um ou mais de alquil, arilalquil, alquilaril, alquilheteroaril, halogênio, hidroxil, alcóxi e mercaptano; e

Z é um grupo com carga que está carregado sob condições fisiológicas normais, em que o grupo com carga é um grupo de amônio quaternário da fórmula (R³N⁺)⁺, em que cada grupo R é independentemente C₁-C₇-alquil ramificado, C₁-C₇-alquil de cadeia linear, aril, alquilaril, aralquil, heteroaril, ou dois ou mais grupos R em conjunto formam um

anel; um ácido sulfônico; um ácido fosfônico; um fluoralcanol; ou um grupo hidroxil ácido, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

ou

5 X é um grupo piridina opcionalmente substituído;

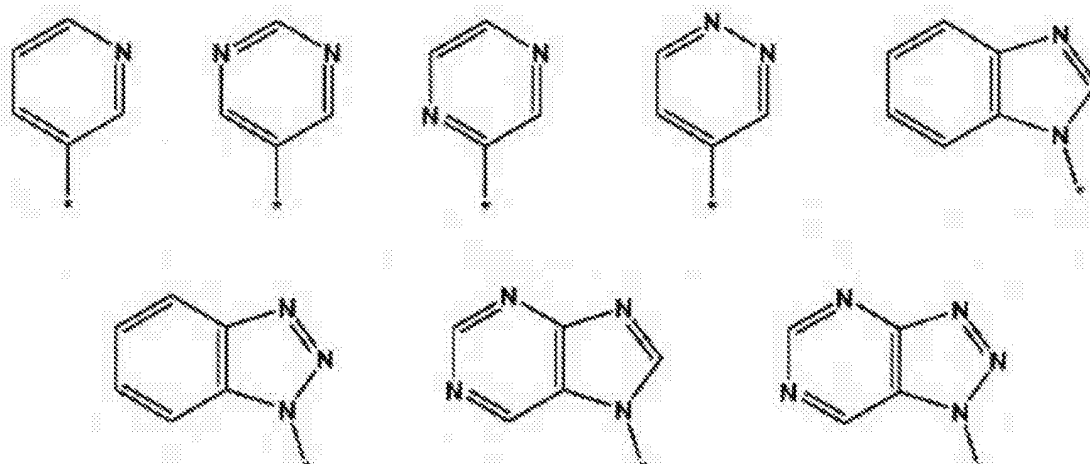
L é C₁-C₁₂-alquil, flúor-C₂-C₆-alquil, aril, arilalquil, alquilaril, alcoxialquil, polialcoxialquil ou heteroaril, qualquer um deles sendo opcionalmente cíclico, ou, junto com Z, forma um anel, em que L é opcionalmente
10 substituído com um ou mais de alquil, arilalquil, alquilaril, alquilheteroaril, halogênio, hidroxil, alcóxi, alquilamino e mercaptano; e

Z é um grupo com carga que está carregado sob condições fisiológicas normais, em que o grupo com carga é
15 um grupo de amônio quaternário da fórmula (R³N⁺)⁻, em que cada grupo R é independentemente C₁-C₇-alquil ramificado, C₁-C₇-alquil de cadeia linear, aril, alquilaril, aralquil, heteroaril, ou dois ou mais grupos R em conjunto formam um anel; um ácido sulfônico; um ácido fosfônico; um
20 fluoralcanol; ou um grupo hidroxil ácido,

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Em algumas modalidades, X é opcionalmente substituído com um ou mais de halogênio, amino, aminoalquileno, hidróxi, -SH, -S-C₁-C₆-alquil, C₁-C₆-alquil e C₁-C₆-alquil
25 halogenado.

Em algumas modalidades, os grupos piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, benzimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol e pirimidinotriazol são, respectivamente:



em que cada * indica um ponto de adesão à posição C17.

Em algumas modalidades, a estrutura do anel ABC é opcionalmente substituída com um ou mais de C_1 - C_6 -alquil, C_1 - C_6 -alquil halogenado, C_1 - C_6 -alquenil, C_1 - C_6 -alquenil halogenado, halogênio, amino, aminoalquileno, hidroxiimino e hidroxil.

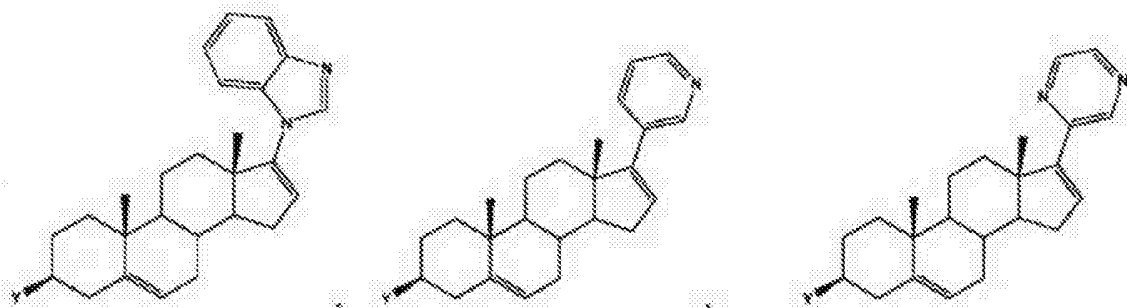
Em algumas modalidades, Z é um grupo de amônio quaternário, em que o grupo de amônio quaternário é trimetil amônio, trietil amônio, trifenil amônio, benzildimetil amônio, benzildietil amônio, N-metilpiperidínio, N-etilpiperidínio ou tribenzil amônio.

Em algumas modalidades, Z é um ácido sulfônico, e L é C_1 - C_6 -alquil.

Em algumas modalidades, Z é um ácido fosfônico, e L é C_1 - C_6 -alquil.

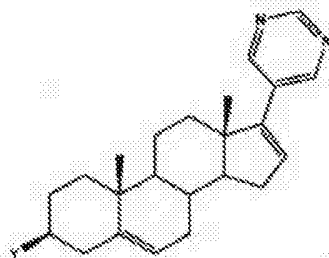
Em algumas modalidades, o composto é:

5



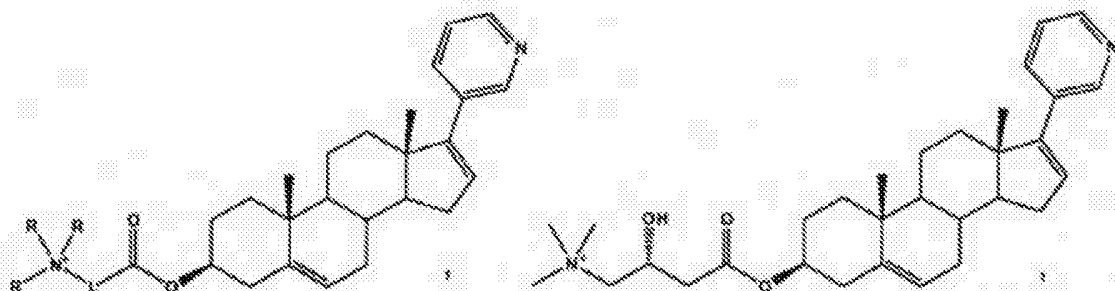
10

ou

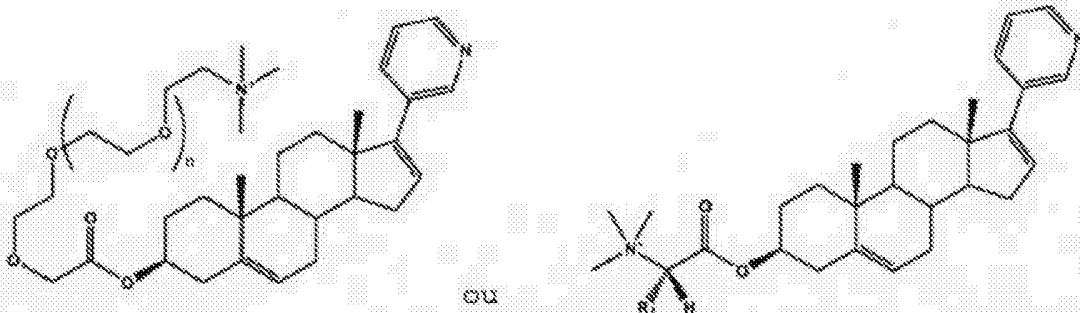


Em algumas modalidades, o composto é:

15



20



ou

em que R é C₁-C₆-alquil, aril, heteroaril, arilalquil
ou alquilaril; R¹ é C₁-C₈-alquil, aril, aralquil, alquilaril
25 ou alquilheteroaril; e n é de 1 a 49.

Em algumas modalidades, a invenção fornece uma
composição farmacêutica que compreende uma quantidade
terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos da invenção
e um ou mais excipientes, agentes de volume, aglutinantes,
30 agentes de fluxo, agentes de liberação, veículos ou

diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

Em algumas modalidades, a composição é uma forma de dosagem oral.

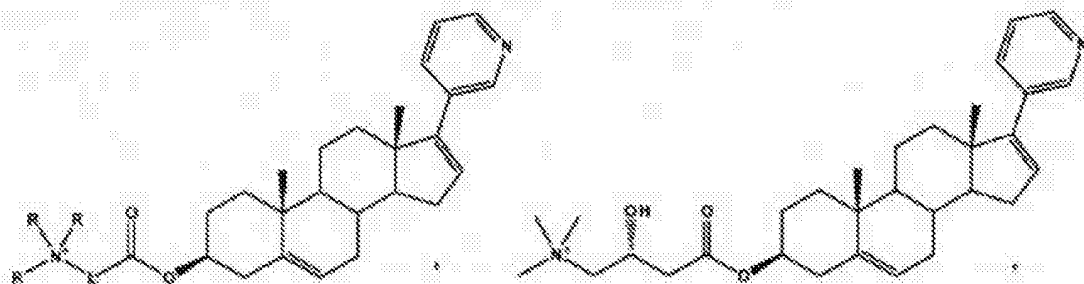
Em algumas modalidades, a forma de dosagem oral é um comprimido, uma drágea, uma cápsula ou uma suspensão líquida.

Em algumas modalidades, a quantidade do composto é menor do que cerca de 1.000 mg. Em algumas modalidades, a quantidade do composto é menor do que cerca de 2.000 mg.

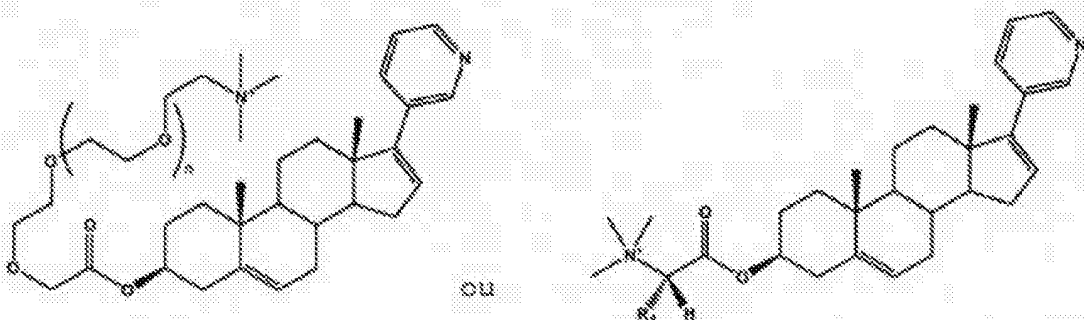
Em algumas modalidades, a quantidade do composto é de cerca de 100 mg a cerca de 500 mg. Em algumas modalidades, a quantidade do composto é de cerca de 500 mg a cerca de 1.500 mg.

Em algumas modalidades, o composto é:

15



20



25

ou

em que R é C_1 - C_6 -alquil, aril, heterocaril, arilalquil ou alquilaril; e R^1 é C_1 - C_3 -alquil, aril, aralquil, alquilaril ou alquilheterocaril; e n é de 1 a 49.

Em algumas modalidades, a invenção fornece um método de tratamento de um câncer ou uma doença urogenital em um

30

indivíduo que o necessita ou deseja, o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção.

Em algumas modalidades, o câncer é um câncer urogenital e/ou relacionado aos androgênios.

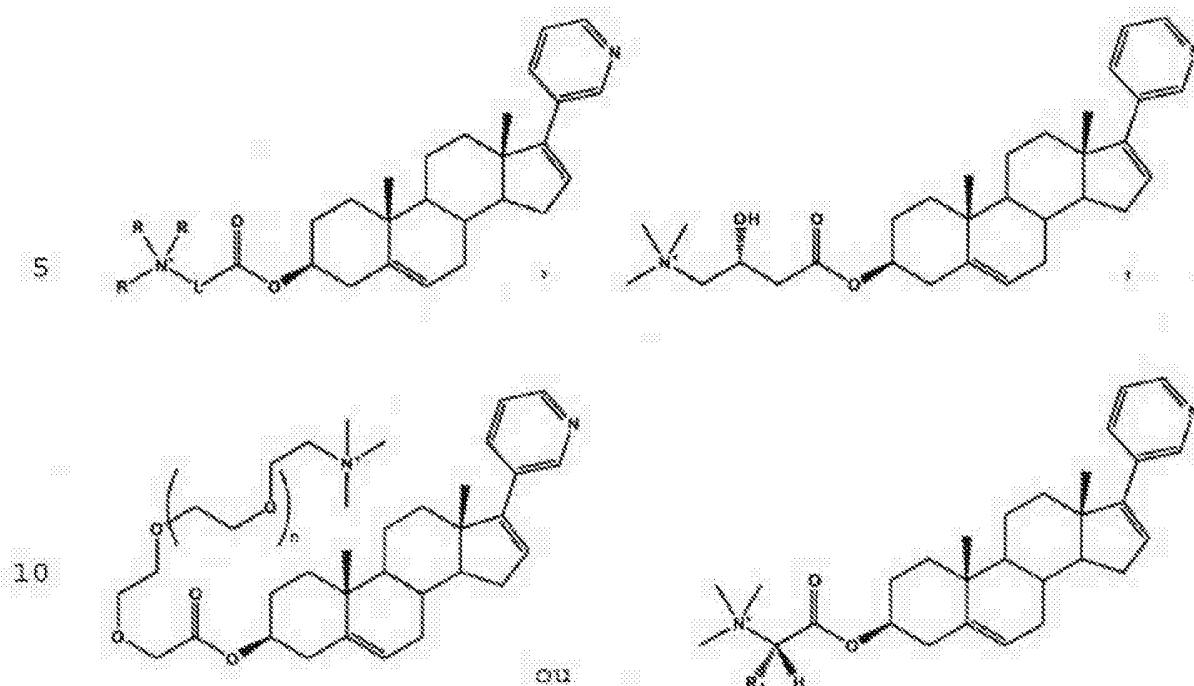
Em algumas modalidades, o câncer ou doença urogenital é câncer de próstata, câncer de mama, câncer ovariano, outro câncer urogenital ou hiperplasia da próstata.

Em algumas modalidades, o método ainda compreende a administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais de um antiandrogênio, um inibidor de CYP17, um agonista do hormônio de liberação de hormônio luteinizante, um fármaco para prevenção da produção de androgênio, um estrogênio e um fármaco quimioterápico.

Em algumas modalidades, a quantidade é menor do que cerca de 1.000 mg. Em algumas modalidades, a quantidade é menor do que cerca de 2.000 mg.

Em algumas modalidades, a quantidade é de cerca de 100 a cerca de 500 mg. Em algumas modalidades, a quantidade é de cerca de 500 a cerca de 1.500 mg.

Em algumas modalidades, o composto é:



em que R é C₁-C₈-alquil, aril, heteroaril, arilalquil
ou alquilaril; e R¹ é C₁-C₈-alquil, aril, aralquil,
15 alquilaril ou alquilheteroaril; e n é de 1 a 49.

Em algumas modalidades, a invenção fornece um método
de tratamento de um câncer ou uma doença urogenital em um
indivíduo que o necessita ou deseja, o método compreendendo
a administração ao indivíduo de uma quantidade
20 terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, em
combinação com uma terapia hormonal, uma quimioterapia, uma
radioterapia, uma imunoterapia ou cirurgia.

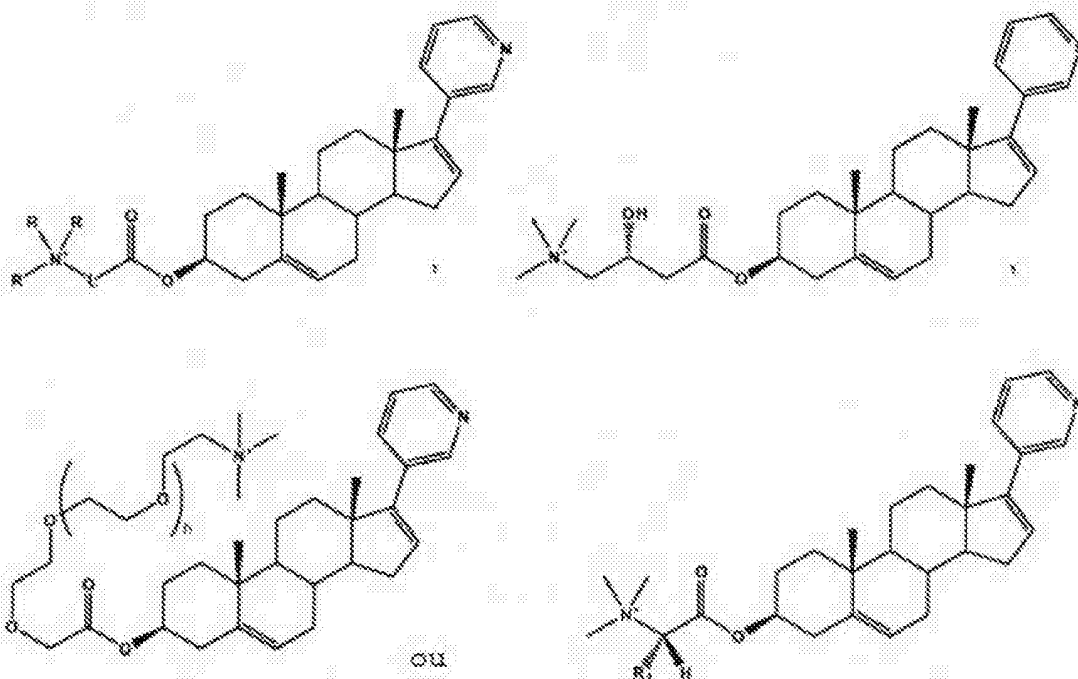
Em algumas modalidades, o câncer compreende um câncer
urogenital e/ou relacionado aos androgênios.

25 Em algumas modalidades, o câncer ou doença urogenital
é câncer de próstata, câncer de mama, câncer ovariano,
outro câncer urogenital ou hiperplasia da próstata.

Em algumas modalidades, a quantidade é menor do que
cerca de 1.000 mg. Em algumas modalidades, a quantidade é
30 menor do que cerca de 2.000 mg.

Em algumas modalidades, a quantidade é de cerca de 100 a cerca de 500 mg. Em algumas modalidades, a quantidade é de cerca de 500 a cerca de 1.500 mg.

Em algumas modalidades, o composto é:

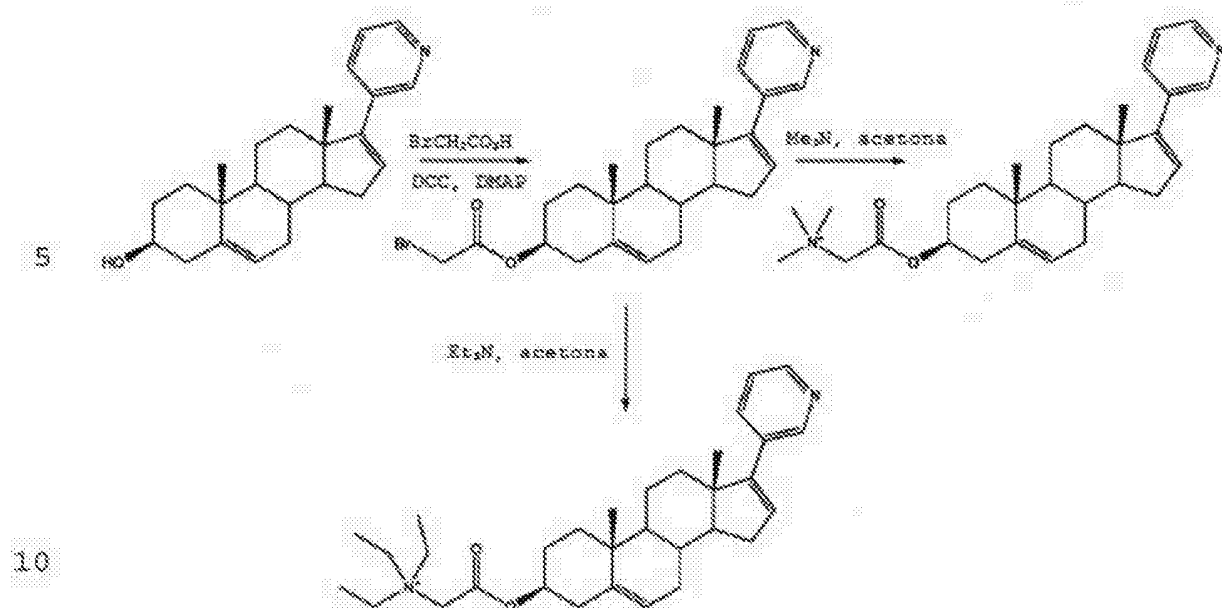


em que R é C₁-C₆-alquil, aril, heteroaril, arilalquil ou alquilaril; e R¹ é C₁-C₆-alquil, aril, aralquil, alquilaril ou alquilheteroaril; e n é de 1 a 49.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Éster de betaína de abiraterona



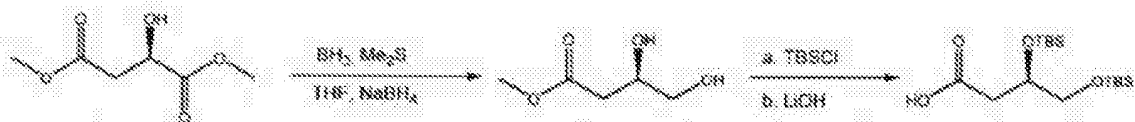
Uma solução de ácido bromoacético (3,0 mmol, 417 mg) em diclorometano (10 ml) é agitada enquanto diciclohexilcarbodiimida (3,0 mmol, 619 mg),
 15 dimetilaminopiridina (0,5 mmol, 61 mg), seguidos por uma solução de abiraterona (2,9 mmol, 1,08 g) em diclorometano (3 ml), são adicionados. A mistura resultante é agitada em temperatura ambiente por quatro horas. A mistura é filtrada para remover diciclohexil uréia precipitada, e derramada em
 20 acetato de etila. As camadas orgânicas são lavadas (HCl 1 N, NaHCO₃ saturado 5%), secas (salmoura, MgSO₄) e concentradas, com purificação por cromatografia em coluna gerando o alfa-halo éster puro.

O bromoéster preparado acima (1,5 mmol, 743 mg) é
 25 dissolvido em acetona (10 ml), e trietilamina (2,5 mmol, 253 mg, 350 µl) é adicionada. A mistura é agitada até que seja demonstrado que o material esteróide de partida foi exaurido por TLC. A mistura de reação é concentrada *in vacuo*, e o resíduo é purificado por HPLC de fase reversa
 30 para gerar trietilamônio acetato de abiraterona puro.

Alternativamente, o bromoéster preparado acima (1,5 mmol, 743 mg) é dissolvido em acetona (10 ml), e trimetilamina (2,5 mmol, 148 mg, 232 µl) é adicionada. A mistura é agitada até que seja demonstrado que o material de esteróide de partida foi exaurido por TLC, e depois concentrado *in vacuo*, e o resíduo é purificado por HPLC de fase reversa para gerar trimetilamônio acetato de abiraterona puro.

Exemplo 2

Éster de carnitina de abiraterona

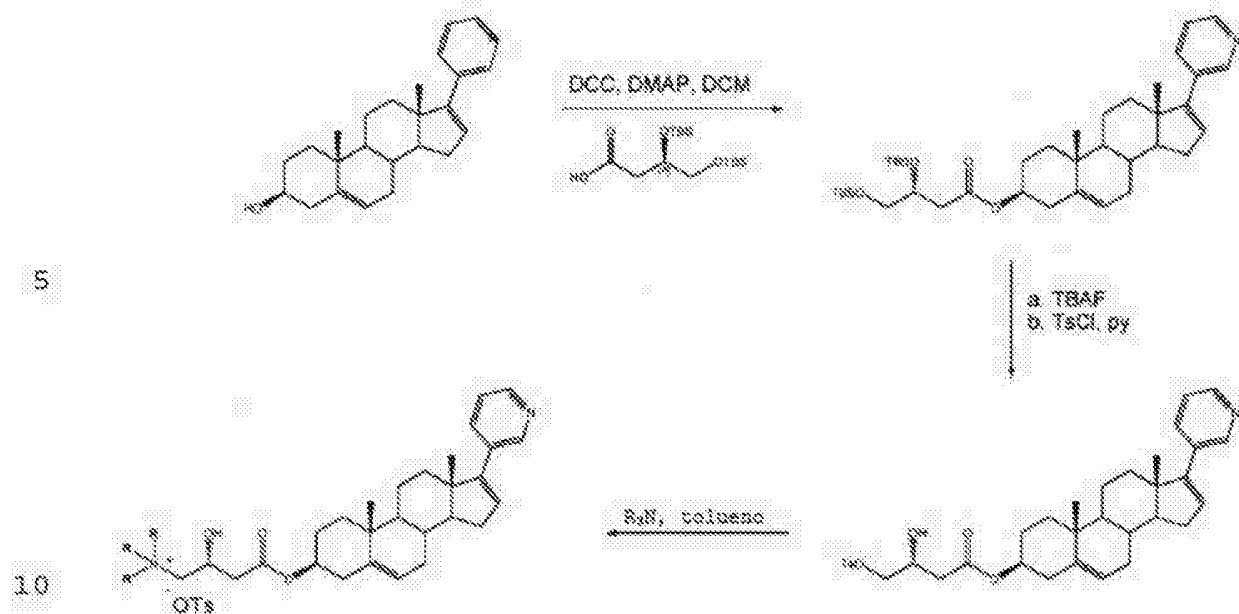


Uma solução de R-dimetilmalato (10 mmol, 1,62 g) em THF (40 ml) é resfriada a -78°C e agitada enquanto complexo de borano-dimetilsulfeto (9,5 mmol, 4,75 ml de uma solução de 2,0 M) em THF é adicionado. Permite-se que a mistura se aqueça até a temperatura ambiente e ela é agitada durante aquecimento no refluxo até que a exaustão do diéster de partida seja indicada por TLC. A mistura de reação é extinta por adição lenta de THF-água (1:1, 10 ml), e a mistura resultante é cuidadosamente derramada em uma solução de hidróxido de sódio (5 M, 10 ml), e agitada de um dia para o outro. A mistura de reação é concentrada *in vacuo*, e o resíduo é recolhido em acetato de etila (50 ml). A camada orgânica é lavada (1 N, HCl, NaHCO_3 aquoso saturado 5%), seca (salmoura, MgSO_4) e concentrada *in vacuo*, com o resíduo sendo destilado *in vacuo* para gerar metil R-3,4-diidroxibutirato purificado, ou o resíduo pode ser usado diretamente na etapa seguinte.

Uma solução de metil R-3,4-diidroxibutirato (6 mmol, 804 mg) em DMF seca (12 ml) é agitada em temperatura ambiente enquanto terc-butildimetilsilil cloreto (13,2 mmol, 996 mg) e imidazol (16 mmol, 545 mg) são adicionados
5 alternativamente em porções. A mistura resultante é agitada em temperatura ambiente por três horas, e é derramada em uma mistura de acetato de etila (100 ml) e água. A fase aquosa é separada e extraída com acetato de etila (50 ml), e os orgânicos combinados são secos (salmoura, $MgSO_4$),
10 filtrados e concentrados *in vacuo* para gerar o bis-sililoxi éster bruto. A destilação *in vacuo* usando um forno de Kugelrohr gera o metil R-3,4-bis(terc-butildimetilsililoxi)butirato puro.

O éster protegido preparado acima (5 mmol, 1,81 g) é
15 dissolvido em THF:água (4:1, 20 ml), e uma solução de hidróxido de lítio (10 mmol, 239 mg) em água (4 ml) é adicionada. A mistura de reação é agitada até que o éster esteja exaurido, como indicado por TLC, e derramada em água, antes de o pH ser ajustado até <5 com HCl. A mistura
20 é extraída com acetato de etila (3 x 50 ml) e os orgânicos combinados são secos (salmoura, $MgSO_4$) e concentrados *in vacuo* para gerar o ácido bruto, que é purificado por HPLC de fase reversa ou cromatografia em coluna para gerar o ácido
25 R-3,4-bis(terc-butildimetilsililoxi)butírico desejado.

O ácido protegido é usado na preparação de um pró-fármaco de abiraterona.



Uma solução de ácido R-3,4-bis(terc-butildimetilsililoxi)butírico (1,0 mmol, 349 mg), abiraterona (1,0 mmol, 374 mg) em diclorometano (10 ml) é tratada com EDC-HCl (1,0 mmol, 192 mg) e DMAP (0,1 mmol, 12 mg). A mistura resultante é agitada em temperatura ambiente por três horas, e depois derramada em HCl 1 N. A fase aquosa é separada, lavada com diclorometano (3 x 20 ml), e os orgânicos combinados são lavados (3 x 50 ml de HCl 1 N, 1 x 50 ml de NaHCO₃ 5% aquoso), secos (salmoura, MgSO₄) e concentrados, com o resíduo sendo purificado por cromatografia em coluna instantânea (sílica, eluição de EtOAc/hexanos) para gerar o bis-éster protegido desejado.

O bis-silil éster protegido (0,5 mmol, 358 mg) é dissolvido em THF (5 ml) e uma solução de TBAF (1,0 M em THF, 1,1 ml) é adicionada. A solução é agitada por 2,5 horas, e é derramada em água (10 ml). A fase aquosa é extraída com EtOAc (3 x 20 ml) e os orgânicos combinados são secos (salmoura, MgSO₄) e concentrados in vacuo, com o resíduo sendo purificado por cromatografia em coluna

instantânea (sílica, eluição de EtOAc/hexanos) para gerar o diidróxi éster desejado.

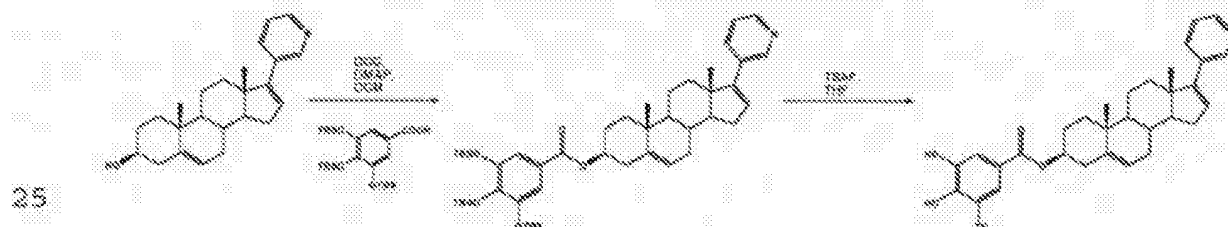
Uma solução do R-3,4-diidroxibutiril éster de abiraterona (0,5 mmol, 238 mg) em piridina é tratada com 5 toluenossulfonil cloreto (0,5 mmol, 95 mg) e agitada por 24 horas a 4°C. A mistura é derramada em água gelada (20 ml) e extraída com diclorometano (3 x 50 ml). Os orgânicos combinados são lavados (3 x HCl 1 N, 1 x NaHCO₃ 5%), secos (salmoura, MgSO₄) e concentrados *in vacuo* (<20°C), com o 10 resíduo sendo usado diretamente na etapa seguinte.

O éster de toluenossulfonato bruto da etapa precedente é dissolvido em tolueno (50 ml) e agitado, enquanto trimetilamina (0,8 mmol, 47 mg, 74 µl) é adicionada. A 15 mistura resultante é aquecida por três horas, ou até que a exaustão do éster de toluenossulfonato seja indicada por análise por HPLC ou TLC. A mistura resultante é filtrada e os sólidos lavados com tolueno. O R-3-hidróxi-4-trimetilamôniobutirato éster de abiraterona é purificado por meio de HPLC de fase reversa.

20

Exemplo 3

Éster de ácido gálico de abiraterona



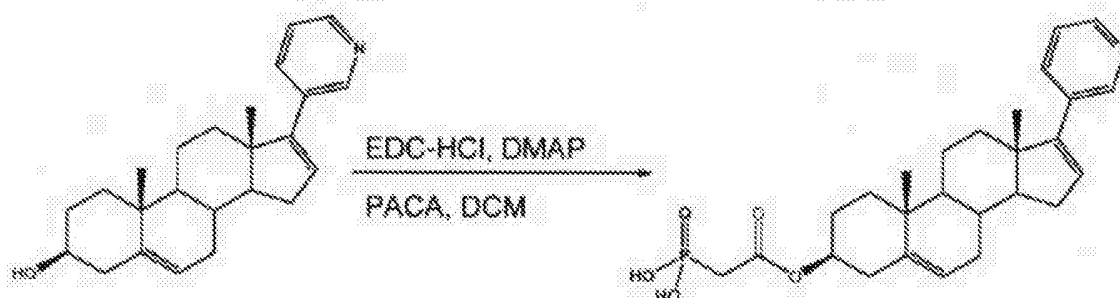
Uma solução de abiraterona (2 mmol, 747 mg), ácido 3,4,5-tris[(terc-butil-dimetilsilil)oxi]benzôico (2 mmol, 1,026 g) e 4-dimetilaminopiridina (1,0 mmol, 122 mg) em 30 diclorometano (10 ml) é agitada enquanto

diciclohexilcarbodiimida (2,0 mmol, 412 mg) é adicionada. A suspensão resultante é agitada por três horas, e depois filtrada para remover diciclohexiluréia precipitada. O filtrado é lavado com HCl 1 N (2 x 50 ml), e as camadas de ácido são extraídas com diclorometano (1 x 100 ml). Os orgânicos combinados são secos (salmoura, $MgSO_4$) e concentrados *in vacuo* para gerar um sólido. O sólido é purificado por cromatografia em coluna instantânea (sílica gel, $CHCl_3$ -MeOH) para gerar o tris-silil éster protegido puro.

O éster preparado acima é dissolvido em THF (8 ml) e TBAF é adicionado como uma solução em THF (1 M, 6 ml, 6 mmol), e a solução resultante é agitada por duas horas em temperatura ambiente. A mistura é derramada em cloreto de sódio aquoso saturado pela metade e extraída com diclorometano (2 x 100 ml). Os orgânicos combinados são lavados (1 x HCl 1 N, 1 x água), secos (salmoura, $MgSO_4$) e concentrados *in vacuo* para gerar o éster gálico bruto, que é purificado por cromatografia em coluna instantânea (sílica gel, $CHCl_3$ -MeOH) para gerar o material puro desejado.

Exemplo 4

Êster de ácido fosfonoacético de abiraterona

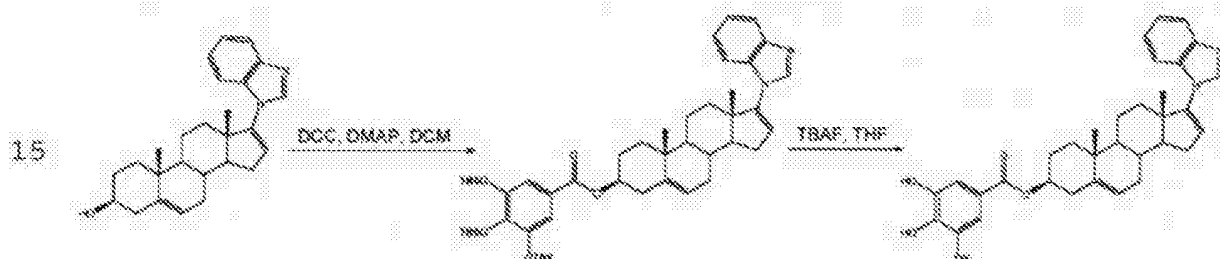


30 Uma mistura de ácido fosfonoacético (2 mmol, 280 mg),

abiraterona (746 mg, 2 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (2,5 eq, 305 mg) em diclorometano (15 ml) é agitada enquanto EDC-HCl (384 mg, 2,0 mmol) é adicionado. A mistura resultante é agitada por oito horas em temperatura ambiente. A mistura é derramada em HCl 1 N (100 ml) e é extraída com diclorometano (2 x 100 ml). As camadas orgânicas são combinadas, secas (salmoura, $MgSO_4$) e concentradas. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa para gerar o éster de ácido fosfonoacético de abiraterona desejado.

Exemplo 5

Éster de ácido gálico do Composto 5



Uma solução do Composto 5 (2 mmol, 777 mg), ácido 3,4,5-tris[(terc-butil-dimetilsilil)oxi]benzôico (2 mmol, 1,026 g), 4-dimetilaminopiridina (1,0 mmol, 122 mg) em diclorometano (10 ml) é agitada enquanto diciclohexilcarbodiimida (2,0 mmol, 412 mg) é adicionada. A suspensão resultante é agitada por três horas, e depois filtrada para remover diciclohexilurêia precipitada. O filtrado é lavado com HCl 1 N (2 x 50 ml), e as camadas de ácido são extraídas com diclorometano (1 x 100 ml). Os orgânicos combinados são secos (salmoura, $MgSO_4$) e concentrados in vacuo para gerar um sólido. O sólido é purificado por cromatografia em coluna instantânea (sílica gel, $CHCl_3$ -MeOH) para gerar o tris-silil éster protegido

20

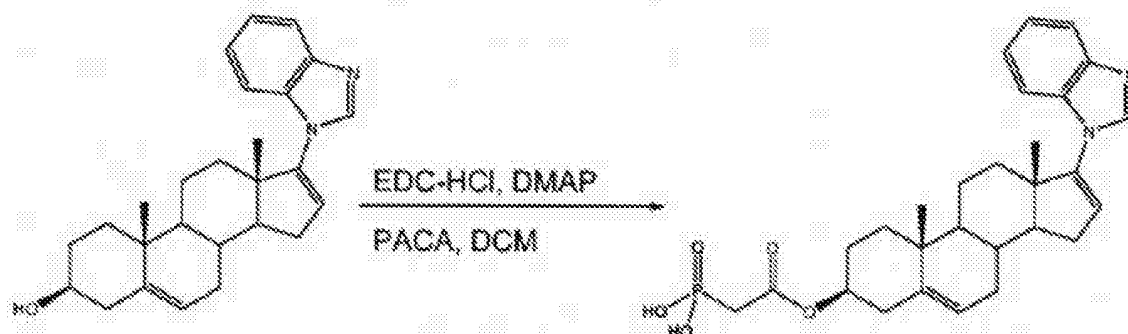
25

30

puro. O éster preparado acima é dissolvido em THF (8 ml) e TBAF é adicionado como uma solução em THF (1 M, 6 ml, 6 mmol), e a solução resultante é agitada por duas horas em temperatura ambiente. A mistura é derramada em cloreto de sódio aquoso saturado pela metade e extraída com diclorometano (2 x 100 ml). Os orgânicos combinados são lavados (1 x HCl 1 N, 1 x água), secos (salmoura, MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para obter o éster gálico bruto, que é purificado por cromatografia em coluna instantânea (sílica gel, CHCl_3 -MeOH) para gerar o material puro desejado.

Exemplo 6

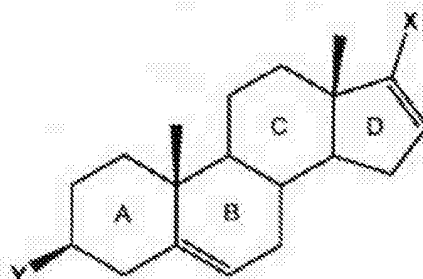
Éster de ácido fosfonoacético do Composto 5



Uma mistura de ácido fosfonoacético (2 mmol, 280 mg), Composto 5 (776 mg, 2 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (2,5 eq, 305 mg) em diclorometano (15 ml) é agitada enquanto EDC-HCl (384 mg, 2,0 mmol) é adicionado. A mistura resultante é agitada por oito horas em temperatura ambiente. A mistura é derramada em HCl 1 N (100 ml) e é extraída com diclorometano (2 x 100 ml). As camadas orgânicas são combinadas, secas (salmoura, MgSO_4) e concentradas. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa para gerar o éster de ácido fosfonoacético do Composto 5 desejado.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pode ter a Fórmula I:



Fórmula I

em que:

a estrutura do anel ABC é opcionalmente substituída independentemente em cada posição e em que substituintes de hidrogênio em átomos de carbono adjacentes da estrutura do anel ABC são opcionalmente removidos e substituídos por uma ligação-pi entre os átomos de carbono adjacentes;

Y é Z-L-C(=O)O-; e

além disso,

X é um heterociclo opcionalmente substituído que é um grupo piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, benzimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol ou pirimidinotriazol, em que o grupo benzimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol ou pirimidinotriazol está ligado à posição C17 por meio de um átomo de nitrogênio em um anel de 5 membros do heterociclo, e o grupo piridina, pirazina, pirimidina ou piridazina está ligado à posição C17 por meio de um átomo de carbono do heterociclo;

L é C₁-C₁₂-alquil, flúor-C₂-C₆-alquil, aríl, arilalquil, alquilaril, alcoxialquil, polialcoxialquil ou heteroaril, qualquer um deles sendo opcionalmente cíclico, ou, junto com Z, forma um anel, em que L é opcionalmente

substituído com um ou mais de alquil, arilalquil, alquilaril, alquilheteroaril, halogênio, hidroxil, alcóxi e mercaptano; e

5 Z é um grupo com carga que está carregado sob condições fisiológicas normais, em que o grupo com carga é um ácido sulfônico; um ácido fosfônico; um fluoralcanol; ou um grupo hidroxil ácido,

ou

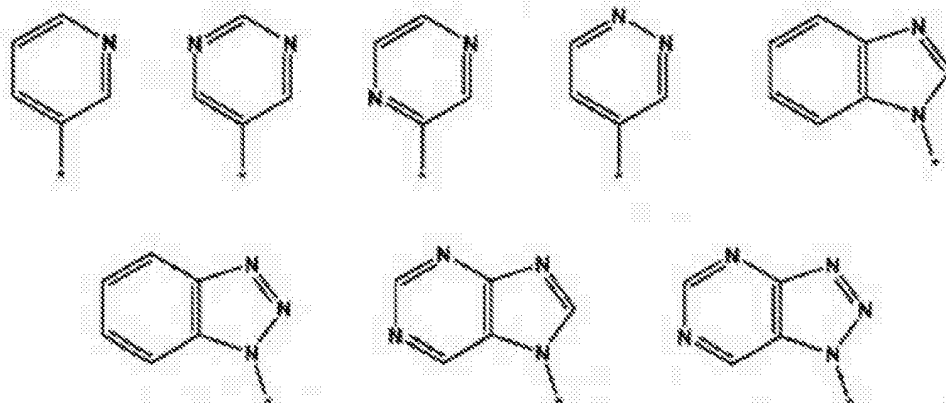
X é um grupo piridina opcionalmente substituído;

10 L é C_1 - C_{12} -alquil, flúor- C_2 - C_6 -alquil, aril, arilalquil, alquilaril, alcoxialquil, polialcoxialquil ou heteroaril, qualquer um deles sendo opcionalmente cíclico, ou, junto com Z, forma um anel, em que L é opcionalmente substituído com um ou mais de alquil, arilalquil, 15 alquilaril, alquilheteroaril, halogênio, hidroxil, alcóxi, alquilamino e mercaptano; e

Z é um grupo com carga que está carregado sob condições fisiológicas normais, em que o grupo com carga é um grupo de amônio quaternário da fórmula $(R^3N)^+$, em que 20 cada grupo R é independentemente C_1 - C_7 -alquil ramificado, C_1 - C_7 -alquil de cadeia linear, aril, alquilaril, aralquil, heteroaril, ou dois ou mais grupos R em conjunto formam um anel; um ácido sulfônico; um ácido fosfônico; um fluoralcanol; ou um grupo hidroxil ácido, 25 ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é opcionalmente substituído com um ou mais de halogênio, amino, aminoalquileno, hidróxi, -SH, -S- C_1 - C_6 -alquil, C_1 - C_6 -alquil 30 e C_1 - C_6 -alquil halogenado.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que os grupos piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, benzimidazol, benzotriazol, pirimidinoimidazol e pirimidinotriazol são, respectivamente:



em que cada * indica um ponto de adesão à posição C17.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a estrutura do anel ABC é opcionalmente substituída com um ou mais de C₁-C₆-alquil, C₁-C₆-alquil halogenado, C₁-C₆-alquênio, C₁-C₆-alquênio halogenado, halogênio, amino, aminoalquileno, hidroxilimino e hidroxil.

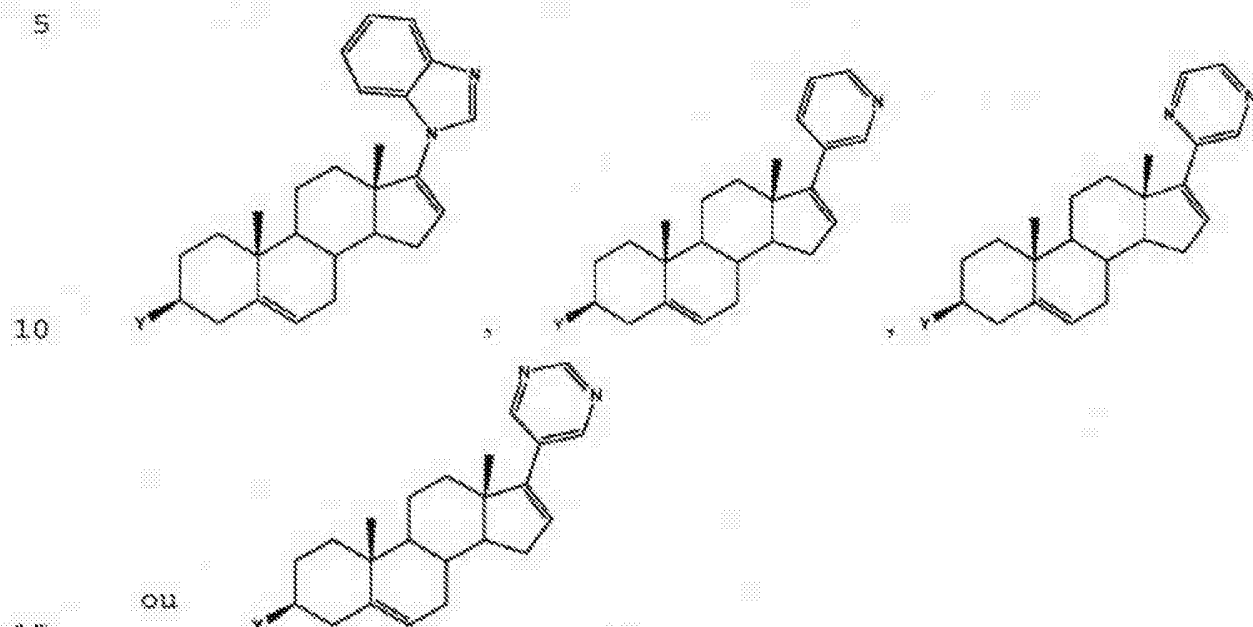
5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que Z é um grupo de amônio quaternário, em que o grupo de amônio quaternário é trimetil amônio, trietil amônio, trifenil amônio, benzildimetil amônio, benzildietil amônio, N-metilpiperidínio, N-etilpiperidínio ou tribenzil amônio.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que Z é um ácido sulfônico e L é C₁-C₆-alquil.

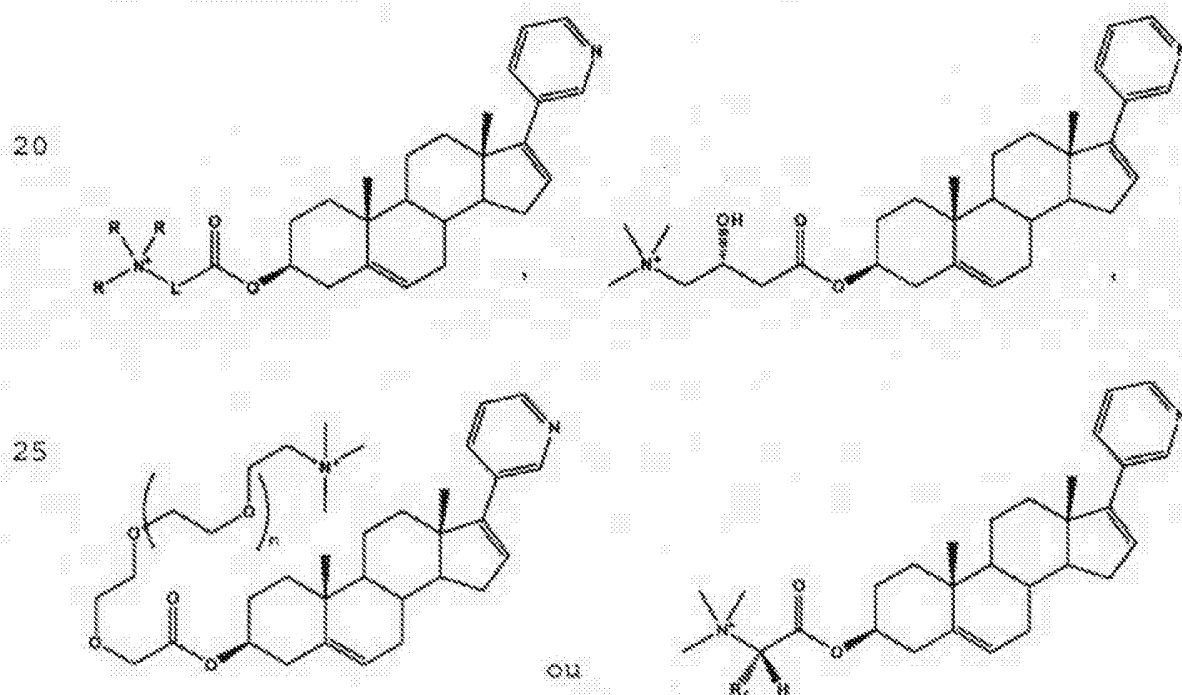
7. Composto, de acordo com a reivindicação 4,

caracterizado pelo fato de que Z é um ácido fosfônico e L é C_1-C_6 -alquil.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o composto é:



9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o composto é:



30 em que R é C_1-C_6 -alquil, aril, heteroaril, arilalquil

ou alquilaril; R^1 é H, C_1 - C_8 -alquil, aril, aralquil, alquilaril ou alquilheteroaril; e n é de 1 a 49.

10. Composição farmacêutica caracterizada por compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou
5 mais compostos da reivindicação 1 e um ou mais excipientes, agentes de volume, aglutinantes, agentes de fluxo, agentes de liberação, veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a
10 reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a composição é uma forma de dosagem oral.

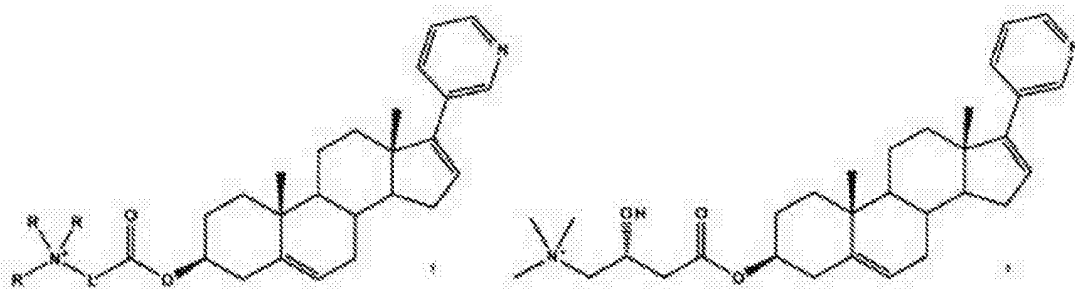
12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11 caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem oral é um comprimido, uma drágea ou uma cápsula.

15 13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a quantidade do composto é menor do que cerca de 2.000 mg.

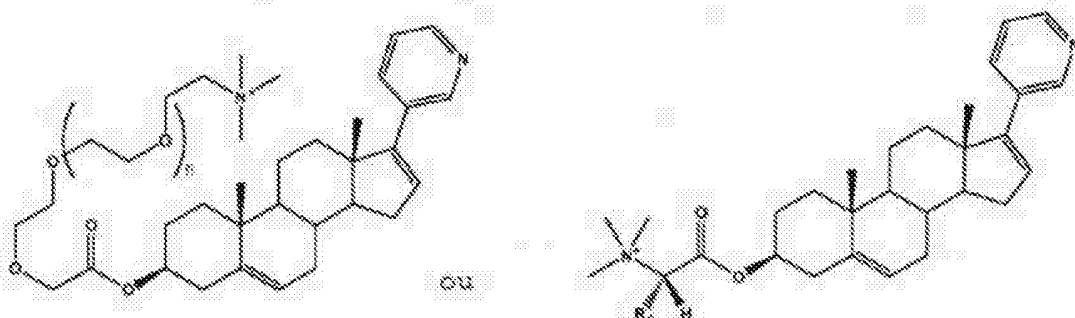
14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a
20 quantidade do composto é de cerca de 500 mg a cerca de 1.500 mg.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o composto é:

5



10



ou alquilaril; e R^1 é H, C_1 - C_8 alquil, aril, aralquil, alquilaril ou alquilheteroaril; e n é de 1 a 49.

16. Método de tratamento de um câncer ou uma doença urogenital em um indivíduo que o necessita ou deseja, o método caracterizado por compreender a administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto, da reivindicação 1.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o câncer é um câncer urogenital e/ou relacionado aos androgênios.

18. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o câncer ou doença urogenital é câncer de próstata, câncer de mama, câncer ovariano, outro câncer urogenital ou hiperplasia da próstata.

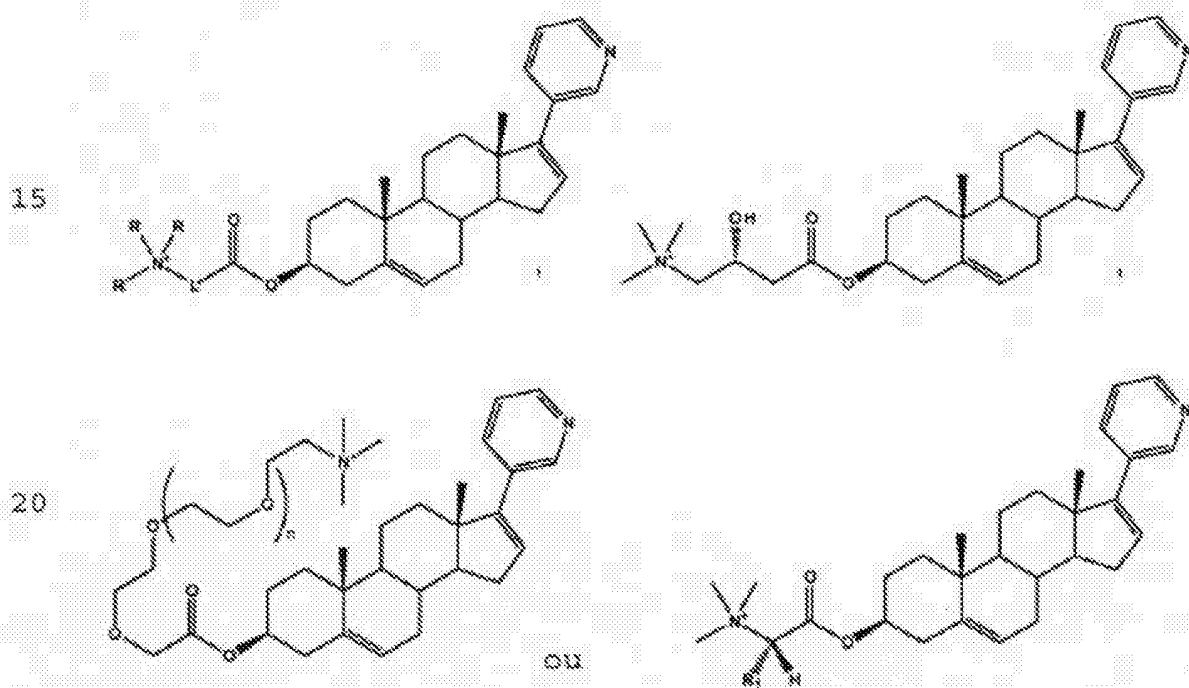
19. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado ainda por compreender a administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais de um antiandrogênio, um inibidor de CYP17, um

agonista do hormônio de liberação de hormônio luteinizante, um fármaco para prevenção da produção de androgênio, um estrogênio e um fármaco quimioterápico.

20. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a quantidade é menor do que cerca de 2.000 mg.

21. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a quantidade é de cerca de 500 a cerca de 1.500 mg.

22. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o composto é:



em que R é C_1-C_6 -alquil, aril, heteroaril, arilalquil ou alquilaril; e R^1 é H, C_1-C_6 -alquil, aril, aralquil, alquilaril ou alquilheteroaril; e n é de 1 a 49.

23. Método de tratamento de um câncer ou uma doença urogenital em um indivíduo que o necessita ou deseja, o método caracterizado por compreender a administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um

Composto, da reivindicação 1, em combinação com uma terapia hormonal, uma quimioterapia, uma radioterapia, uma imunoterapia ou cirurgia.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o câncer compreende um câncer urogenital e/ou relacionado aos androgênios.

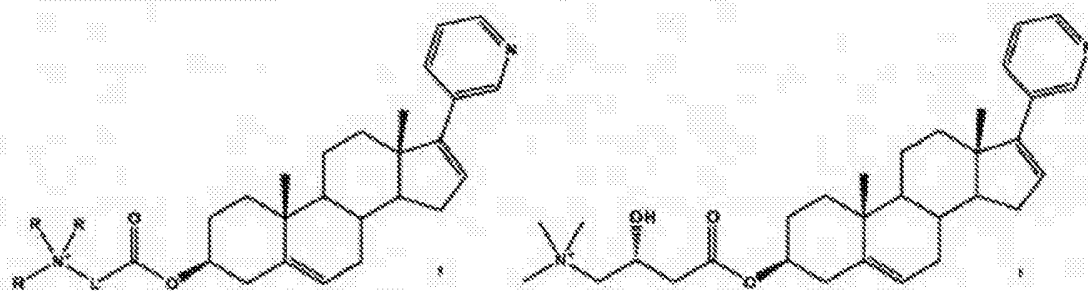
25. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o câncer ou doença urogenital é câncer de próstata, câncer de mama, câncer ovariano, outro câncer urogenital ou hiperplasia da próstata.

26. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a quantidade é menor do que cerca de 2.000 mg.

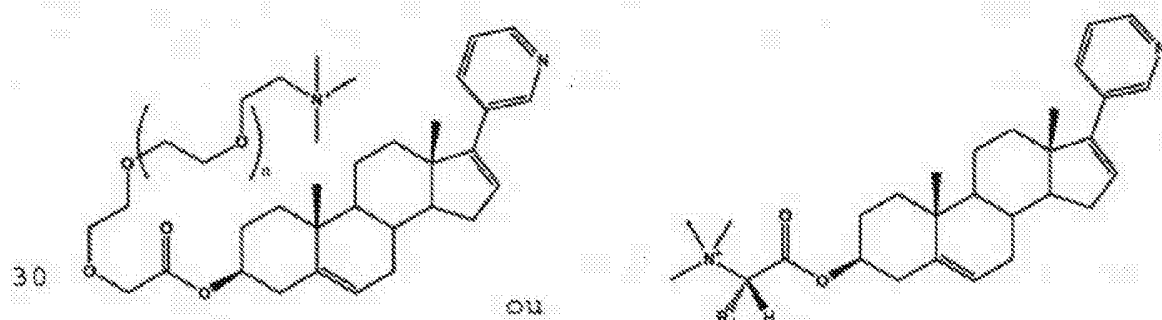
27. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a quantidade é de cerca de 500 a cerca de 1.500 mg.

28. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o composto é:

20



25



30

em que R é C₁-C₆-alquil, aril, heteroaril, arilalquil ou alquilaril; e R¹ é H, C₁-C₈-alquil, aril, aralquil, alquilaril ou alquilheteroaril; e n é de 1 a 49.

RESUMO

PRÓ-FÁRMACOS DE INIBIDORES ESTEROIDAIIS DE
CYP17/ANTIANDROGÊNIOS

São descritos pró-fármacos de fármacos C-17-
5 heterocíclicos-esteroidais que fornecem biodisponibilidade
oral e farmacocinética aprimoradas. Os fármacos são
inibidores da enzima CYP17 humana, além de antagonistas
potentes de receptores de androgênio (AR) tanto do tipo
selvagem quanto mutantes, e são úteis para o tratamento de
10 cânceres, doenças e/ou condições urogenitais e/ou
relacionados aos androgênios, por exemplo, câncer de
próstata humano, câncer de mama e hiperplasia da próstata.
A revelação descreve métodos de síntese e utilização dos
pró-fármacos na terapia contra o câncer.