

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 116**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/675** (2006.01)  
**A61K 31/66** (2006.01)  
**A61K 31/435** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07F 9/58** (2006.01)  
**C07F 9/59** (2006.01)  
**C07F 9/09** (2006.01)  
**C07F 9/11** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2011 E 11845102 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2646035**

54 Título: **Profármacos de 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metilpiridin-2(1H)-ona y sus derivados**

30 Prioridad:

**02.12.2010 US 419218 P**

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

**06.06.2016**

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF KANSAS (100.0%)  
245 Strong Hall 1450 Jayhawk Blvd.  
Lawrence, KS 66045-1752, US**

72 Inventor/es:

**TANOL, MEHMET y  
WEIR, SCOTT J.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 573 116 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

Profármacos de 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metilpiridin-2(1H)-ona y sus derivados

### Antecedentes

5 La molécula 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metilpiridin-2(1H)-ona, conocida también como Ciclopirox, es un agente antimicótico tópico disponible comercialmente. Se ha usado Ciclopirox para tratar micosis superficiales y la *Tinea versicolor*, y en el documento WO2010048712 se propuso para el tratamiento de trastornos leucémicos. Sin embargo, ciclopirox tiene una solubilidad muy baja en líquidos acuosos, lo que limita su uso en medios acuosos y administración a un sujeto. Como el cuerpo humano es muy acuoso, ciclopirox es de biodisponibilidad insuficiente debido a la falta de solubilidad en agua. Frecuentemente se usa ciclopirox en forma de una sal, como ciclopirox  
10 olamina, pero aún así tiene poca solubilidad en agua. Como tal, sería beneficioso configurar el ciclopirox para aumentar la solubilidad en agua con el fin de mejorar la biodisponibilidad.

### Breve descripción de las figuras

15 La información anterior y siguiente así como otras características de esta descripción se harán completamente evidentes a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones adjuntas, tomadas conjuntamente con los dibujos adjuntos. Entendiendo que estos dibujos representan solamente varias realizaciones de acuerdo con la descripción y, por tanto, no se han de considerar limitantes de su alcance, la descripción se describirá con especificidad y detalles adicionales a través del uso de los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 ilustra una representación esquemática de un método para preparar 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metilpiridin-2(1H)-ona, que se denomina en esta memoria Ciclopirox (Esquema 1).

20 La Figura 2 ilustra una representación esquemática de un método para preparar clorometilfosfato de di-*terc*-butilo (Esquema 2).

La Figura 3 ilustra una representación esquemática de un método para preparar un profármaco de 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metilpiridin-2(1H)-ona (Esquema 3).

25 La Figura 3A ilustra una representación esquemática de un procedimiento de sub-reacción identificado como Esquema 3A, que puede ser un sub-procedimiento del Esquema 3 de la Figura 3.

La Figura 3B ilustra una espectrometría de masas asociada a cromatografía que muestra los productos de reacción del Esquema 3A de la Figura 3A.

La Figura 3C ilustra una espectrometría de masas asociada a cromatografía que muestra la presencia de la forma de ácido libre de ((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil-dihidrogenofosfato.

30 La Figura 3D ilustra una forma de tipo dímero del profármaco ciclopirox-POM.

La Figura 3E ilustra una espectrometría de masas asociada a cromatografía de la forma de tipo dímero del profármaco Ciclopirox-POM de la Figura 3D.

35 La Figura 4 ilustra una representación esquemática de formación de sal de ((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil-dihidrogenofosfato para obtener la sal ((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil-fosfato disódico (Esquema 4).

La Figura 4A ilustra una espectrometría de masas asociada a cromatografía que muestra la presencia de la sal ((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil-fosfato disódico, de la Figura 4.

La Figura 5 ilustra una representación esquemática de un método para preparar clorometilfosfato de dibencilo (Esquema 5).

40 La Figura 6 ilustra una representación esquemática de un método para preparar (((6-ciclohexil-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)oxi)metil)fosfato de dibencilo (Esquema 6).

La Figura 7 ilustra una representación esquemática de un método para preparar la sal ((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil-fosfato disódico (Esquema 7).

45 La Figura 8 ilustra una representación esquemática de un método para preparar el reactivo de POM clorometilfosfato de dibencilo (Esquema 8).

### Descripción detallada

En general, la presente invención se refiere a profármacos de 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metilpiridin-2(1H)-ona, conocido también como ciclopirox. Los profármacos de ciclopirox pueden incluir un resto fosforiloximetilo (POM) con el fin de mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de ciclopirox. El ciclopirox-POM de la presente invención puede

incluir también derivados de ciclopirox que incluyen el resto POM de profármaco, profármacos derivados que en esta memoria se pueden denominar en general bajo el término ciclopirox-POM o se pueden denominar específicamente derivados de ciclopirox-POM. Los profármacos ciclopirox-POM de la presente invención se pueden preparar con técnicas de química tradicionales, tales como las descritas en esta memoria.

5 Se ha demostrado que el profármaco ciclopirox-POM mejora la solubilidad de ciclopirox en agua, y de este modo puede mejorar su biodisponibilidad. En consecuencia, el profármaco ciclopirox-POM supera las limitaciones con la formulación y/o vía de administración de ciclopirox u otras formas de ciclopirox tales como una sal de ciclopirox, como ciclopirox olamina. La solubilidad mejorada de profármaco ciclopirox-POM puede permitir ahora mejores composiciones farmacéuticas para administrar cantidades eficaces de ciclopirox. Se pueden formular las composiciones farmacéuticas para que sean adecuadas para la vía de administración, tal como intravenosa, oral, o transdérmica.

10 El profármaco ciclopirox-POM está configurado de modo que el resto POM se escinde por enzimas fosfatasas con el fin de producir el fármaco ciclopirox parental original que es biológicamente activo. Como tal, el ciclopirox-POM se puede administrar a un sujeto vivo y después ser transformado enzimáticamente en ciclopirox bioactivo dentro del organismo del sujeto. Aunque el sujeto normalmente será humano, se puede encontrar que los profármacos ciclopirox-POM sean adecuados para una amplia variedad de animales, tales como mamíferos, aves, reptiles, o similares.

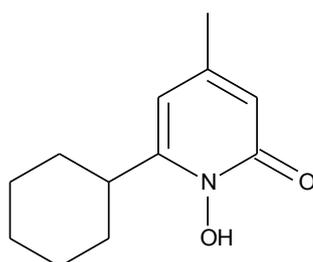
15 Aunque tradicionalmente se ha usado ciclopirox como un antimicótico tópico, las diferentes formulaciones disponibles para los profármacos ciclopirox-POM de la presente invención pueden proporcionar cantidades terapéuticamente eficaces de ciclopirox para otras enfermedades que se ha demostrado, o que se pueden manifestar, que son adecuadas para el tratamiento con ciclopirox. En consecuencia, los profármacos ciclopirox-POM se pueden usar en terapias para: inhibición, tratamiento y/o prevención de un hongo; inhibición, tratamiento y/o prevención del cáncer; inhibición, tratamiento, y/o prevención de la dermatitis; inhibición, tratamiento, y/o prevención de micosis superficiales; para la inhibición, tratamiento, y/o prevención de la inflamación (por ejemplo, como anti-inflamatorios, o NSAID (fármacos anti-inflamatorios no esteroideos)); e inhibición, tratamiento, y/o prevención de una o más de la tinea pedis, tinea cruris, y tinea corporis, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, y *Microsporum canis*, candidiasis (moniliasis), *Candida albicans*, tinea (pitiriasis) vesicolor, o *Malassezia furfur*.

20 El profármaco ciclopirox-POM mejora la biodisponibilidad de ciclopirox de manera que mayores cantidades y distribuciones del profármaco pueden ser eficaces a niveles celular y subcelular. Es decir, más ciclopirox puede estar disponible a través de un sujeto así como dentro de las células individuales de un sujeto. La mayor cantidad de ciclopirox disponible mejora la bioactividad y potencial terapéutico, así como mejora la capacidad para modular procesos celulares. En consecuencia, se puede usar el ciclopirox-POM para interrumpir la reparación del ADN, la división celular, o el transporte intranuclear en una célula. Las células pueden ser *in vivo*, *ex vivo*, o *in vitro*.

25 Aunque se han descrito profármacos de ciclopirox, tales profármacos se han limitado a ésteres convencionales formados con grupos hidroxilo y/o amino disponibles, tales como por acilación de ácidos activados en presencia de una base. Los ésteres descritos pueden incluir profármacos que tienen ésteres fenólicos, ésteres alifáticos de C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>, ésteres aciloximetílicos, carbamatos, y ésteres de aminoácidos (ver el documento WO 2010/048712).

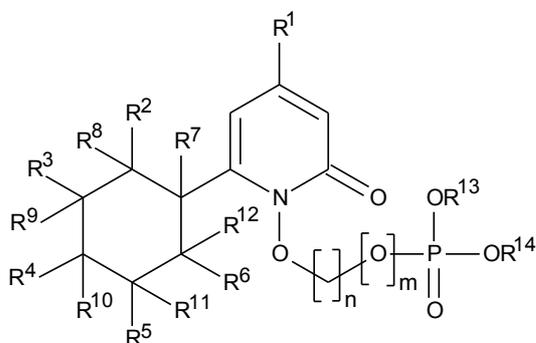
30 Además, se han creado profármacos con mayor solubilidad para compuestos que incluyen fármacos que contienen aminas secundarias y terciarias. Ejemplos de tales profármacos incluyen profármacos de N-fosforiloximetilo (POM) en donde el grupo metilo del resto POM se copula con una amina secundaria o terciaria (ver el documento US 5.985.856).

35 Se ha descubierto ahora que técnicas alternativas de química pueden copular una entidad de profármaco POM con ciclopirox con el fin de formar los profármacos ciclopirox-POM de la presente invención. Los protocolos de síntesis química pueden conjugar ciclopirox, mostrado a continuación, a través de su grupo hidroxilo en lugar de a través de una amina secundaria o terciaria. Aunque ciclopirox sí incluye un nitrógeno cíclico, se ha descubierto que no se desea que tal nitrógeno esté enlazado a un POM debido al grupo hidroxilo u oxígeno enlazado al nitrógeno que posiblemente es importante para la actividad biológica del ciclopirox. Como tal, la presente invención proporciona técnicas de química para conjugar un resto POM al grupo hidroxilo que está enlazado al nitrógeno en anillo de ciclopirox.



Ciclopirox

El profármaco puede incluir una estructura de la Fórmula 1 o derivado suyo o estereoisómero suyo así como una sal suya farmacéuticamente aceptable.



Fórmula 1

En la fórmula,  $R^1$  es un alquilo ( $C_1-C_6$ ) y  $R^2-R^{12}$  son cada uno hidrógeno.  $R^{13}$  y/o  $R^{14}$  se seleccionan cada uno, independientemente, de un ión positivo, ión sodio, hidrógeno o grupo protector seleccionado de *tert*-butilo o bencilo.

- 5 El enlazador metílico se puede ampliar a un grupo alifático más grande que no está sustituido, tal que  $n$  es 1-10, y preferiblemente 1-4. El enlazador tiene un átomo de oxígeno, de tal manera que  $m$  es 1.

En un ejemplo,  $R^{13}$  y/o  $R^{14}$  pueden incluir independientemente iones con carga positiva de +1. El  $R^{13}$  y/o  $R^{14}$  pueden ser un metal alcalino. También, el  $R^{13}$  y/o  $R^{14}$  pueden ser independientemente un ión del grupo 1, tal como un ión sodio. En consecuencia, el enlace entre el oxígeno y  $R^{13}$  y/o  $R^{14}$  puede ser covalente o iónico.

- 10 Los grupos protectores son *tert*-butilo y bencilo.

Estos grupos protectores se pueden dejar en el profármaco para la administración, o se separan antes de la administración.

En una realización,  $R^1$  es un grupo alifático corto, tal como un metilo u otro alquilo.

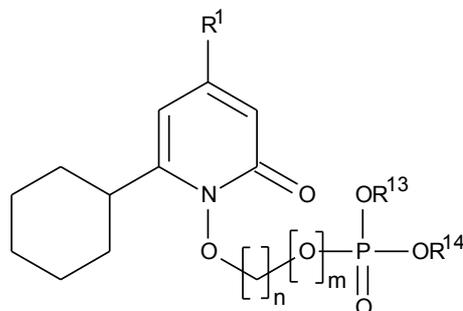
$R^2-R^{12}$  son todos hidrógeno.

- 15  $R^{13}$  y/o  $R^{14}$  pueden ser independientemente hidrógeno.

En una realización,  $R^{13}$  y/o  $R^{14}$  son cada uno independientemente un bencilo o *tert*-butilo.

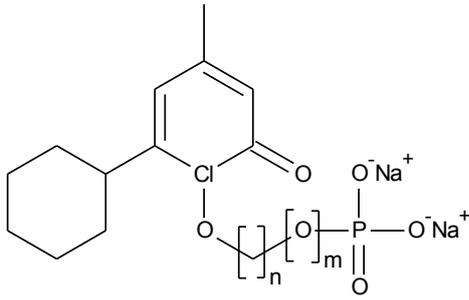
En una realización,  $R^{13}$  o  $R^{14}$  incluye un Ciclopirox-POM y el otro es hidrógeno, que se muestra en la Fórmula 10 más adelante.

- 20 En una realización, la presente invención puede incluir compuestos con una estructura de la Fórmula 2 o estereoisómero suyo. La  $n$ ,  $m$ ,  $R^1$ , y  $R^{13}$  y/o  $R^{14}$  pueden ser los mismos que se han indicado anteriormente para la Fórmula 1.



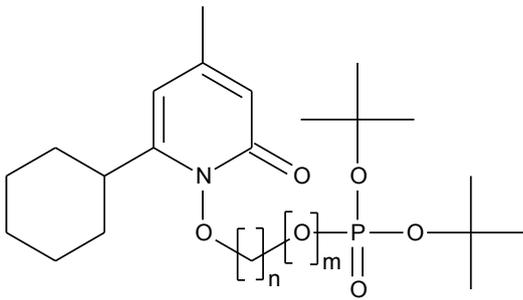
Fórmula 2

En una realización, los compuestos pueden incluir la estructura de la Fórmula 3 o estereoisómero suyo. La  $n$ ,  $m$ ,  $R^1$ , y  $R^{13}$  y/o  $R^{14}$  pueden ser los mismos que se han indicado anteriormente para la Fórmula 1.



Fórmula 3

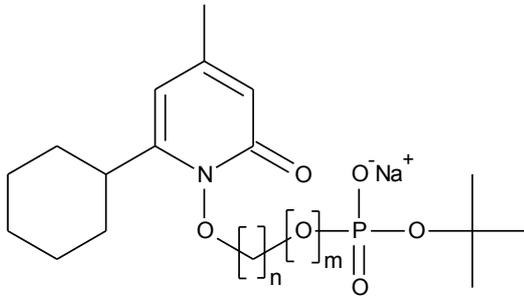
En una realización, los compuestos pueden incluir la estructura de la Fórmula 4 o su estereoisómero. La n y m pueden ser las mismas que se han indicado anteriormente para la Fórmula 1.



Fórmula 4

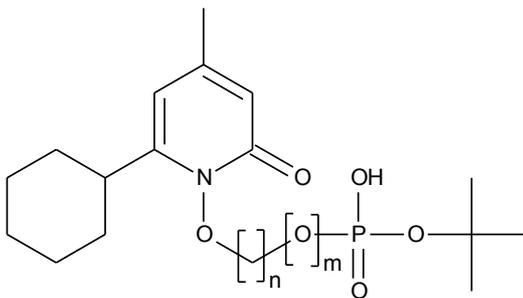
5

En una realización, los compuestos pueden incluir la estructura de la Fórmula 5 o su estereoisómero. La n y m pueden ser las mismas que se han indicado anteriormente para la Fórmula 1.



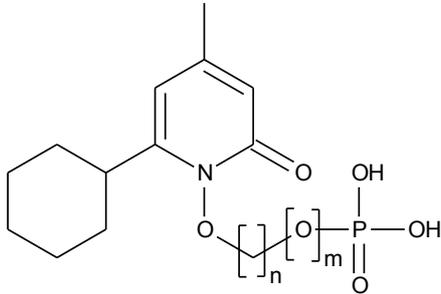
Fórmula 5

10 En una realización, los compuestos pueden incluir la estructura de la Fórmula 6 o su estereoisómero. La n y m pueden ser las mismas que se han indicado anteriormente para la Fórmula 1.



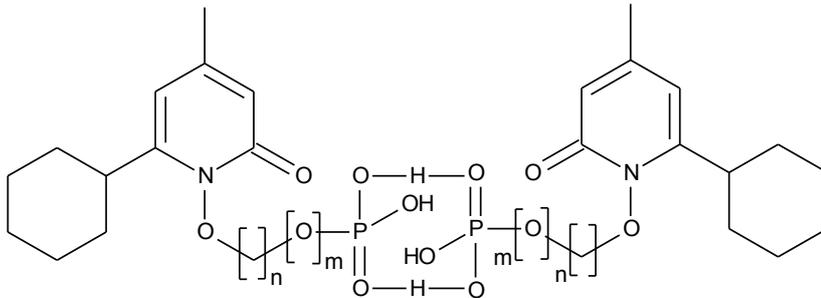
Fórmula 6

En una realización, los compuestos pueden incluir la estructura de la Fórmula 7 o su estereoisómero. La n y m pueden ser las mismas que se han indicado anteriormente para la Fórmula 1.



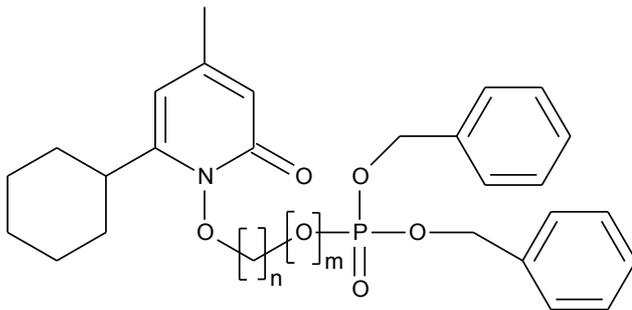
Fórmula 7

5 En una realización, los compuestos pueden incluir la estructura de la Fórmula 8 o su estereoisómero. La n y m pueden ser las mismas que se han indicado anteriormente para la Fórmula 1.



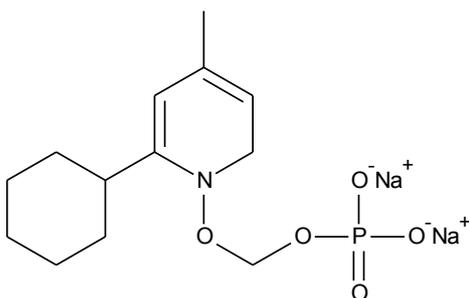
Fórmula 8

En una realización, los compuestos pueden incluir la estructura de la Fórmula 9 o su estereoisómero. La n y m pueden ser las mismas que se han indicado anteriormente para la Fórmula 1.



Fórmula 9

En una realización, los compuestos pueden incluir la estructura de la Fórmula 10 o su estereoisómero.



Fórmula 10

Se pueden preparar cualesquiera de los compuestos como sales farmacéuticamente aceptables, si es posible. Se puede usar cualquier ión salino común farmacéuticamente aceptable.

#### Composiciones farmacéuticas

5 En una realización, el profármaco ciclopirox-POM se puede incluir en una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para que sean adecuadas para la vía de administración, tal como intravenosa, oral, o transdérmica.

10 En una realización, una composición farmacéutica puede incluir el profármaco ciclopirox-POM como se describe en esta memoria. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dado que el profármaco ciclopirox-POM es ahora muy soluble en agua, los farmacéuticamente aceptables pueden incluir agua. Sin embargo, el vehículo puede ser suficiente con el fin de administrar el profármaco ciclopirox-POM de manera que alcance el medio acuoso de un sujeto al que se administra, tal como las células de un humano.

En una realización, la composición farmacéutica puede incluir el profármaco ciclopirox-POM que está presente en una cantidad superior a aproximadamente 0,77%, más preferiblemente superior a aproximadamente 1%; o lo más preferiblemente superior a aproximadamente 2%.

15 En una realización, la composición farmacéutica puede incluir agua como un vehículo.

Las composiciones descritas en esta memoria se pueden preparar por métodos conocidos per se para

20 En una realización, la cantidad eficaz de profármaco ciclopirox-POM está dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal de un sujeto. En un aspecto, la cantidad eficaz de profármaco ciclopirox-POM está dentro del intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. El profármaco ciclopirox-POM se puede preparar en una forma de dosificación sólida que contiene aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1000 mg de profármaco ciclopirox-POM. En un aspecto, la composición puede incluir aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg de profármaco ciclopirox-POM/kg de peso corporal del sujeto, y se puede formular en una forma de dosificación oral sólida, una forma de dosificación líquida, o una dosificación inyectable.

25 En una realización, la presente invención puede incluir una composición farmacéutica configurada para el tratamiento de un trastorno leucémico. Tal composición puede incluir una cantidad eficaz de profármaco ciclopirox-POM que se puede administrar por vía oral o inyección intravenosa o de otro tipo.

30 Las composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, polvos liofilizados o disoluciones o suspensiones inyectables estériles acuosas o no acuosas, que además pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a las composiciones compatibles sustancialmente con los tejidos o la sangre de un receptor previsto. Otros componentes que pueden estar presentes en tales composiciones incluyen agua, tensioactivos (por ejemplo, Tween®), alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales, por ejemplo. Se pueden preparar disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos, comprimidos, o disoluciones concentradas o suspensiones. Se puede suministrar la composición, por ejemplo, pero no a modo de limitación, como un polvo liofilizado que se reconstituye con agua estéril o disolución salina antes de la administración al paciente.

40 Los vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen composiciones esencialmente inertes químicamente y no tóxicas que no interfieren con la eficacia de la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, disoluciones salinas, disoluciones de glicerol, etanol, cloruro de N-(1(2,3-dioleiloxi)propil)N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), dioleilfosfatidil-etanolamina (DOPE), y liposomas. Tales composiciones deben contener una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, junto con una cantidad adecuada de vehículo con el fin de proporcionar la forma para la administración directa al paciente.

45 Las composiciones descritas en esta memoria se pueden administrar, por ejemplo, mediante administración parenteral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intracraneal, intraorbital, oftálmica, intraventricular, intracapsular, intraespinal, intracisternal, intraperitoneal, intranasal, mediante aerosol o por vía oral. Se pueden usar vehículos o excipientes comunes para preparar composiciones farmacéuticas diseñadas para tales vías de administración.

50 Otro aspecto proporciona un envase comercial que comprende una composición descrita en esta memoria, e instrucciones asociadas con la misma para su uso para el tratamiento de un trastorno para el que ciclopirox es eficaz, tales como las descritas en esta memoria. Por ejemplo, el envase puede incluir una cantidad adecuada para tratar un trastorno leucémico, tal como una leucemia mieloide aguda o leucemia linfoide aguda, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento. En otra realización, el envase comercial puede incluir instrucciones para la administración y/o un régimen terapéutico para el tratamiento de leucemia mielógena crónica, linfoma o mieloma múltiple. Otra realización proporciona un envase comercial que comprende una composición descrita en esta

memoria, e instrucciones asociadas con la misma para la inducción de muerte celular y/o inhibir la actividad o nivel superviviente en una célula de trastorno leucémico tal como una célula leucémica.

En una realización, la composición carece de una olamina. De hecho, el profármaco puede carecer de una olamina. En consecuencia, la composición puede carecer de una ciclopirox olamina o derivado suyo.

- 5 En una realización, el profármaco puede estar presente en una cantidad terapéuticamente eficaz para usar como una terapia. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser suficiente para uno o más de los siguientes: para uso en el tratamiento de un hongo; para uso en el tratamiento del cáncer; para uso en el tratamiento de la dermatitis; para interrumpir la reparación del ADN, la división celular, o transporte intranuclear en una célula; para uso en el tratamiento de micosis superficiales; para usar como un anti-inflamatorio; para uso en el tratamiento de una o más de la tinea pedis, tinea cruris, y tinea corporis, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, y *Microsporum canis*, candidiasis (moniliasis), *Candida albicans*, tinea (pitiriasis) vesicolor, o *Malassezia furfur*; para uso en el tratamiento de leucemia mieloide aguda o leucemia linfocítica aguda; leucemia mielógena crónica, linfoma o mieloma múltiple, u otras.

#### Síntesis

- 15 Generalmente, se puede obtener ciclopirox y después hacerlo reaccionar a través de los protocolos de reacción descritos en esta memoria con el fin de producir el profármaco ciclopirox-POM. Además, se puede obtener un derivado de ciclopirox y hacerlo reaccionar siguiendo los protocolos de síntesis descritos en esta memoria, en donde un reactivo derivado de ciclopirox dará por resultado un correspondiente profármaco derivado de ciclopirox-POM. En algunos casos, el ciclopirox o derivado del mismo se puede obtener en forma de una sal, tal como una sal de olamina. En consecuencia, el esquema de reacciones puede incluir desalar el ciclopirox antes de la conjugación con el resto POM de profármaco.

- 25 En las figuras y siguientes descripciones asociadas de las reacciones químicas y de las correspondientes sustancias reaccionantes, se usan abreviaturas para describir las sustancias químicas, abreviaturas que se definen como sigue: EDAC es hidrocloreto de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; DIAD es azodicarboxilato de diisopropilo; BBDI es 1-*tert*-Butoxi-2-*tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidroisoquinolina; DICD es diisopropilcarbodiimida; y DBP es fosfato de dibencilo.

- 30 En una realización, la presente invención proporciona un método para preparar 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metilpiridin-2(1H)-ona, método que puede incluir el Esquema 1 de reacción como se muestra en la Figura 1. La reacción del Esquema 1 prepara un ciclopirox a partir de una sal suya de olamina. Brevemente, se puede disolver ciclopirox olamina (5 g, 18,6 mmoles) en HCl 2 N, extraer con EtOAc, y precipitar con hexano con el fin de obtener ciclopirox (aproximadamente un rendimiento de 84%).

- 35 En una realización, la presente invención proporciona un método para preparar un reactivo para usar en la preparación de un profármaco de 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metilpiridin-2(1H)-ona, método que puede incluir el Esquema 2 de reacciones como se muestra en la Figura 2. El Esquema 2 de reacciones proporciona un reactivo para la preparación de un reactivo del resto POM de profármaco, que es clorometilfosfato de di-*tert*-butilo. Brevemente, se disuelve di-*tert*-butilfosfato potásico (5 g, 20 mmoles) en una mínima cantidad de agua fría y se añade gota a gota HCl 6 N con el fin de formar un precipitado, y después el precipitado se lava con agua fría, se filtra después y se seca a vacío con el fin de formar di-*tert*-butilfosfato. El di-*tert*-butilfosfato (4 g, 19 mmoles) se disuelve después en aproximadamente 100 mL de acetona con hidróxido de tetrametilamonio añadido gota a gota hasta alcanzar un pH de aproximadamente 7, y después el disolvente se separa y se seca a vacío para producir di-*tert*-butilfosfato de tetrametilamonio. Después se hace reaccionar di-*tert*-butilfosfato de tetrametilamonio (5,11 g, 18 mmoles) con yodoclorometano (CH<sub>2</sub>ClI) (25 g, 142 mmoles, 7,88 equivalentes) en aproximadamente 150 mL de DME y se somete a reflujo durante aproximadamente 2 horas antes de ser filtrado para separar el precipitado, separación del disolvente, y después se disuelve en AE/H (acetato de etilo/hexano), y después se filtra a través de un lecho de sílice, y el disolvente se separa y el producto se seca para obtener clorometilfosfato de di-*tert*-butilo. Se muestra una TLC (cromatografía en capa fina) para confirmar el producto.

- 45 En una realización, la presente invención proporciona un método para preparar un profármaco de 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metilpiridin-2(1H)-ona (es decir, la sal ((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil-fosfato disódico), método que puede incluir el Esquema 3 de reacciones como se muestra en la Figura 3. En el Esquema 3 de reacciones reacciona ciclopirox con clorometilfosfato de di-*tert*-butilo para formar un ciclopirox-POM que incluye una sal disódica. Brevemente, se disuelven en 5 mL ciclopirox (0,257 g, 1,25 mmoles) y clorometilfosfato de di-*tert*-butilo (0,450 g, 1,74 mmoles) y se hacen reaccionar con NaH al 60% (0,62 g, 154 mmoles) a 0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas antes de ser inactivada la reacción con agua, y después el disolvente se separa y se trata a través de una columna de separación con AE/H (1:1) (acetato de etilo/hexano 1:1) para producir (((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil)fosfato de di-*tert*-butilo, que se confirmó por medio de TLC (cromatografía en capa fina). El (((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil)fosfato de di-*tert*-butilo se disolvió después en 10 mL de THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:1), y se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de separar el disolvente y se purificó por RPHPLC (cromatografía HPLC de fase reversa), y después se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> equimolar en agua/ACN y se liofilizó para obtener ((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil-dihidrogenofosfato (14

mg, 0,044 mmoles) y la sal ((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil-fosfato disódico (15,89 mg), que se denomina en esta memoria profármaco ciclopirox-POM primario.

La Figura 3A muestra un procedimiento de sub-reacciones identificado como Esquema 3A, que puede ser un sub-procedimiento del Esquema 3. El Esquema 3A muestra el (((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil)fosfato de di-*terc*-butilo que se convierte en (((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil)hidrogenofosfato de *terc*-butilo, que se convierte en ((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil-dihidrogenofosfato. La Figura 3B muestra una espectrometría de masas asociada a cromatografía que muestra la presencia de estas entidades químicas.

La forma de ácido libre del profármaco ciclopirox-POM (es decir, ((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil-dihidrogenofosfato) se purificó también por RPHPLC como se muestra en la Figura 3C. Se demostró que el producto purificado tenía una espectrometría de masas asociada a cromatografía como se muestra en la Figura 3C.

Además, se ha creado otra forma de tipo dímero de profármaco ciclopirox-POM, como se muestra en la Figura 3D, que se denomina profármaco dímero de ciclopirox-POM. El profármaco dímero de ciclopirox-POM se confirma con espectrometría de masas asociada a cromatografía como se muestra en la Figura 3E.

La Figura 4 ilustra el Esquema 4 que es el procedimiento de formación de la sal de ((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil-dihidrogenofosfato con iones sodio con el fin de obtener la sal ((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil-fosfato disódico, que se confirma con espectrometría de masas asociada a cromatografía como se muestra en la Figura 4A.

En una realización, la presente invención puede incluir un método para preparar el reactivo de POM clorometilfosfato de dibencilo, como se muestra en el Esquema 5 de reacción de la Figura 5. Brevemente, se hace reaccionar CH<sub>2</sub>ClI (5 mL; 68,6 mmoles) con dibencilfosfato de plata (2 g, 52 mmoles) en aproximadamente 25 mL de tolueno y se somete a reflujo durante aproximadamente 1 hora antes de que se separe el disolvente y se trata a través de una columna de separación con AE/H 1/1 con el fin de producir clorometilfosfato de dibencilo como se confirma mediante TLC.

En una realización, la presente invención proporciona un método para preparar un profármaco, (((6-ciclohexil-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)oxi)metil)fosfato de dibencilo, que se muestra mediante el Esquema 6 de la Figura 6. Brevemente, se disuelve ciclopirox (0,431 g, 2,08 mmoles) en 10 mL de DMF con clorometilfosfato de dibencilo (0,920 g, 2,81 mmoles) junto con NaH al 60% (0,096 g, 2,38 mmoles) y se incubó a 0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora antes de ser inactivada la reacción con agua. Después se separa el disolvente y se trata a través de una columna de separación con AE/H 1:1 con el fin de producir (((6-ciclohexil-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)oxi)metil)fosfato de dibencilo, lo que se confirma por medio de la TLC mostrada.

En una realización, (((6-ciclohexil-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)oxi)metil)fosfato de dibencilo se convierte en la sal ((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil-fosfato disódico como se muestra en el Esquema 7 de la Figura 7. Brevemente, se disuelve (((6-ciclohexil-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)oxi)metil)fosfato de dibencilo en 25 mL de THF en presencia de 100 mg de Pd/C, y bajo hidrógeno (H<sub>2</sub>) a temperatura ambiente durante 3 horas antes de que el disolvente se separe y el producto se disuelve en ACN. Después se añade Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en agua y se liofiliza. El producto se determina que es una cantidad minoritaria de ((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil-dihidrogenofosfato (aproximadamente 0,273 g, 0,86 mmoles), y siendo el producto mayoritario la sal ((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil-fosfato disódico (0,310 g), lo que se confirmó por medio de la TLC mostrada.

En una realización, otro método para preparar el clorometilfosfato de dibencilo reactivo de POM se muestra en el Esquema 8 de reacción de la Figura 8. Brevemente, se disuelve fosfato de dibencilo (10,6 g, 38,08 mmoles) y clorosulfonato de clorometilo (7,52 g, 456,6 mmoles/120 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en 320 mL de agua y 200 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con NaHCO<sub>3</sub> (12,80 g, 152,32 mmoles) y n-Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (12,94 g, 38,08 mmoles) a 0°C hasta temperatura ambiente durante la noche, y a continuación se trata a través de una columna de separación con ½ AE/H, AE. Esta reacción produce aproximadamente 48% de clorometilfosfato de dibencilo (6 g), lo que se confirma con la TLC mostrada.

En una realización, la presente invención proporciona otro método para preparar un profármaco, (((6-ciclohexil-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)oxi)metil)fosfato de dibencilo, que se muestra mediante el Esquema 6 de la Figura 6. Brevemente, se disuelve ciclopirox (1 g, 4,82 mmoles) en 20 mL de DMF con clorometilfosfato de dibencilo (2 g, 6,12 mmoles) junto con NaH al 60% (0,375 g) y se incubó a 0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora antes de ser inactivado con agua. Después se separa el disolvente, y el producto se disuelve en EtOAc, se lava con agua, se separa el disolvente, y se trata a través de una columna de separación con AE/H 1:2, y RPHPLC con el fin de producir 67% de (((6-ciclohexil-4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)oxi)metil)fosfato de dibencilo (1,616 g).

#### Experimental

El profármaco ciclopirox-POM descrito en esta memoria, la sal (((6-ciclohexil-4-metilpiridin-1(2H)-il)oxi)metil)fosfato disódico, MW 361), se estudió y comparó con la base libre ciclopirox (MW 207) y ciclopirox olamina (MW 268). Se administraron como sigue dosis equivalentes de ciclopirox para estas tres entidades: ciclopirox olamina a 2,0 mg/mL y ciclopirox-POM profármaco a 2,69 mg/mL. Se determinaron las concentraciones de ciclopirox en plasma (en

5 ng/mL) después de la administración en bolo de ciclopirox-POM profármaco en un bolo IV de 10 mg/kg en un modelo de ratón. Los puntos temporales en los que se recogieron datos son en 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, y 240 minutos mostrados en la Tabla 1 junto con los datos. Se recogieron muestras adicionales en 360, 480, 720 y 1440 minutos, sin embargo las concentraciones cayeron por debajo del BQL (por debajo del límite de cuantificación) de 10 ng/mL y no se incluyen en el análisis de datos de PK. La formulación en bolo IV para el profármaco fue en tampón fosfato 25 mM.

Tabla 1 – Concentraciones de ciclopirox en plasma (ng/mL): bolo IV de ciclopirox-POM

Tiempo (min)	A	B	C	D	E	F	Media	DE	%CV
5	7280	7320	6370	9700	8500	8860	8005	1226,1	15,3
15	3310	3180	1520	1370	4010	3190	2763,3	1067,3	38,6
30	994	1200	986	1030	1080	452	957	259,5	27,1
60	410	259	284	259	409	436	342,8	83,8	24,4
90	97,6	157	74,2	79,1	162	168	123	43,9	35,7
120	58	73,7	57,9	19,3	71,7	84,8	60,9	22,8	37,4
180	18,1	23	19,5	34,8	19,7	37,7	25,5	8,6	33,6
240	13	10	15	12	10	8	11,1	2,6	23,6

10 Se determinaron las concentraciones de ciclopirox en plasma (en ng/mL) después de la administración en bolo de ciclopirox olamina en un bolo IV de 10 mg/kg en un modelo de ratón. Los puntos temporales en los que se recogieron datos son en 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, y 240 minutos mostrados en la Tabla 1 junto con los datos. La formulación en bolo IV para ciclopirox olamina fue en Captisol® 0,05 M y tampón fosfato 25 mM, y los datos correspondientes se muestran a continuación en la Tabla 2. Se recogieron muestras adicionales en 360, 480, 720 y 1440 minutos, sin embargo las concentraciones cayeron por debajo del BQL de 10 ng/mL y no se incluyen en el análisis de datos de PK.

15 Tabla 2 – Concentraciones de ciclopirox en plasma (ng/mL): bolo IV de ciclopirox olamina

Tiempo (min)	A	B	C	D	E	F	Media	DE	%CV
5	6090	3490	5830	4480	3930	5430	4875	1064,3	21,8
15	543	591	1410	1100	739	968	891,8	332,6	37,3
30	545	371	166	339	336	364	353,5	120,6	34,1
60	171	127	124	144	110	124	133,3	21,4	16,1
90	45,2	63,4	58,8	42,9	58	84	58,7	14,8	25,2
120	46,1	41,2	46,9	39,2	42,4	OL	43,2	17,6	48,9
180	14	18,9	18,1	28,7	47,2	24,5	25,2	11,9	47,3
240	12	12	21	16	OL	19	15,9	4,2	26,6

20 Se determinaron las concentraciones de ciclopirox (es decir, CPX) en plasma (en ng/mL) después de la administración en bolo de profármaco ciclopirox-POM a 30 mg/kg por vía oral en un modelo de ratón. Los puntos temporales en los que se recogieron datos son en 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, y 240 minutos mostrados en la Tabla 3 junto con los datos. Se recogieron muestras adicionales en 360, 480, 720 y 1440 minutos, sin embargo las concentraciones cayeron por debajo del BQL de 10 ng/mL y no se incluyen en el análisis de datos de PK. La formulación oral es una composición que tiene Orasweet SF junto con el profármaco ciclopirox-POM.

Tabla 3. Concentraciones de ciclopirox en plasma (ng/mL): dosis oral de ciclopirox-POM

Tiempo (min)	A	B	C	D	E	F	Media	DE	%CV
0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND
15	388	646	857	245	479	507	520,3	211,8	40,7
30	302	252	264	317	207	342	280,7	49,1	17,5
60	129	404	154	229	171	207	215,7	99	45,9
90	91	66,8	146	137	120	80,3	106,9	32,2	30,1
120	72,5	60,6	64,6	81,4	83,6	OL	72,5	39,6	54,6
180	36,8	45,1	59,1	66,4	44,9	44	49,4	11	22,4
240	9,51	OL	19	14,7	38,1	19	20,1	10,8	53,9

5 Se determinaron las concentraciones de ciclopirox en plasma (en ng/mL) después de la administración en bolo de ciclopirox olamina a una dosis oral de 30 mg/kg en un modelo de ratón. Los puntos temporales en los que se recogieron datos son en 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, y 240 minutos mostrados en la Tabla 1 junto con los datos. La formulación oral para ciclopirox olamina fue una suspensión de Orasweet SF, y los correspondientes datos se muestran a continuación en la Tabla 4. Se recogieron muestras adicionales en 360, 480, 720 y 1440 minutos, sin embargo las concentraciones cayeron por debajo del BQL de 10 ng/mL y no se incluyen en el análisis de datos de PK.

Tabla 4 – Concentraciones de ciclopirox en plasma (ng/mL): dosis oral de ciclopirox olamina

Tiempo (min)	A	B	C	D	E	F	Media	DE	%CV
0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND
15	478	OL	625	445	565	626	547,8	83,4	15,2
30	427	376	430	432	388	641	449	97	21,6
60	379	319	501	211	246	196	308,7	116,8	37,8
90	124	297	259	348	337	198	260,5	86,5	33,2
120	OL	101	146	85,4	204	218	150,9	59,4	39,4
180	78,2	83,4	76,4	107	66,5	69,2	80,1	14,5	18,1
240	72,3	93,1	92,5	48,9	67,8	73,6	74,7	16,6	22,2

10 Además, se determinaron farmacocinéticas de dosis intravenosas en ratón. Brevemente, se determinaron las farmacocinéticas para flujo sanguíneo hepático de ratón a 90 mL/min/kg, un ciclopirox se consideraría un fármaco de aclaramiento medio con tasa de extracción de 0,6. Las farmacocinéticas en bolo IV se muestran en la Tabla 5 a continuación.

15 Tabla 5 -Farmacocinéticas de ciclopirox (10 mg/kg en bolo IV)

Parámetro PK (farmacocinético)	Profármaco de CPX	CPX olamina
	10 mg/kg	10 mg/kg
Constante de velocidad alfa ( $\text{min}^{-1}$ )	0,07043	0,08802
Semivida alfa (min)	9,84	7,87
Constante de velocidad beta ( $\text{min}^{-1}$ )	0,01929	0,01208
Semivida beta (min)	35,92	57,35

<b>Parámetro PK (farmacocinético)</b>	<b>Profármaco de CPX</b>	<b>CPX olamina</b>
	<b>10 mg/kg</b>	<b>10 mg/kg</b>
AUC (área bajo la curva) (ng/mL/kg)	160330	140313
CL (aclaramiento) (mL/min/kg)	48,275*	55,162*
Vd beta (velocidad de distribución) (mL/kg)	2502	4565,2

Además, se determinaron farmacocinéticas de dosis orales en ratón. Brevemente, se determinaron farmacocinéticas para flujo sanguíneo hepático de ratón a 90 mL/min/kg, un ciclopirox se consideraría un fármaco de aclaramiento medio con una tasa de extracción de 0,6. Las farmacocinéticas orales se muestran en la Tabla 6 a continuación.

5 Tabla 6 – Farmacocinéticas de ciclopirox (30 mg/kg oral)

<b>Parámetro PK</b>	<b>Profármaco de CPX</b>	<b>CPX olamina</b>
	<b>30 mg/kg</b>	<b>30 mg/kg</b>
Cmax (ng/mL)	520,3	547,8
Tmax (min)	15	15
Constante de velocidad beta (min <sup>-1</sup> )	0,01316	0,00916
Semivida beta (min)	52,76	75,67
AUC (ng/mL/kg)	32157,91	57389,8
CL/F (mL/min/kg) (F, factor de biodisponibilidad)	722,06	404,602

La administración en bolo IV y por vía oral de profármaco ciclopirox-POM y ciclopirox olamina se estudiaron también con respecto a la biodisponibilidad de ciclopirox. Los datos se muestran en la Tabla 7. Las administraciones en bolo IV y por vía oral están descritas anteriormente.

10 Tabla 7 – Biodisponibilidad de ciclopirox (bolo IV frente a oral)

<b>Parámetro PK</b>	<b>Administración IV</b>	<b>Administración oral</b>
<b>AUC de CPX (ng/mL/kg)</b>		
Profármaco	160330,3	32157,91
Sal de olamina	140312,6	57389,8
<b>F oral</b>		
Profármaco		0,066858
Sal de olamina		0,136338
<b>Biodisponibilidad de CPX tras la administración de profármaco</b>		
	1,142665	0,560342
<b>F oral</b>		
<b>Profármaco</b>		0,066858
<b>Sal de olamina</b>		0,136338
<b>Biodisponibilidad de CPX tras la administración de profármaco</b>		
	1,142665	0,560342

Los datos de las tablas anteriores indican que el profármaco ciclopirox-POM como se describe en esta memoria puede ser una mejora para la administración a sujetos. Sobre la base de farmacocinética intravenosa tras la administración de ciclopirox olamina, ciclopirox se considera un fármaco de aclaramiento medio basado en el aclaramiento por vía intravenosa en comparación con el flujo sanguíneo hepático en el ratón. Se descubrió que ciclopirox era completamente biodisponible cuando se administra en IV como profármaco, en comparación con la administración en IV de ciclopirox olamina, y con ello el ciclopirox-POM es una mejora en la formulación química. Los datos muestran que ciclopirox era 50% biodisponible, cuando se administra por vía oral como profármaco, en comparación con CPX olamina administrado como una suspensión oral, lo que muestra una mejora en el profármaco ciclopirox-POM. En consecuencia, ciclopirox es fácilmente biodisponible cuando se administra en IV como profármaco. Sobre la base de la incapacidad para detectar el profármaco en plasma tras la administración en IV y por vía oral, parece que el profármaco se metaboliza rápidamente a ciclopirox cuando alcanza la circulación sistémica. Por tanto, el profármaco ciclopirox-POM tiene ventajas sobre ciclopirox olamina, desde un punto de vista de las propiedades fisicoquímicas, y se puede formular en un producto IV adecuado. Sobre la base de los datos, es razonable creer que el profármaco ciclopirox-POM se vuelve a convertir rápidamente en ciclopirox.

El término "alquilo" o "alifático" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado ramificado o no ramificado que contiene normalmente, aunque no necesariamente, 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, octilo, decilo, y similares. Generalmente, aunque no necesariamente de nuevo, los grupos alquilo contienen aquí 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono, ó 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" indica un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Los sustituyentes identificados como "alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" o "alquilo inferior" contienen 1 a 3 átomos de carbono, y tales sustituyentes contienen 1 ó 2 átomos de carbono (es decir, metilo y etilo). "Alquilo sustituido" se refiere a alquilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y las expresiones "alquilo que contiene heteroátomos" y "heteroalquilo" se refieren a alquilo en el que al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo, como se describe con más detalle más adelante. Si no se indica de otra manera, las expresiones "alquilo" y "alquilo inferior" incluyen alquilo o alquilo inferior lineal, ramificado, no sustituido, respectivamente.

El término "alqueno" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo hidrocarbonado de 2 a aproximadamente 24 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace, tal como etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, isobutenilo, octenilo, decenilo, tetradecenilo, hexadecenilo, eicosenilo, tetracosenilo, y similares. Generalmente, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos alqueno en esta memoria contienen 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono, ó 2 a 12 átomos de carbono. La expresión "alqueno inferior" indica un grupo alqueno de 2 a 6 átomos de carbono. La expresión "alqueno sustituido" se refiere a alqueno sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y las expresiones "alqueno que contiene heteroátomos" y "heteroalqueno" se refieren a alqueno en el que al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo. Si no se indica de otro modo, las expresiones "alqueno" y "alqueno inferior" incluyen alqueno y alqueno inferior lineal, ramificado, cíclico, no sustituido, sustituido, y/o que contiene heteroátomos, respectivamente.

El término "alquino" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado de 2 a 24 átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace, tal como etinilo, n-propinilo, y similares. Generalmente, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos alquino en esta memoria contienen 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono, ó 2 a 12 átomos de carbono. La expresión "alquino inferior" indica un grupo alquino de 2 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquino sustituido" se refiere a alquino sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y las expresiones "alquino que contiene heteroátomos" y "heteroalquino" se refieren a alquino en el que al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo. Si no se indica de otro modo, las expresiones "alquino" y "alquino inferior" incluyen alquino y alquino inferior lineal, ramificado, no sustituido, sustituido, y/o que contiene heteroátomos, respectivamente.

El término "alcoxilo" como se usa en esta memoria indica un grupo alquilo unido a través de un enlace sencillo éter terminal; es decir, un grupo "alcoxilo" se puede representar como alquilo-O- en donde alquilo es como se ha definido anteriormente. Un grupo "alcoxilo inferior" indica un grupo alcoxilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, t-butiloxilo, etc. Sustituyentes identificados como "alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" o "alcoxilo inferior" contienen en esta memoria...

grupos, y las expresiones "arilo que contiene heteroátomos" y "heteroarilo" se refieren a sustituyente arilo, en el que al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo, como se describirá con más detalle más adelante. Si no se indica de otro modo, el término "arilo" incluye sustituyentes no sustituidos, sustituidos, y/o sustituyentes aromáticos que contienen heteroátomos.

El término "ariloxilo" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo arilo unido a través de un enlace sencillo éter terminal, en donde "arilo" es como se ha definido anteriormente. Un grupo "ariloxilo" se puede representar como arilo-O- en donde arilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos ariloxilo contienen 5 a 20 átomos de carbono, y los grupos ariloxilo contienen 5 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos ariloxilo incluyen, sin limitación, fenoxilo, o-halo-fenoxilo, m-halo-fenoxilo, p-halo-fenoxilo, o-metoxi-fenoxilo, m-metoxi-fenoxilo, p-metoxi-fenoxilo, 2,4-dimetoxi-fenoxilo, 3,4,5-trimetoxi-fenoxilo, y similares.

El término “alcarilo” se refiere a un grupo arilo con un sustituyente alquilo, y el término “aralquilo” se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo, en donde “arilo” y “alquilo” son como se han definido anteriormente. Los ejemplos de grupos aralquilo contienen 6 a 24 átomos de carbono, y los grupos aralquilo contienen 6 a 16 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos aralquilo incluyen, sin limitación, bencilo, 2-fenil-etilo, 3-fenil-propilo, 4-fenil-butilo, 5-fenil-pentilo, 4-fenilciclohexilo, 4-bencilciclohexilo, 4-fenilciclohexilmetilo, 4-bencilciclohexilmetilo, y similares. Los grupos aralquilo incluyen, por ejemplo, p-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, p-ciclohexilfenilo, 2,7-dimetilnaftilo, 7-ciclooctilnaftilo, 3-etil-ciclopenta-1,4-dieno, y similares.

El término “cíclico” se refiere a sustituyentes alicíclicos o aromáticos que pueden estar, o pueden no estar, sustituidos y/o contener heteroátomos, y que pueden ser monocíclicos, bicíclicos, o policíclicos.

Los términos “halo” y “halógeno” se usan en el sentido convencional para referirse a un sustituyente cloro, bromo, y fluoro o yodo.

La expresión “que contiene heteroátomos” como en un “grupo alquilo que contiene heteroátomos” (denominado también un grupo “heteroalquilo”) o un “grupo arilo que contiene heteroátomos” (denominado también un grupo “heteroarilo”) se refiere a una molécula, enlace o sustituyente en donde uno o más átomos de carbono están sustituidos por un átomo distinto al carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo y silicio, normalmente nitrógeno, oxígeno o azufre. Del mismo modo, el término “heteroalquilo” se refiere a un sustituyente alquilo que contiene heteroátomos, el término “heterocíclico” se refiere a un sustituyente cíclico que contiene heteroátomos, los términos “heteroarilo” y “heteroaromático” respectivamente se refieren a sustituyentes “arilo” y “aromáticos” que contienen heteroátomos, y similares. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen alcoxiarilo, alquilo sustituido con alquilsulfanilo, aminoalquilo N-alquilado, y similares. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, quinolinilo, indolilo, pirimidinilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, etc., y ejemplos de grupos alicíclicos que contienen heteroátomos son pirrolidino, morfolino, piperazino, piperidino, etc.

El término “hidrocarbilo” se refiere a radicales hidrocarbilo monovalentes que contienen 1 a aproximadamente 30 átomos de carbono, ó 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, ó 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono, o aproximadamente 1 a 12 átomos de carbono, que incluyen especies lineales, ramificadas, cíclicas, saturadas, e insaturadas, tales como grupos alquilo, grupos alqueno, grupos arilo, y similares. “Hidrocarbilo sustituido” se refiere a hidrocarbilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y la expresión “hidrocarbilo que contiene heteroátomos” se refiere a hidrocarbilo en el que al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo. A menos que se indique de otro modo, el término “hidrocarbilo” se ha de interpretar como que incluye restos hidrocarbilo sustituidos y/o que contienen heteroátomos.

Por “sustituido” como en “alquilo sustituido”, “arilo sustituido”, y similares, como se alude en algunas de las definiciones mencionadas anteriormente, se entiende que en el alquilo, arilo, u otro resto, al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono (u otro) está sustituido por un uno o más sustituyentes que no son hidrógeno.

Además, los grupos funcionales mencionados anteriormente pueden, si un grupo en particular lo permite, estar más sustituidos con uno o más grupos funcionales adicionales o con uno o más restos hidrocarbilo tales como los específicamente enumerados anteriormente. Análogamente, los restos hidrocarbilo mencionados anteriormente pueden estar más sustituidos con uno o más grupos funcionales o restos hidrocarbilo adicionales tales como los enumerados específicamente.

Cuando el término “sustituido” aparece antes de una lista de posibles grupos sustituidos, se pretende que el término se aplique a todos los miembros de ese grupo. Por ejemplo, la frase “alquilo sustituido, alqueno, y arilo” se ha de interpretar como “alquilo sustituido, alqueno sustituido, y arilo sustituido”. Análogamente, cuando la expresión “que contiene heteroátomos” aparece antes de una lista de posibles grupos que contienen heteroátomos, se pretende que el término se aplique a todos los miembros de ese grupo. Por ejemplo, la frase “alquilo que contiene heteroátomos, alqueno, y arilo” se ha de interpretar como “alquilo que contiene heteroátomos, alqueno que contiene heteroátomos, y arilo que contiene heteroátomos”.

Un experto en la técnica reconocerá que, para este y otros procedimientos y métodos descritos en esta memoria, las funciones realizadas en los procedimientos y métodos se pueden...

Cuando el término “sustituido” aparece de una lista de posibles grupos sustituidos, se pretende que el término se aplique a todos los miembros de ese grupo. Por ejemplo, la frase “alquilo sustituido, alqueno, y arilo” se ha de interpretar como “alquilo sustituido, alqueno sustituido, y arilo sustituido”. Análogamente, cuando la expresión “que contiene heteroátomos” aparece antes de una lista de posibles grupos que contienen heteroátomos, se pretende que el término se aplique a todos los miembros de ese grupo. Por ejemplo, la frase “alquilo que contiene heteroátomos, alqueno, y arilo” se ha de interpretar como “alquilo que contiene heteroátomos, alqueno que contiene heteroátomos, y arilo que contiene heteroátomos”.

Un experto en la técnica reconocerá que, para éste y otros procedimientos y métodos descritos en esta memoria, las funciones realizadas en los procedimientos y métodos se pueden implementar en orden diferente. Además, las etapas y operaciones resumidas se proporcionan solamente como ejemplos, y algunas de las etapas y operaciones

pueden ser opcionales, combinadas en menos etapas y operaciones, o ampliadas en adicionales etapas y operaciones sin apartarse de la esencia de las realizaciones descritas.

5 En lo que respecta al uso de sustancialmente términos cualesquiera plural y/o singular en esta memoria, los expertos en la técnica pueden pasar del plural al singular y/o del singular al plural si es apropiado al contexto y/o aplicación. Las diversas permutaciones singular/plural se pueden describir expresamente en esta memoria para mayor claridad.

10 Se entenderá por los introducidos en la técnica que, en general, los términos usados en esta memoria, y especialmente en las reivindicaciones adjuntas (por ejemplo, cuerpos de las reivindicaciones adjuntas) se consideran generalmente como términos “abiertos” (por ejemplo, la expresión “que incluye” debe ser interpretada como “que incluye...”

15 cuando la misma reivindicación incluye las frases introductorias “uno o más” o “al menos uno” y artículos indefinidos tales como “un” o “uno” (por ejemplo, “un” y/o “uno” se deben interpretar que significan “al menos uno” o “uno o más”); lo mismo es cierto para el uso de artículos definidos usados para introducir enumeraciones de reivindicaciones. Además, incluso si un número específico de una enumeración de reivindicación introducida se enumera explícitamente, los expertos en la técnica reconocerán que tal enumeración se debe interpretar que significa al menos el número enunciado (por ejemplo, la enumeración básica de “dos enumeraciones”, sin otros modificadores, significa al menos dos enumeraciones, o dos o más enumeraciones). Además, en aquellos casos en que se usa una convención análoga a “al menos uno de A, B, y C, etc.”, en general tal construcción se considera en el sentido de que un experto en la técnica entendería la convención (por ejemplo, “un sistema que tiene al menos uno de A, B, y C” incluiría, pero no estaría limitado a, sistemas que tienen A solamente, B solamente C solamente, A y B conjuntamente, A y C conjuntamente, B y C conjuntamente, y/o A, B, y C conjuntamente, etc.). En aquellos ejemplos en que se usa una convención análoga a “al menos uno de A, B, o C, etc.”, en general tal construcción se considera en el sentido de que un experto en la técnica entendería la convención (por ejemplo, “un sistema que tiene al menos uno de A, B, o C” incluiría, pero no estaría limitado a, sistemas que tienen A solamente, B solamente, C solamente, A y B conjuntamente, B y C conjuntamente, y/o A, B, y C conjuntamente, etc.). Se entenderá además por los introducidos en la técnica que virtualmente cualquier palabra y/o frase disyuntiva que presenta dos o más expresiones alternativas, ya sea en la descripción, reivindicaciones, o dibujos, se debe entender que contempla las posibilidades de incluir una de las expresiones, cualquiera de las expresiones, o ambas expresiones. Por ejemplo, la frase “A o B” se entenderá que incluye las posibilidades de “A o B” o “A y B”.

20 Además, cuando se describen características o aspectos de la descripción en términos de grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la descripción también se describe de este modo en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush.

35 Como se comprenderá por un experto en la técnica, para cualquier y todos los fines, tales como en términos de proporcionar una descripción escrita, todos los intervalos descritos en esta memoria abarcan también cualquier y todos los posibles sub-intervalos y combinaciones de sus sub-intervalos. Cualquier intervalo enumerado se puede reconocer fácilmente porque describe suficientemente y permite que el mismo intervalo sea descompuesto en al menos iguales medios, tercios, cuartos, quintos, décimos, etc. Como ejemplo no limitante, cada intervalo discutido en esta memoria se puede descomponer fácilmente en un tercio inferior, tercio medio y tercio superior, etc. Como también se comprenderá por un experto en la técnica, todo lenguaje tal como “hasta”, “al menos”, y similares incluyen el número enumerado y se refieren a...

40 se describe de este modo en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush.

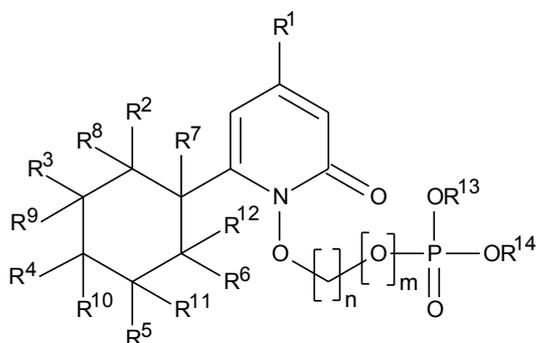
45 Como se comprenderá por un experto en la técnica, para cualquier y todos los fines, tales como en términos de proporcionar una descripción escrita, todos los intervalos descritos en esta memoria abarcan también cualquier y todos los posibles sub-intervalos y combinaciones de sus sub-intervalos. Cualquier intervalo enumerado se puede reconocer fácilmente porque se describe suficientemente y permite que el mismo intervalo sea descompuesto en al menos iguales medios, tercios, cuartos, quintos, décimos, etc. Como ejemplo no limitante, cada intervalo discutido en esta memoria se puede descomponer fácilmente en un tercio inferior, tercio medio y tercio superior, etc. Como también se comprenderá por un experto en la técnica, todo lenguaje tal como “hasta”, “al menos”, y similares incluyen el número enumerado y se refieren a intervalos que se pueden descomponer posteriormente en sub-intervalos como se ha discutido anteriormente. Finalmente, como se comprenderá por un experto en la técnica, un intervalo incluye cada miembro individual. Así, por ejemplo, un grupo que tiene 1-3 células se refiere a grupos que tienen 1, 2 ó 3 células. Del mismo modo, un grupo que tiene 1-5 células se refiere a grupos que tienen 1, 2, 3, 4, ó 5 células, y así sucesivamente.

55

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula o su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable:



Fórmula 1

5

en donde:

R<sup>1</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>2</sup>-R<sup>12</sup> son cada uno hidrógeno;

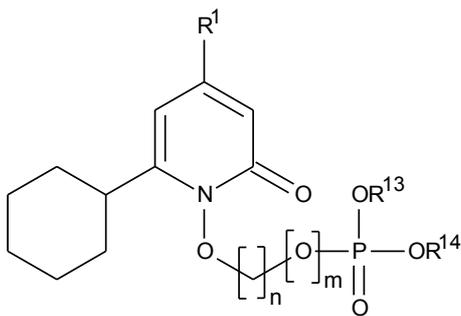
10 R<sup>13</sup>-R<sup>14</sup> se selecciona cada uno independientemente de un ión positivo, ión sodio, hidrógeno o grupo protector seleccionado de *tert*-butilo o bencilo;

n es 1-10; y

m es 1.

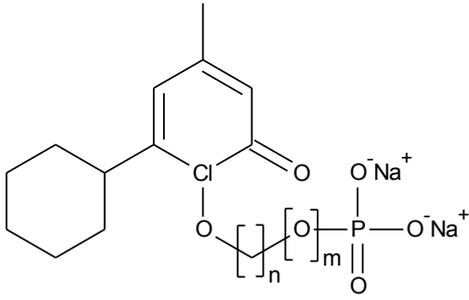
2. Una composición según la reivindicación 1, en donde n es 1-4.

15 3. La composición de la reivindicación 1, comprendiendo el compuesto una estructura de la Fórmula 2 o su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable.



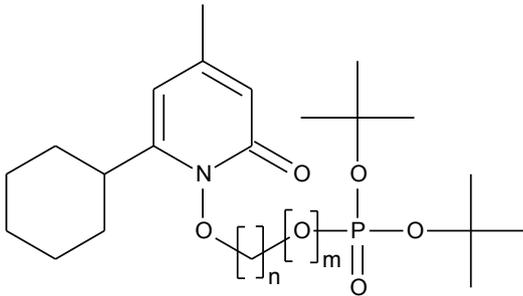
Fórmula 2

4. La composición de la reivindicación 1, comprendiendo el compuesto una estructura de la Fórmula 3 o su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable.



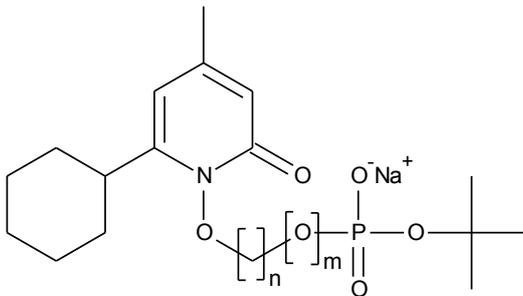
Fórmula 3

5. La composición de la reivindicación 1, comprendiendo el compuesto una estructura de la Fórmula 4 o su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable.



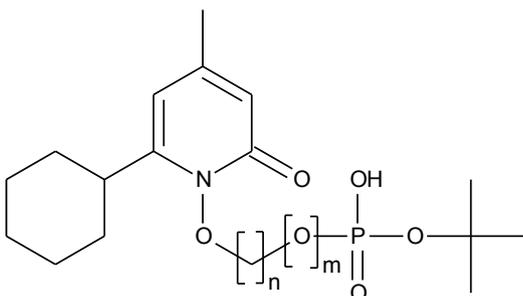
Fórmula 4

5 6. La composición de la reivindicación 1, comprendiendo el compuesto una estructura de la Fórmula 5 o su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable.



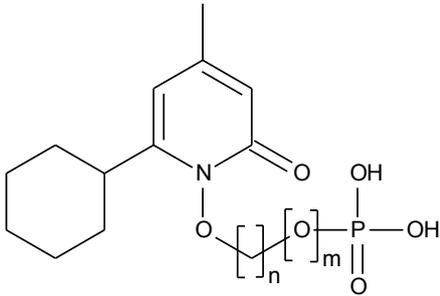
Fórmula 5

7. La composición de la reivindicación 1, comprendiendo el compuesto una estructura de la Fórmula 6 o su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable.



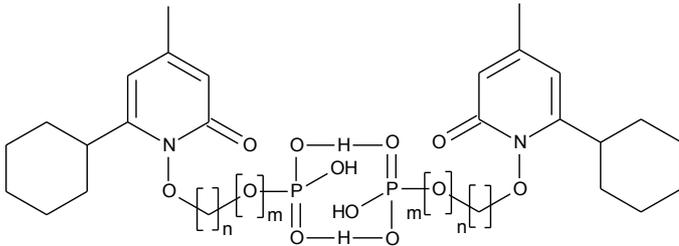
Fórmula 6

8. La composición de la reivindicación 1, comprendiendo el compuesto una estructura de la Fórmula 7 o su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable.



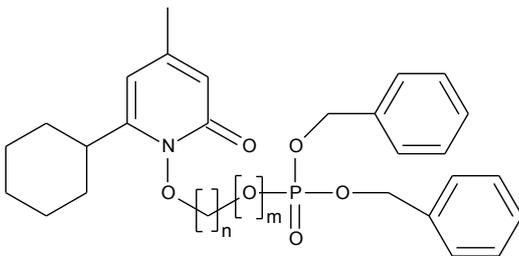
Fórmula 7

5 9. Una composición que comprende el compuesto que tiene una estructura de la Fórmula 8 o su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde n y m son como se han descrito en la reivindicación 1.



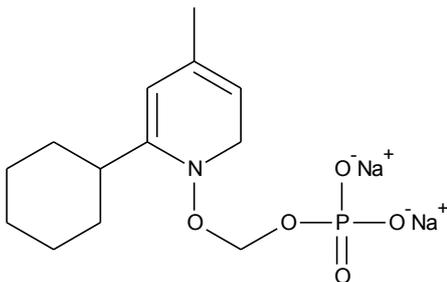
Fórmula 8

10 10. La composición de la reivindicación 1, comprendiendo el compuesto una estructura de la Fórmula 9 o su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable.



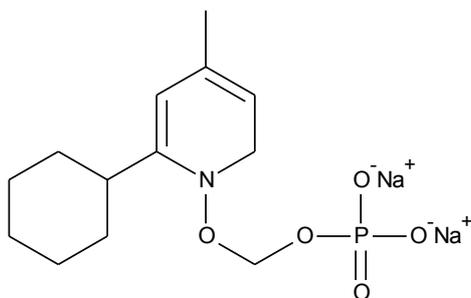
Fórmula 9

11. La composición de la reivindicación 1, comprendiendo el compuesto una estructura de la Fórmula 10 o su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable.



Fórmula 10

12. Una composición farmacéutica que comprende:  
 el compuesto que tiene la estructura de la Fórmula 1 de la reivindicación 1; y  
 un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde el compuesto está presente en una cantidad eficaz para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metilpiridin-2(1H)-ona.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente:  
 para usar en el tratamiento de un hongo;  
 para usar en el tratamiento del cáncer;  
 para usar en el tratamiento de la dermatitis;
- 10 para usar en la interrupción de la reparación de DNA, división celular, o transporte intranuclear en una célula;  
 para usar en el tratamiento de micosis superficiales;  
 para usar como un anti-inflamatorio;
- 15 para usar en el tratamiento de una o más de la tinea pedis, tinea cruris, y tinea corporis, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, y *Microsporum canis*, candidiasis (moniliasis), *Candida albicans*, tinea (pitiriasis) vesicolor, o *Malassezia furfur*;  
 para usar en el tratamiento de leucemia mieloide aguda o leucemia linfoide aguda;  
 para usar en el tratamiento de leucemia mielógena crónica, linfoma o mieloma múltiple.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para usar en el tratamiento del cáncer.
- 20 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde el compuesto tiene una estructura de la Fórmula 10 o su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable.



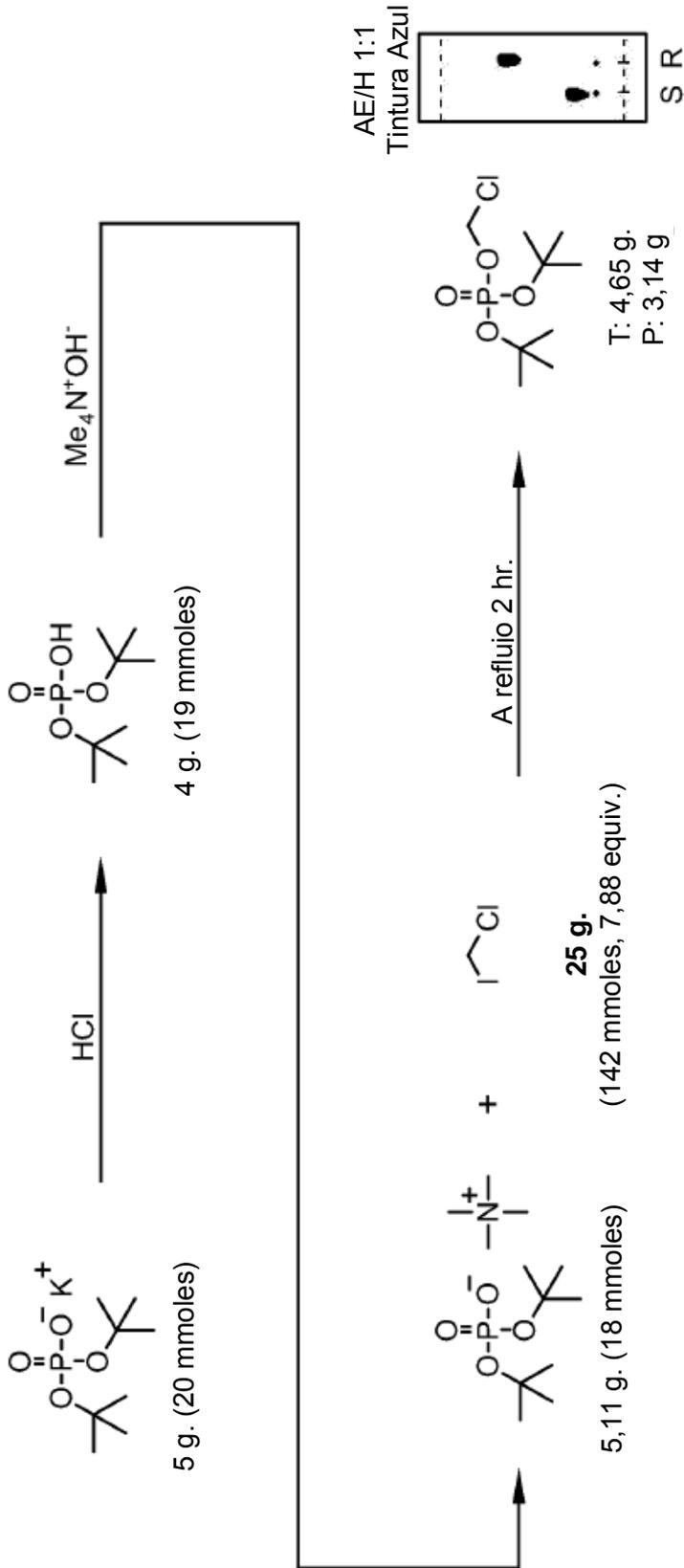
Fórmula 10

17. Un método para sintetizar un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, comprendiendo el método:
- 25 proporcionar 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metilpiridin-2(1H)-ona;  
 proporcionar un reactivo de fosforiloximetilo (POM); y  
 hacer reaccionar la 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metilpiridin-2(1H)-ona con el reactivo de fosforiloximetilo (POM) con el fin de proporcionar el compuesto que tiene la Fórmula 1.
- 30 18. Uso de un compuesto de la fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de una composición farmacéutica según la reivindicación 13 para usar en el tratamiento del cáncer.



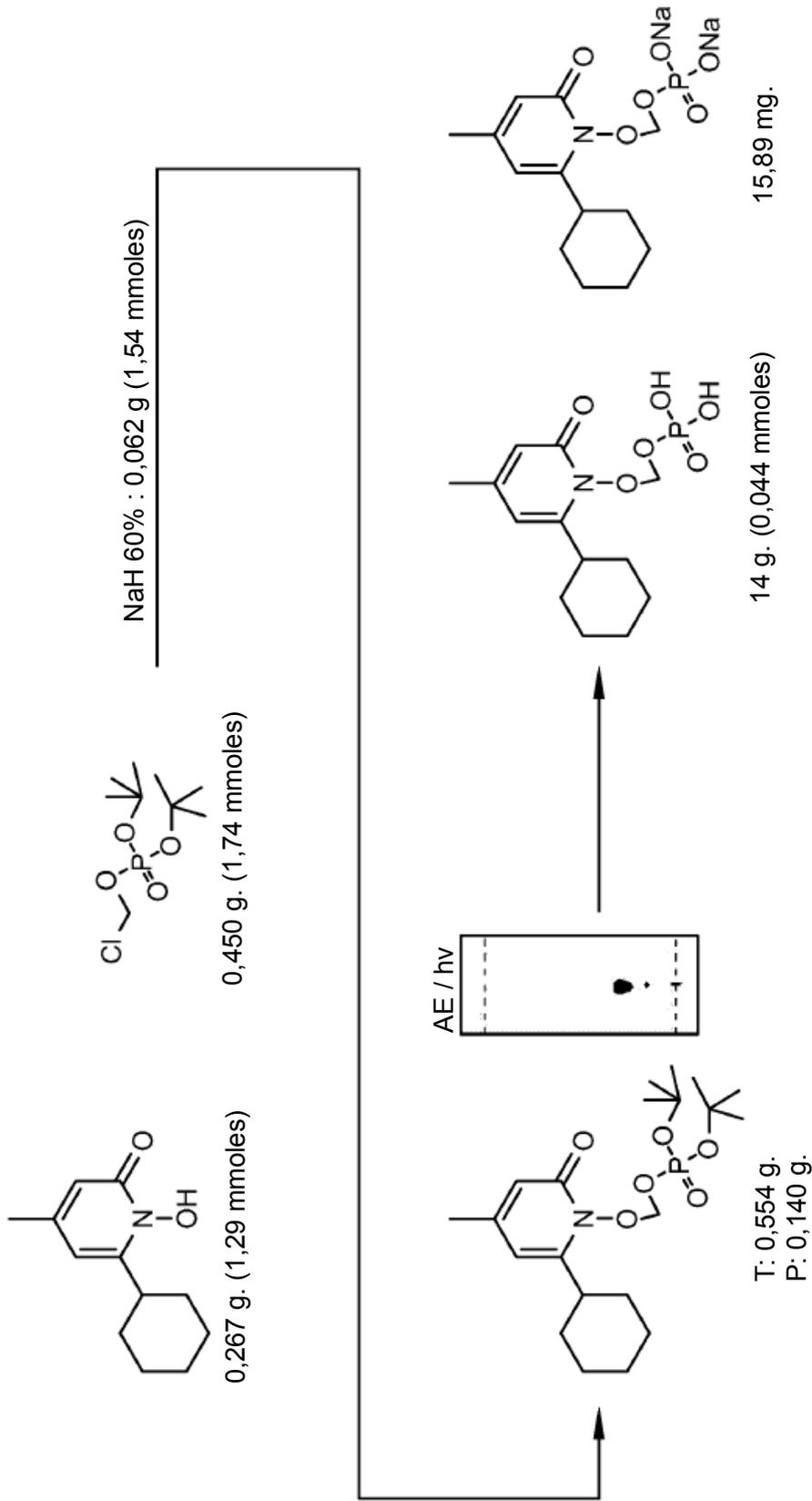
Esquema 1

**Fig. 1**



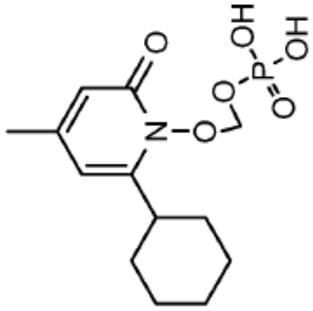
Esquema 2

**Fig. 2**

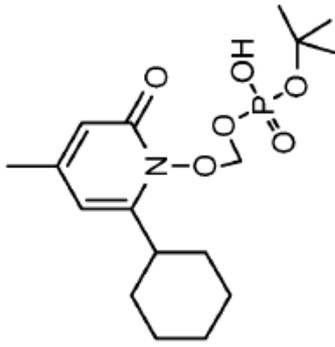


Esquema 3

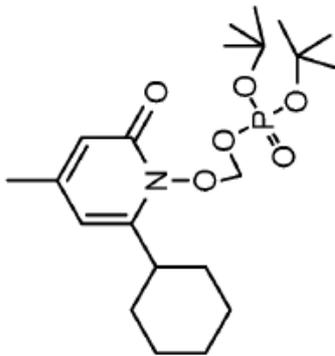
**Fig. 3**



Peso Molecular: 317,27



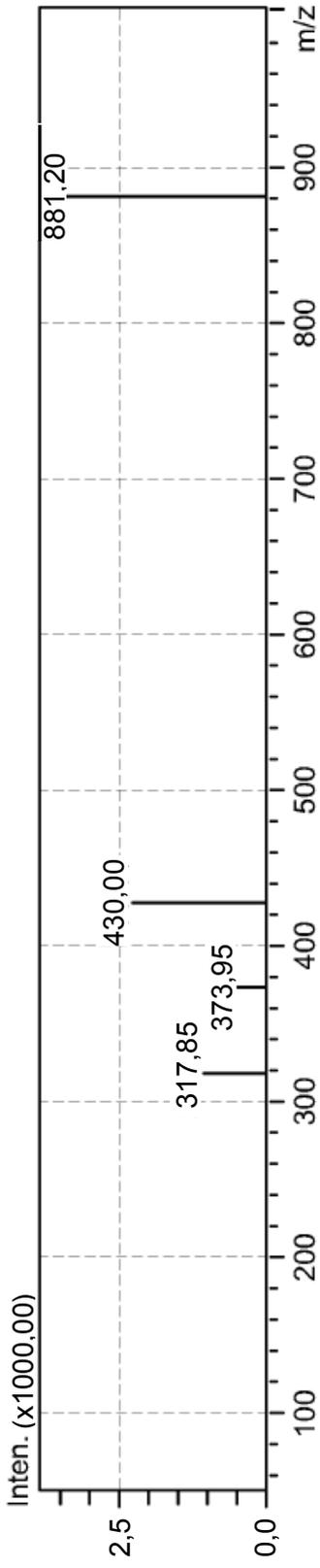
Peso Molecular: 373,38



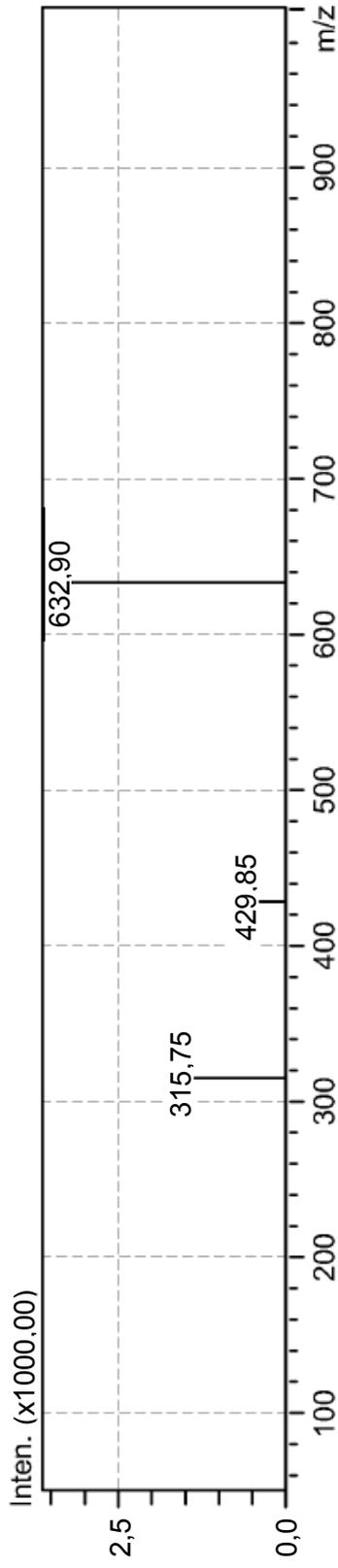
Peso Molecular: 429,49

Esquema 3A

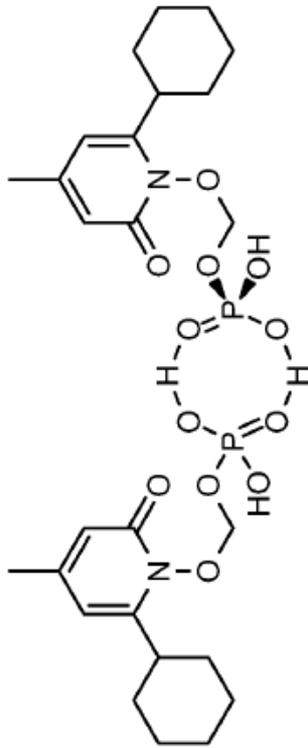
**Fig. 3A**



**Fig. 3B**

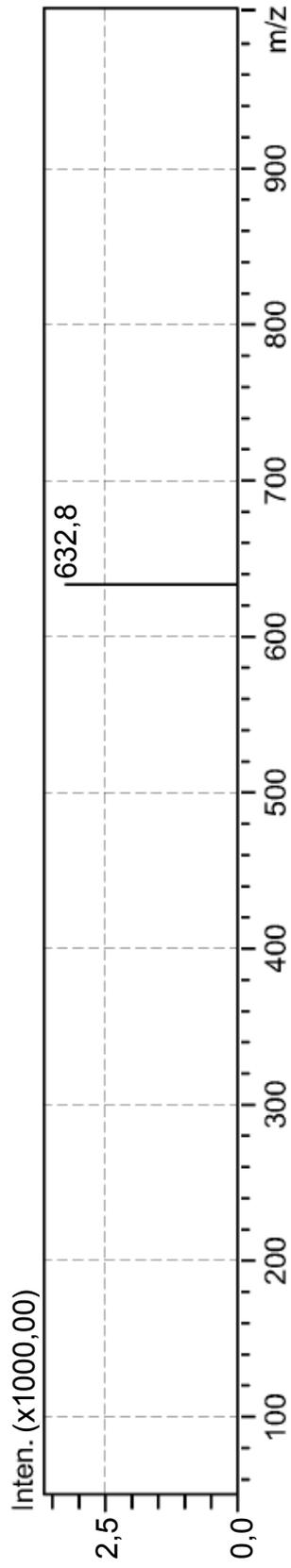


**Fig. 3C**

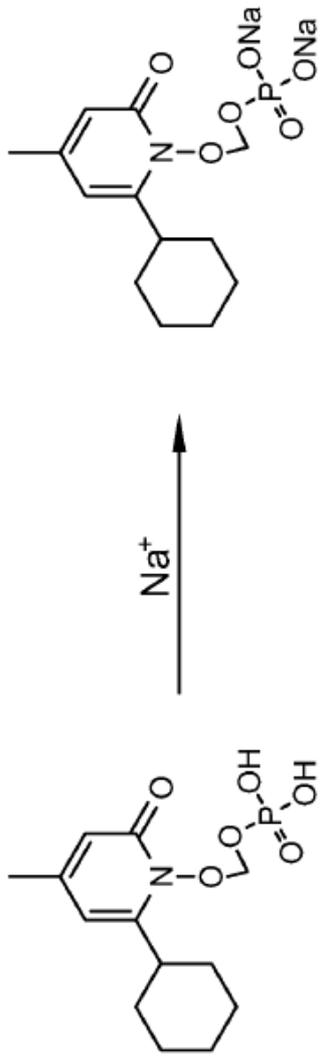


Peso Molecular: 634,55

**Fig. 3D**



**Fig. 3E**

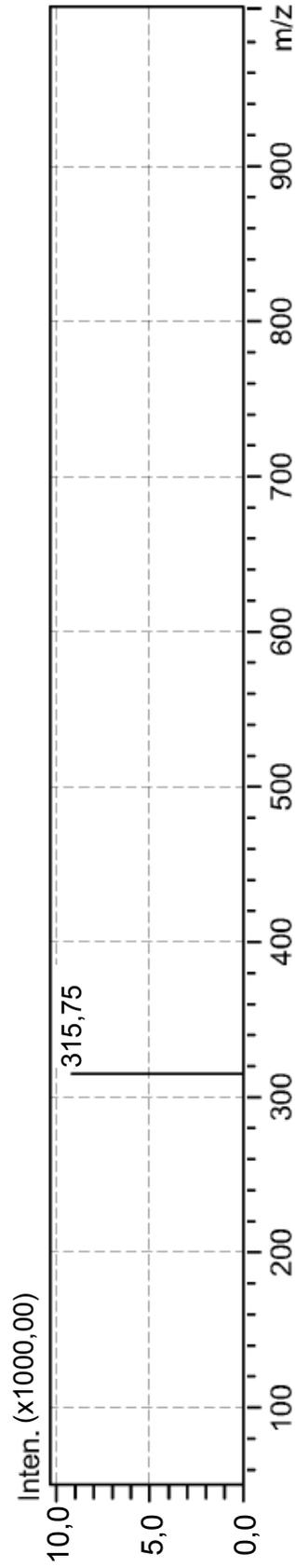


Peso Molecular: 361,24

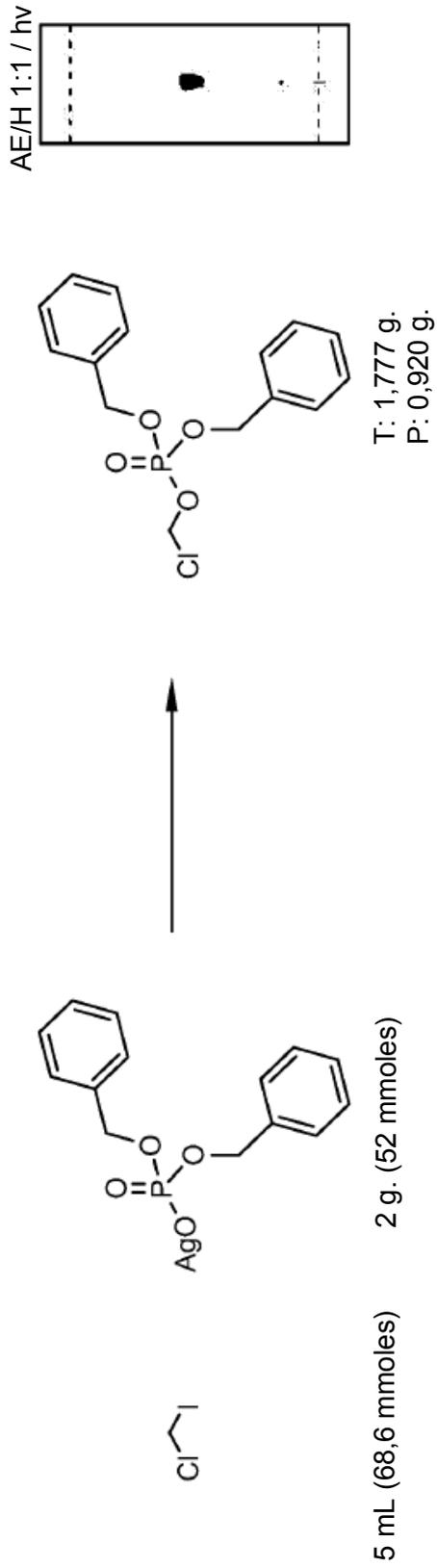
Peso Molecular: 317,27

Esquema 4

**Fig. 4**

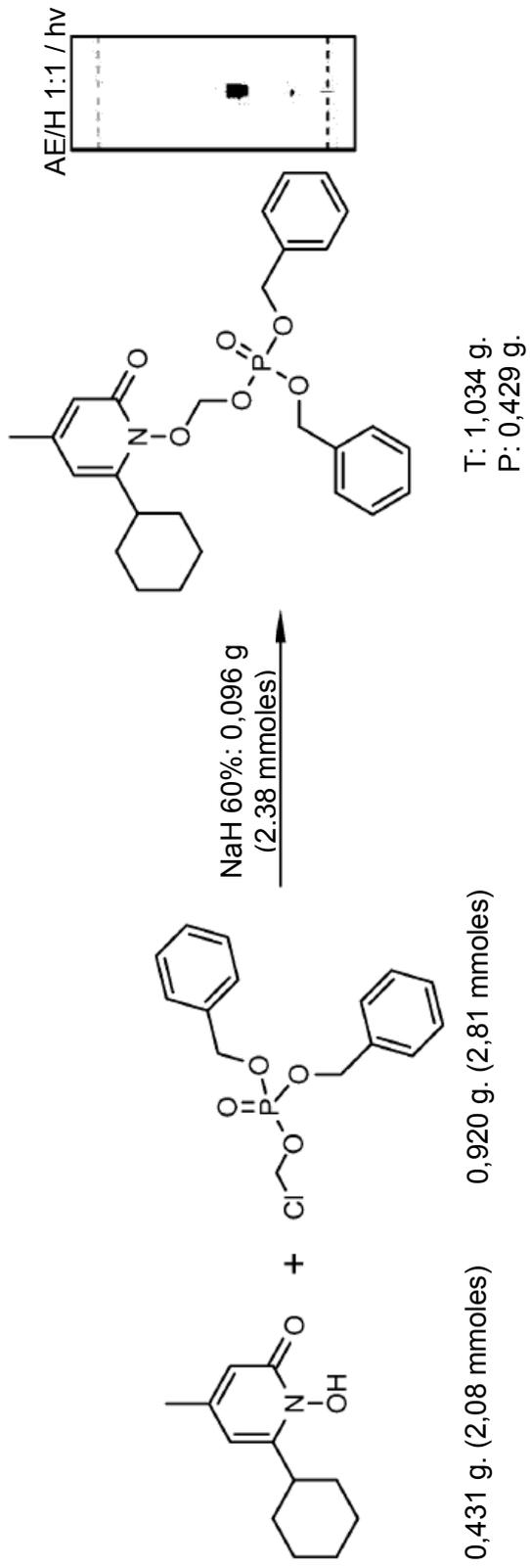


**Fig. 4A**



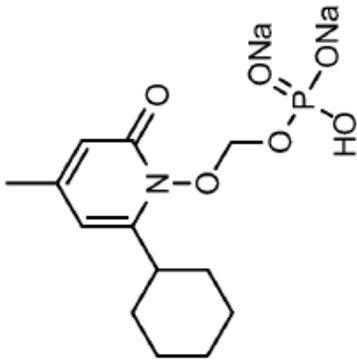
Esquema 5

**Fig. 5**

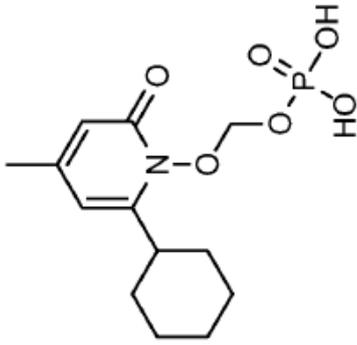


Esquema 6

**Fig. 6**



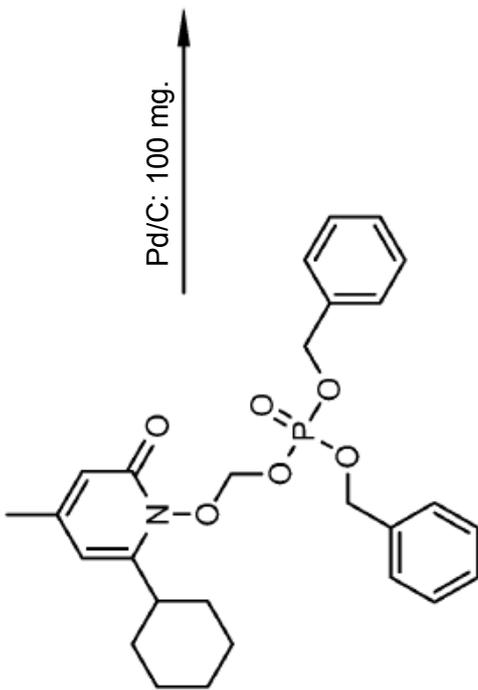
0,310 g.



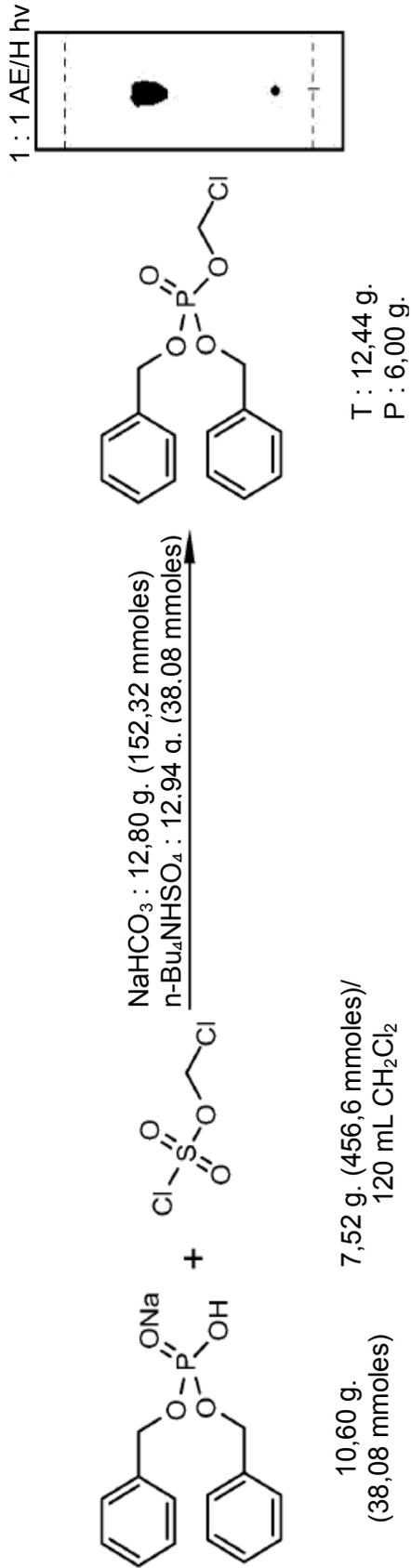
T: 0,273 g. (0,86 mmoles)  
P: 0,273 g.

Esquema 7

**Fig. 7**



0,429 g. (0,86 mmoles)



Esquema 8

**Fig. 8**