

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 749**

51 Int. Cl.:

C07F 9/12 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2016 PCT/US2016/033099**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2016 WO16187316**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2016 E 16725997 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 3298021**

54 Título: **Profármacos de alcovidib que tienen biodisponibilidad aumentada**

30 Prioridad:

18.05.2015 US 201562163188 P

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

03.02.2020

73 Titular/es:

**TOLERO PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
3900 N Traverse Mountain Blvd., Suite 100
Lehi, UT 84043, US**

72 Inventor/es:

**SIDDIQUI-JAIN, ADAM y
BEARSS, DAVID, J.**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 739 749 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 alvocidib que tienen biodisponibilidad aumentada

5 **Antecedentes**Campo técnico

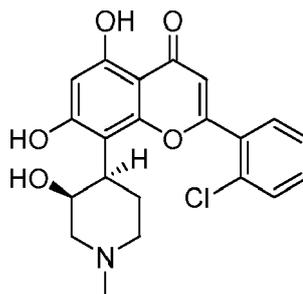
10 La presente invención se refiere generalmente a profármacos de fosfato de alvocidib y a dichos profármacos de fosfato para su uso en el tratamiento de cáncer.

Descripción de la técnica relacionada

15 Las cinasas dependientes de ciclina (CDK) son importantes reguladores que controlan la cronología y coordinación del ciclo celular. Las CDK forman complejos reversibles con sus compañeros ciclina obligados para controlar la transición a través de uniones claves en el ciclo celular. Por ejemplo, el complejo CDK4-ciclina D1 activado controla la progresión a través de la fase G1 del ciclo celular, mientras que el complejo CDK1-ciclina B1 controla la entrada en la fase mitótica del ciclo celular. Las proteínas inhibidoras de cinasa dependientes de ciclina endógenas (CKI) se conocen por unirse o bien al componente de CDK o bien al de ciclina e inhibir la actividad de cinasa del complejo.

20 En muchos tumores tales como melanomas, cánceres pancreáticos y esofágicos, estas CKI naturales o bien están ausentes o bien mutadas. Por tanto, puede probarse que los inhibidores de CDK selectivos son eficaces como agentes quimioterápicos.

25 Alvocidib (también conocido como flavopiridol) es una flavona sintética que tiene la siguiente estructura:



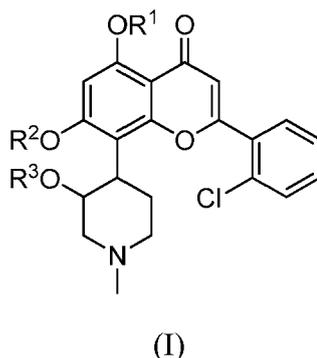
30 Alvocidib es un inhibidor potente y selectivo de las CDK y tiene actividad antitumoral contra diversas líneas celulares tumorales, tales como carcinoma de pulmón y carcinoma de mama humano, y también inhibe el crecimiento del tumor en modelos de xenoinjerto. El alvocidib ha demostrado que induce la detención tanto en las fases G1 como G2 del ciclo celular y también inhibe la transcripción dirigida por polimerasa II inhibiendo CDK9. Inhibiendo CDK9, que forma parte del complejo conocido como el factor de elongación de la transcripción positivo o P-TEFb, el tratamiento con alvocidib reduce la expresión de oncogenes claves tales como MYC y proteínas antiapoptóticas clave tales como MCL1. Por consiguiente, alvocidib es un agente terapéutico atractivo para el cáncer y actualmente se encuentra en ensayos clínicos en pacientes con LMA con recidiva/refractaria.

40 La administración oral de alvocidib se ha limitado debido a la toxicidad gastrointestinal y la biodisponibilidad oral limitada. Además, los estudios preclínicos sugieren que la exposición prolongada puede ser importante para maximizar la actividad de alvocidib. Por consiguiente, se han explorado de manera extensiva esquemas de infusión intravenosa continuos en ensayos en humanos. Además se ha explorado la administración híbrida alternativa, incluyendo una dosis en bolo intravenosa seguida por una infusión lenta, pero hasta ahora no ha habido informes de administración por vía oral de una cantidad terapéuticamente eficaz de alvocidib.

45 Si bien se han realizado progresos, sigue existiendo la necesidad en la técnica del aumento de la biodisponibilidad oral de alvocidib. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona ventajas relacionadas.

Breve resumen

50 En resumen, las realizaciones de la presente invención proporcionan profármacos de fosfato de alvocidib que tienen biodisponibilidad aumentada en relación con el compuesto original de alvocidib. Por consiguiente, en una realización se proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 5 uno de R^1 , R^2 o R^3 es $-P(=O)(OH)_2$, y los otros dos de R^1 , R^2 y R^3 son cada uno H.

Otras realizaciones se refieren a una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de estructura (I). Además se divulgan los métodos para el uso del compuesto de estructura (I), y las composiciones farmacéuticas que comprenden el mismo, para el tratamiento de una enfermedad asociada con la sobreexpresión de una cinasa dependiente de ciclina (CDK) en un mamífero que lo necesita.

Estos y otros aspectos de la invención resultarán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada. Para este fin, se exponen diversas referencias en el presente documento que describen en más detalle determinada información, procedimientos, compuestos y/o composiciones previos.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra el perfil farmacocinético de alvocidib y del compuesto IB tras la administración de compuesto IB a ratas Sprague Dawley.

Las figuras 2A-D representan los pesos corporales de ratones tratados con una única dosis (las figuras 2A-B por vía oral, las figuras 2C-D por vía intravenosa) de alvocidib o de compuesto IB.

Las figuras 3A-D muestran los pesos corporales de ratones tratados con dosis diarias (las figuras 3A-B por vía oral, las figuras 3C-D por vía intravenosa) de alvocidib o de compuesto IB.

Las figuras 4A-B muestran los pesos corporales y el consumo de alimentos de ratas tratadas con una única dosis (por vía oral) de alvocidib o de compuesto IB.

Las figuras 5A-B muestran el volumen del tumor y el peso corporal *in vivo* tras la administración de compuesto IB durante un estudio de eficacia de xenoinjerto.

Las figuras 6A-B representan la reducción de la expresión de la proteína MCL-1 tras el tratamiento con compuesto IB durante un estudio farmacodinámico de xenoinjerto.

Descripción detallada

En la siguiente memoria descriptiva, se exponen determinados detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de diversas realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que la invención puede ponerse en práctica sin estos detalles.

A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones, la palabra “comprenden” y variaciones de la misma, tales como, “comprende” y “que comprende” deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como “incluyendo, pero sin limitarse a”.

La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a “una realización” significa que un rasgo característico, estructura o característica particular descritos en relación con la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. Por tanto, la aparición de la expresión “en una realización” en diversos lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refiere necesariamente todos a la misma realización. Además, los rasgos característicos o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

Las realizaciones de la presente invención incluyen profármacos de fosfato de alvocidib. “Fosfato” se refiere al resto

-OP(=O)(OH)₂. Para facilitar la ilustración los restos de fosfato en el presente documento se representan a menudo en la forma diprotonada, pero también existen en las formas monoprotónada (-OP(=O)(OH)(O⁻)) y no protonada (-OP(=O)(O⁻)₂), dependiendo del pH. Las formas mono y no protonadas se asociarán normalmente con un contraión, de modo que los compuestos están en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Tales formas mono- y no protonadas, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se engloban dentro del alcance de las invenciones, incluso si no se ilustran específicamente en las estructuras químicas.

“Profármaco” pretende indicar un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento (por ejemplo, el compuesto de estructura (I)). Por tanto, el término “profármaco” se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, un profármaco es inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto de profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Un análisis de profármacos se proporciona en Higuchi, T., *et al.*, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S. Symposium Series, vol. 14, y en *Bioreversible Carriers Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan en su totalidad como referencia en el presente documento.

Un “compuesto de la invención” se refiere a un compuesto de estructura (I), y sus subestructuras, tal como se define en el presente documento.

Además se divulgan compuestos farmacéuticamente aceptables de estructura (I) que están marcados isotópicamente teniendo uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I y ¹²⁵I, respectivamente. Estos compuestos radiomarcados pueden ser útiles para ayudar a determinar o medir la efectividad de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión al sitio farmacológicamente importante de acción. Determinados compuestos marcados isotópicamente de estructura (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir ³H, y carbono 14, es decir ¹⁴C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección listos.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ²H, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducida, y por tanto puede preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de estructura (I) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en las preparaciones y ejemplos tal como se exponen a continuación usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además se divulgan los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos divulgados. Tales productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación, y similares del compuesto administrado, debido principalmente a procesos enzimáticos. Por consiguiente, las realizaciones de la divulgación incluyen compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende administrar un compuesto de esta invención a un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos se identifican normalmente administrando un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un animal, tal como rata, ratón, cobaya, mono o a un humano, dejando suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo, y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

“Portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye sin limitación cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, saborizante, tensioactivo, agente humectante, agente de dispersión, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que se ha aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos como que es aceptable para el uso en humanos o en animales domésticos.

“Sal farmacéuticamente aceptable” incluye tanto sales de adición de ácido como de base.

“Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero sin limitarse a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitarse a, ácido acético, ácido 2,2-

dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.

“Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de forma natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Tal como se usa en el presente documento, el término “solvato” se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por tanto, las realizaciones de los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las correspondientes formas solvatadas. Las realizaciones del compuesto de la invención pueden ser verdaderos solvatos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención el compuesto de la invención puede simplemente retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún disolvente adventicio.

Una “composición farmacéutica” se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, a humanos. Un medio de este tipo incluye todos los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables del mismo.

“Mamífero” incluye humanos y tanto animales domésticos como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos como fauna silvestre y similares.

“Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a esa cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente a un humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, tal como se define a continuación, de una enfermedad asociada con la sobreexpresión de una cinasa dependiente de ciclina (CDK) en el mamífero, preferiblemente un humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, el estado y su gravedad, el modo de administración, y la edad del mamífero que va a tratarse, pero puede determinarse de manera rutinaria por un experto habitual en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta divulgación.

“Tratar” o “tratamiento” tal como se usan en el presente documento cubren el tratamiento de la enfermedad o el estado de interés en un mamífero, preferiblemente un humano, que tiene la enfermedad o el estado de interés, e incluye:

(i) prevenir la enfermedad o el estado de producirse en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado pero aún no se ha diagnosticado como que lo tiene;

(ii) inhibir la enfermedad o el estado, es decir, parar su desarrollo;

(iii) aliviar la enfermedad o el estado, es decir, producir la regresión de la enfermedad o el estado; o

(iv) aliviar los síntomas que resultan de la enfermedad o el estado, es decir, aliviar el dolor sin abordar la enfermedad

o el estado subyacente. Tal como se usa en el presente documento, los términos “enfermedad” y “estado” pueden usarse de manera intercambiable o pueden ser diferentes en que la dolencia o el estado particular puede no tener un agente causal conocido (por lo que la etiología aún no se ha resuelto) y, por tanto, aún no se ha reconocido como una enfermedad, sino solo como un estado o síndrome indeseable, en la que los médicos han identificado un conjunto más o menos específico de síntomas.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden por tanto dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- o, como (*D*)- o (*L*)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (*D*)- y (*L*)- ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida a alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos *E* y *Z*. Asimismo, se pretende que se incluyan todas las formas tautoméricas.

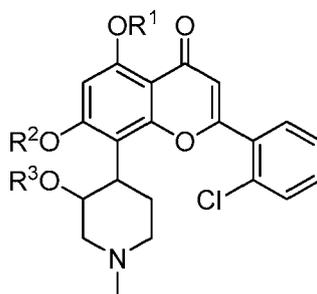
Un “estereoisómero” se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, las cuales no son intercambiables. Las realizaciones de la presente invención contemplan diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluyen “enantiómeros”, que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles la una de la otra.

Un “tautómero” se refiere a un desplazamiento de protón desde un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Las realizaciones de la presente invención incluyen tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

I. Compuestos

Tal como se señaló anteriormente, las realizaciones de la presente divulgación se refieren a profármacos de alvocidib que tienen biodisponibilidad aumentada en relación con el compuesto original. Sorprendentemente, los experimentos realizados en apoyo de la presente invención demuestran que un análogo de monofosfato de alvocidib tiene una biodisponibilidad de aproximadamente 1,3 veces el compuesto de alvocidib original cuando se administró por vía oral a ratones CD-1 y más de 8 veces la de los profármacos de difosfato relacionados. Los compuestos de monofosfato actualmente divulgados se metabolizan a alvocidib *in vivo* y, aunque no desean limitarse a ninguna teoría, se cree que el aumento en la biodisponibilidad de alvocidib liberado a partir del profármaco de monofosfato en comparación con el compuesto original de alvocidib se refiere a una velocidad más lenta de metabolismo del profármaco en comparación con alvocidib. Otras ventajas esperadas de los presentes compuestos incluyen solubilidad aumentada en formulaciones farmacéuticas típicas, en agua y en líquidos corporales, y toxicidad disminuida en relación con el compuesto original de alvocidib cuando se administra por vía oral.

Por consiguiente, en una realización se proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura (I):

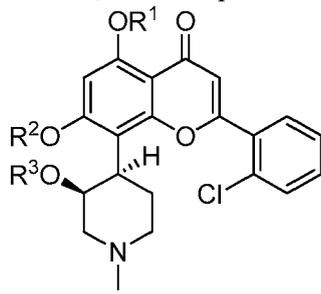


(I)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

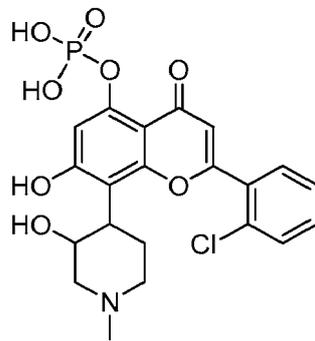
uno de R¹, R² o R³ es -P(=O)(OH)₂, y los otros dos de R¹, R² y R³ son cada uno H.

En determinadas realizaciones el compuesto tiene la siguiente estructura (I'):



(I)

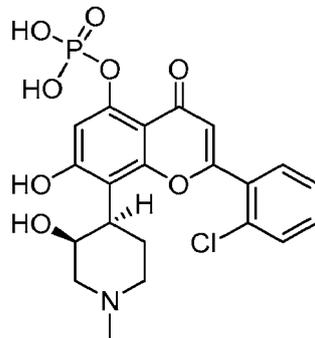
En algunas otras realizaciones, el compuesto tiene la siguiente estructura (IA):



(IA)

5

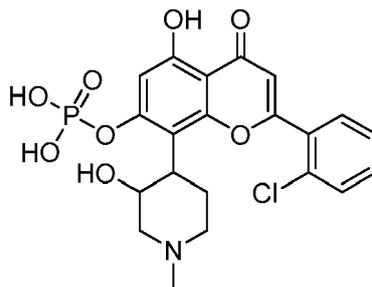
En algunas más realizaciones, el compuesto tiene la siguiente estructura (IA'):



(IA')

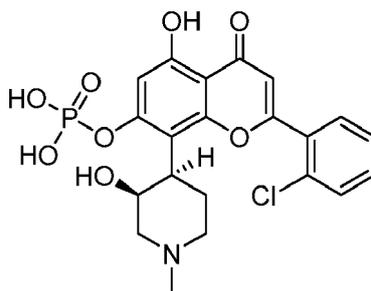
10

En aún otras realizaciones, el compuesto tiene la siguiente estructura (IB):



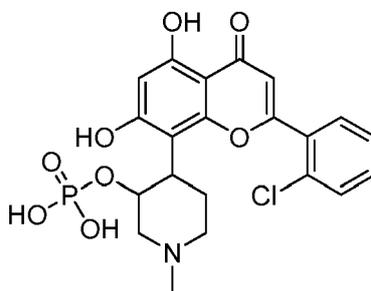
(IB)

En otras realizaciones diferentes, el compuesto tiene la siguiente estructura (IB'):



(IB')

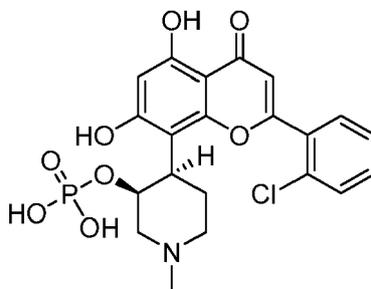
5 En todavía más realizaciones, el compuesto tiene la siguiente estructura (IC):



(IC)

En algunas otras realizaciones diferentes, el compuesto tiene la siguiente estructura (IC'):

10



(IC')

15 En algunas realizaciones, cualquiera de los compuestos anteriores está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La sal puede ser una sal de adición de ácido o una sal de adición de base. Por ejemplo, la sal puede ser una sal de amina formada por la protonación del resto de N-metilpiperazina (por ejemplo, sal de clorhidrato y similares). En otras realizaciones, la sal se forma en el fosfato, y los compuestos están en forma de mono o disales del grupo fosfato (por ejemplo, sal de fosfato de mono o disodio y similares). Todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores se incluyen en el alcance de la invención.

20 Además se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos anteriores (es decir, un compuesto de estructura (I), (I'), (IA), (IA'), (IB), (IB'), (IC) o (IC')). De manera ventajosa, los compuestos divulgados actualmente tienen biodisponibilidad aumentada en relación con el compuesto original de alvocidib, y por tanto determinadas realizaciones se refieren a las composiciones farmacéuticas anteriores formuladas para administración oral.

25 Cualquiera de los portadores y/o excipientes conocidos en la técnica para formulación oral pueden usarse en estas realizaciones, además de otros portadores y/o excipientes derivables por un experto habitual en la técnica.

30 Para los propósitos de administración, los compuestos de la presente invención pueden administrarse como un producto químico sin procesar o pueden formularse como composiciones farmacéuticas. Las realizaciones de las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de estructura (I) y un portador,

diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de estructura (I) está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad o un estado particular de interés; es decir, normalmente en una cantidad suficiente para tratar una enfermedad asociada con la sobreexpresión de una cinasa dependiente de ciclina (CDK), y preferiblemente con toxicidad aceptable por el paciente. La biodisponibilidad de compuestos de estructura (I) puede determinarse por un experto en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en los ejemplos a continuación. Las concentraciones y dosificaciones adecuadas pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica.

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para servir a utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de realizaciones de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, disoluciones, supositorios, inyecciones, inhalatorios, geles, microesferas y aerosoles. Las vías típicas de administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los principios activos contenidos en ellas estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde por ejemplo, un comprimido puede ser una única unidad de dosificación, y un envase de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales de preparación de tales formas de dosificación se conocen, o resultarán evidentes, para aquellos expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición que va administrarse contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o un estado de interés según las enseñanzas de esta invención.

Una composición farmacéutica de algunas realizaciones de la invención puede estar en forma de un sólido o un líquido. En un aspecto, el/los portador(es) es/son particulado(s), de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de comprimido o polvo. El/los portador(es) puede(n) ser líquido(s), siendo las composiciones, por ejemplo, un aerosol, un líquido inyectable o un jarabe oral, que es útil en, por ejemplo, administración por inhalación.

Cuando se destina a administración oral, la composición farmacéutica está preferiblemente en forma o bien sólida o bien líquida, donde se incluyen formas semisólidas, semilíquidas, de suspensión y de gel dentro de las formas consideradas en el presente documento como o bien sólidas o bien líquidas.

Como una composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en un polvo, gránulo, comprimido fabricado por compresión, píldora, cápsula, chicle, oblea, o forma similar. Una composición sólida de este tipo contendrá normalmente uno o más diluyentes inertes o portadores comestibles. Además, uno o más de los siguientes pueden estar presentes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente aromatizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o aromatizante de naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, un jarabe, una disolución, una emulsión o una suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para administración mediante inyección, como dos ejemplos. Cuando se destina a administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y saborizante. En una composición que se pretende que se administre por inyección, pueden incluirse uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente de dispersión, agente de suspensión, tampón, estabilizador y agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de algunas realizaciones de la invención, ya sean disoluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, disolución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el

ajuste de tonicidad tal como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

5 Una composición farmacéutica líquida de determinadas realizaciones de la invención destinada a administración o bien parenteral o bien oral debe contener una cantidad de un compuesto de la invención de modo que se obtendrá una dosificación adecuada.

10 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención puede destinarse a administración tópica, en cuyo caso el portador puede comprender de manera adecuada una base de disolución, emulsión, pomada o gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si se destina a administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis.

15 La composición farmacéutica de diversas realizaciones de la invención puede destinarse a la administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleosa como un excipiente no irritante adecuado. Tales bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

20 Las realizaciones de la composición farmacéutica de la invención pueden incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una cubierta de recubrimiento alrededor de los principios activos. Los materiales que forman la cubierta de recubrimiento son típicamente inertes, y pueden seleccionarse de, por ejemplo, azúcar, goma laca y otros agentes de recubrimiento entérico. Alternativamente, los principios activos pueden estar encerrados en una cápsula de gelatina.

25 La composición farmacéutica de algunas realizaciones de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y, por lo tanto, ayuda en la administración del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

30 La composición farmacéutica de otras realizaciones de la invención puede consistir en unidades de dosificación que pueden administrarse como un aerosol. El término aerosol se utiliza para denotar una variedad de sistemas que oscilan desde los de naturaleza coloidal hasta los sistemas que consisten en recipientes presurizados. La administración puede ser por medio de un gas licuado o comprimido o por un sistema de bombeo adecuado que dispense los principios activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención pueden administrarse en sistemas únicos, bifásicos o trifásicos para administrar el/los principio(s) activo(s). La administración del aerosol incluye el envase necesario, los activadores, las válvulas, los subenvases y similares, que juntos pueden formar un kit. Un experto en la técnica, sin excesiva experimentación, puede determinar los aerosoles preferidos.

35 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica que se pretende administrar por inyección puede prepararse combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una disolución. Puede añadirse un tensioactivo para facilitar la formación de una disolución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interaccionan de manera no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de administración acuoso.

40 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y momento de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos, la gravedad del trastorno o estado particular; y el sujeto sometido a terapia.

45 Los compuestos de la invención, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse simultáneamente con, antes o después de la administración, uno o más de otros agentes terapéuticos. Dicha terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la invención y el otro agente activo pueden administrarse al paciente juntos en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente administrado en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo, es decir, simultáneamente, o en tiempos escalonados por separado, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

- 5 En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de estructura (I) proporcionado en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es menos del 100%, del 90%, del 80%, del 70%, del 60%, del 50%, del 40%, del 30%, del 20%, del 19%, del 18%, del 17%, del 16%, del 15%, del 14%, del 13%, del 12%, del 11%, del 10%, del 9%, del 8%, del 7%, del 6%, del 5%, del 4%, del 3%, del 2%, del 1%, del 0,5%, del 0,4%, del 0,3%, del 0,2%, del 0,1%, del 0,09%, del 0,08%, del 0,07%, del 0,06%, del 0,05%, del 0,04%, del 0,03%, del 0,02%, del 0,01%, del 0,009%, del 0,008%, del 0,007%, del 0,006%, del 0,005%, del 0,004%, del 0,003%, del 0,002%, del 0,001%, del 0,0009%, del 0,0008%, del 0,0007%, del 0,0006%, del 0,0005%, del 0,0004%, del 0,0003%, del 0,0002% o del 0,0001% p/p, p/v o v/v.
- 10 En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de estructura (I) proporcionado en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es mayor del 90%, del 80%, del 70%, del 60%, del 50%, del 40%, del 30%, del 20%, del 19,75%, del 19,50%, del 19,25% 19%, del 18,75%, del 18,50%, del 18,25%, del 18%, del 17,75%, del 17,50%, del 17,25%, del 17%, del 16,75%, del 16,50%, del 16,25%, del 16%, del 15,75%, del 15,50%, del 15,25%, del 15%, del 14,75%, del 14,50%, del 14,25%, del 14%, del 13,75%, del 13,50%, del 13,25% 13%, del 12,75%, del 12,50%, del 12,25%, del 12%, del 11,75%, del 11,50%, del 11,25%, del 11%, del 10,75%, del 10,50%, del 10,25%, del 10%, del 9,75%, del 9,50%, del 9,25%, del 9%, del 8,75%, del 8,50%, del 8,25%, del 8%, del 7,75%, del 7,50%, del 7,25%, del 7%, del 6,75%, del 6,50%, del 6,25%, del 6%, del 5,75%, del 5,50%, del 5,25%, del 5%, del 4,75%, del 4,50%, del 4,25%, del 4%, del 3,75%, del 3,50%, del 3,25%, del 3%, del 2,75%, del 2,50%, del 2,25%, del 2%, del 1,75%, del 1,50%, del 1,25%, del 1%, del 0,5%, del 0,4%, del 0,3%, del 0,2%, del 0,1%, del 0,09%, del 0,08%, del 0,07%, del 0,06%, del 0,05%, del 0,04%, del 0,03%, del 0,02%, del 0,01%, del 0,009%, del 0,008%, del 0,007%, del 0,006%, del 0,005%, del 0,004%, del 0,003%, del 0,002%, del 0,001%, del 0,0009%, del 0,0008%, del 0,0007%, del 0,0006%, del 0,0005%, del 0,0004%, del 0,0003%, del 0,0002% o del 0,0001% p/p, p/v o v/v.
- 20 En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de estructura (I) proporcionado en las composiciones farmacéuticas de la presente invención está en el intervalo de desde aproximadamente el 0,0001% hasta el aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 0,001% hasta el aproximadamente 40 %, de aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 0,02% hasta aproximadamente el 29%, de aproximadamente el 0,03% hasta aproximadamente el 28%, de aproximadamente el 0,04% hasta aproximadamente el 27%, de aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 26%, de aproximadamente el 0,06% hasta aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 0,07% hasta aproximadamente el 24%, de aproximadamente el 0,08% hasta aproximadamente el 23%, de aproximadamente el 0,09% hasta aproximadamente el 22%, de aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 21%, de aproximadamente el 0,2% hasta aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,3% hasta aproximadamente el 19%, de aproximadamente el 0,4% hasta aproximadamente el 18%, de aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 17%, de aproximadamente el 0,6% hasta aproximadamente el 16%, de aproximadamente el 0,7% hasta aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 0,8% hasta aproximadamente el 14%, de aproximadamente el 0,9% hasta aproximadamente el 12%, de aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10% p/p, p/v o v/v.
- 25 En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de estructura (I) proporcionado en las composiciones farmacéuticas de la presente invención están en el intervalo desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 0,02% hasta aproximadamente el 4,5%, de aproximadamente el 0,03% hasta aproximadamente el 4%, de aproximadamente el 0,04% hasta aproximadamente el 3,5%, de aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 3%, de aproximadamente el 0,06% hasta aproximadamente el 2,5%, de aproximadamente el 0,07% hasta aproximadamente el 2%, de aproximadamente el 0,08% hasta aproximadamente el 1,5%, de aproximadamente el 0,09% hasta aproximadamente el 1%, de aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,9% p/p, p/v o v/v.
- 30 En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto de estructura (I) proporcionado en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es igual o menor de 10 g, 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g ó 0,0001 g.
- 35 En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto de estructura (I) proporcionado en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es más de 0,0001 g, 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g, 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g, 0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,35 g, 0,4 g, 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g, 0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5 g, 3 g, 3,5 g, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5g, 7 g, 7,5g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g ó 10 g.
- 40 En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto de estructura (I) proporcionado en las composiciones farmacéuticas de la presente invención está en el intervalo de 0,0001-10 g, 0,0005-9 g, 0,001-8 g, 0,005-7 g, 0,01-

6 g, 0,05-5 g, 0,1-4 g, 0,5-4 g ó 1-3 g.

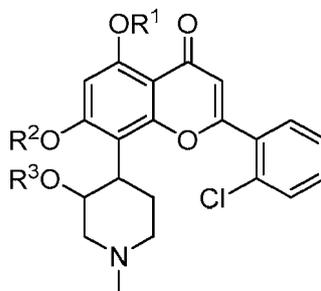
Los expertos en la técnica también apreciarán que, en los procedimientos para preparar compuestos de estructura (I) descritos en el presente documento, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar protegerse con grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo. Los grupos protectores pueden añadirse o eliminarse de acuerdo con técnicas habituales, que son conocidas por los expertos en la técnica y tal como se describen en el presente documento. El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª ed., Wiley. Como apreciará un experto en la técnica, el grupo protector también puede ser una resina de polímero tal como una resina Wang, una resina de Rink o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

Los expertos en la técnica también apreciarán que, aunque tales derivados protegidos de los compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pueden administrarse a un mamífero y posteriormente metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados pueden por tanto describirse como "profármacos".

Además, todos los compuestos de la invención que existen en forma de base o ácido libres pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con la base o el ácido inorgánicos u orgánicos apropiados mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. Las sales de los compuestos de la invención pueden convertirse en su base libre o forma ácida mediante técnicas convencionales.

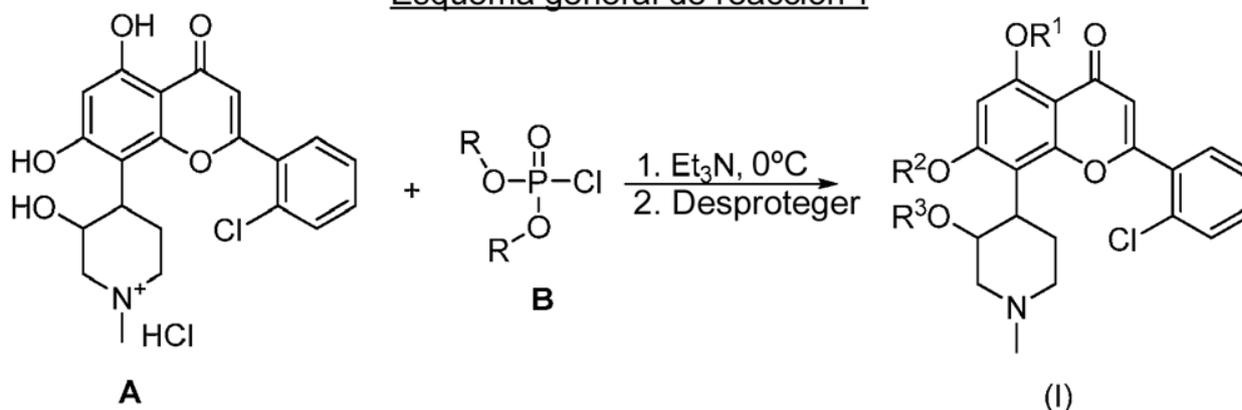
Los compuestos de estructura (I) pueden prepararse mediante la adición de un grupo fosfato a uno de los tres hidroxilos libres de alvocidib. El compuesto original de alvocidib (y sales y solvatos del mismo) puede comprarse de fuentes comerciales o puede prepararse de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en las patentes estadounidenses n.ºs: 6.136.981; 6.225.473; 6.406.912; 6.576.647 y 6.821.990.

El siguiente esquema de reacción general ilustra un método de fabricación de compuestos de esta invención, es decir, el compuesto de estructura (I):



(I)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹, R² y R³ son tal como se definió anteriormente. Se entiende que un experto en la técnica es capaz de fabricar estos compuestos mediante métodos similares o combinando otros métodos conocidos por un experto en la técnica. Además se entenderá que un experto en la técnica será capaz de fabricar, de una manera similar tal como se describe a continuación, otros compuestos de estructura (I) no ilustrados específicamente a continuación usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis según sea necesario. En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc., o sintetizarse según fuentes conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o prepararse tal como se describe en esta invención.

Esquema general de reacción 1

Tal como se muestra en el esquema de reacción general 1, se hace reaccionar primero la sal de clorhidrato de alvocidib A con un clorofosfato adecuadamente protegido (es decir, B, en el que R es un grupo protector, tal como etilo). La desprotección proporciona entonces el compuesto deseado de estructura (I). Resultará evidente para un experto habitual en la técnica que los compuestos de estructura (I) que tienen un único fosfato en cualquiera de los tres grupos hidroxilo de alvocidib pueden prepararse de acuerdo con el esquema anterior, y el regioisómero deseado puede separarse mediante técnicas habituales, tales como la cromatografía. Las estrategias de grupo protector para optimizar el rendimiento del regioisómero deseado también serán evidentes para un experto habitual en la técnica.

Métodos

Además se describe un método para tratar una enfermedad en un mamífero que lo necesita mediante la administración de un compuesto de estructura (I), o una composición farmacéutica que comprende el mismo, al mamífero. En algunas realizaciones específicas, el método es para tratar una enfermedad asociada con la sobreexpresión de una cinasa dependiente de ciclina (CDK) en un mamífero que lo necesita, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos de la estructura (I) anteriores, o una composición farmacéutica que comprende el mismo, al mamífero.

En algunas realizaciones adicionales, la enfermedad es cáncer, por ejemplo un cáncer hematológico. En algunas de estas realizaciones, el cáncer hematológico se selecciona de leucemia mielógena aguda (LMA), mieloma múltiple, linfoma folicular, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC) y linfoma no Hodgkin. En otras realizaciones, el cáncer hematológico es leucemia mielógena aguda (LMA). En otras realizaciones diferentes, el cáncer hematológico es leucemia linfocítica crónica (LLC). En aún más realizaciones diferentes, el cáncer hematológico es síndrome mielodisplásico (SMD).

En algunas otras realizaciones específicas de los métodos anteriores, el método comprende administrar por vía oral el compuesto de estructura (I), o la composición farmacéutica que comprende el mismo, al mamífero.

Además de las enfermedades a modo de ejemplo anteriores, una amplia variedad de cánceres, incluyendo tumores sólidos y leucemias (por ejemplo, leucemia mieloide aguda) son susceptibles a los métodos descritos en el presente documento. Los tipos de cáncer que pueden tratarse en diversas realizaciones incluyen, pero no se limitan a: adenocarcinoma de mama, próstata y colon; todas las formas de carcinoma broncogénico del pulmón; meloide melanoma; hepatoma; neuroblastoma; papiloma; apudoma; coristoma; branquioma; síndrome carcinoide maligno; enfermedad cardíaca carcinoide; y carcinoma (por ejemplo, de Walker, de células basales, basoescomoso, de Brown-Pearce, ductal, tumor de Ehrlich, de Krebs 2, de células de Merkel, escamoso, de células no pequeñas de pulmón, de células en avena, papilar, escirroso, bronquial, broncogénico, de células escamosas, y de célula de transición). Los tipos adicionales de cánceres que pueden tratarse incluyen: trastornos histiocíticos; leucemia; histiocitosis maligna; enfermedad de Hodgkin; inmunoproliferativo pequeño; linfoma no Hodgkin; plasmacitoma; reticuloendoteliosis; melanoma; condroblastoma; condroma; condrosarcoma; fibroma; fibrosarcoma; tumores de células gigantes; histiocitoma; lipoma; liposarcoma; mesotelioma; mixoma; mixosarcoma; osteoma; osteosarcoma; cordoma; craneofaringioma; disgerminoma; hamartoma; mesenquimoma; mesonefoma; miosarcoma; ameloblastoma; cementoma; odontoma; teratoma; timoma; tumor trofoblástico. Además, los siguientes tipos de cáncer también se consideran susceptibles de tratamiento: adenoma; colangioma; colesteatoma; cilindroma; cistoadenocarcinoma; cistoadenoma; tumor de células de la granulosa; ginandroblastoma; hepatoma; hidradenoma; tumor de células de los islotes; tumor de células de Leydig; papiloma; tumor de células de sertoli; tumor de células de la teca; leiomioma; leiomiomasarcoma; mioblastoma; mioma; miosarcoma; rabiomioma; rabiomiomasarcoma; ependimoma; ganglioneuroma; glioma; meduloblastoma; meningioma; neurilemoma; neuroblastoma; neuroepitelioma; neurofibroma; neuroma; paraganglioma; paraganglioma no cromafina. Los tipos de cánceres que pueden tratarse también incluyen, pero sin limitarse a, angioqueratoma; hiperplasia angilinoide con eosinofilia; angioma esclerosante; angiomatosis; glomangioma; hemangioendotelioma; hemangioma; hemangiopericitoma;

hemangiosarcoma; linfangioma; linfangiomioma; linfangiosarcoma; pinealoma; carcinosarcoma; condrosarcoma; cistosarcoma filoides; fibrosarcoma; hemangiosarcoma; leiomiosarcoma; leucosarcoma; liposarcoma; linfangiosarcoma; miosarcoma; mixosarcoma; carcinoma de ovario; rhabdomiosarcoma; sarcoma; neoplasias; neurofibromatosis y displasia cervical.

5 Los compuestos de la invención son eficaces sobre un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de humanos adultos, las dosificaciones desde 0,01 hasta 1000 mg, desde 0,5 hasta 100 mg, desde 1 hasta 50 mg por día, y desde 5 hasta 40 mg por día son ejemplos de dosificaciones que se usan en algunas realizaciones. Una dosificación a modo de ejemplo es de 10 a 30 mg por día. La dosificación exacta dependerá de la
10 vía de administración, la forma en la que se administra el compuesto, el sujeto que va a tratarse, el peso corporal del sujeto que va a tratarse, y la preferencia y experiencia del médico que lo atiende.

En algunas realizaciones, se administra un compuesto de la invención en una única dosis. Una única dosis de un compuesto de la invención también puede usarse para el tratamiento de un estado agudo.

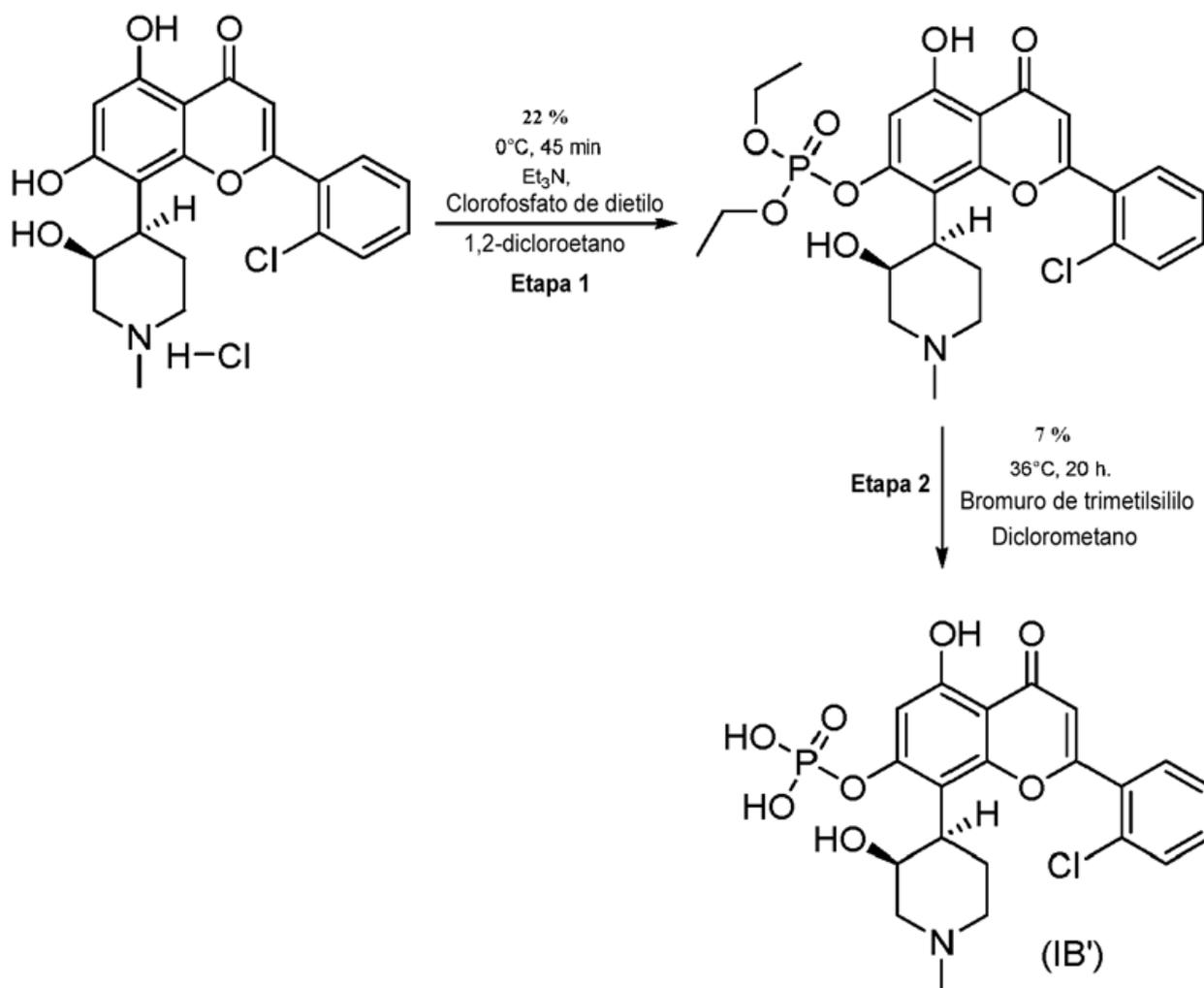
15 En algunas realizaciones, se administra un compuesto de la invención en dosis múltiples. En algunas realizaciones, la administración de dosis es aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, o más de seis veces por día. En otras realizaciones, la administración de dosis es aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana o una vez cada dos días. En otra realización, un compuesto de la invención y otro agente se administran juntos aproximadamente de una vez por día hasta
20 aproximadamente 6 veces por día. En otra realización, la administración de un compuesto de la invención y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En aún otra realización, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses o un año. En algunos casos, se logra la administración de dosis continua y se mantiene tanto como sea necesario.

25 La administración de los compuestos de la invención puede continuar tanto como sea necesaria. En algunas realizaciones, se administra un compuesto de la invención durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 ó 28 días. En algunas realizaciones, se administra un compuesto de la invención durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ó 1 día. En algunas realizaciones, se administra un compuesto de la invención de manera crónica de manera continua, por
30 ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se administran en dosificaciones. Debido a la variabilidad intersubjetiva en la farmacocinética del compuesto, en determinadas realizaciones se proporciona la individualización del régimen de administración de dosis. La administración de dosis para un compuesto de la
35 invención puede encontrarse mediante experimentación rutinaria a la luz de la presente divulgación y/o puede derivarse por un experto habitual en la técnica.

Ejemplos

40 Ejemplo 1. Preparación del profármaco de fosfato representativo (IB')



Fosfato de 2-(2-clorofenil)-5-hidroxi-8-(3-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4H-cromen-7-ilo y dietilo

- 5 Se enfrió una suspensión de clorhidrato de alvocidib (2 g, 4,56 mmol, 1 eq.) en 1,2-dicloroetano (40 ml) hasta 0°C. A esta disolución, se le añadieron trietilamina (1,9 ml, 13,7 mmol, 3 eq.) seguido por clorofosfato de dietilo (0,78 g, 4,56 mmol, 1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30-45 min. Luego se vertió la mezcla de reacción sobre hielo y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para conseguir un residuo bruto. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando metanol al 10-15% en diclorometano para proporcionar fosfato de 2-(2-clorofenil)-5-hidroxi-8-(3-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4H-cromen-7-ilo y dietilo (550 mg, 1,02 mmol; 22%).

CL-EM: columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm x 3,5 μm); fase móvil: A: NH₄CO₃ 10 mM en H₂O; B: ACN; TA: 5,97; pureza: (máx: 67,63); M+H: 538,0.

- 15 Dihidrogenofosfato de 2-(2-clorofenil)-5-hidroxi-8-(3-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4H-cromen-7-ilo (IB')

A una disolución de fosfato de 2-(2-clorofenil)-5-hidroxi-8-(3-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4H-cromen-7-ilo y dietilo (0,55 g, 1,02 mmol, 1 eq.) en diclorometano (4 ml) a 0°C, se le añadió bromuro de trimetilsililo (2,0 ml, 15,1 mmol, 15 eq.). Luego se calentó la mezcla de reacción a 36°C en condición sellada durante 20 h. Se evaporó la mezcla de reacción. Se purificó el residuo bruto obtenido mediante HPLC preparativa para proporcionar dihidrogenofosfato de 2-(2-clorofenil)-5-hidroxi-8-(3-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4H-cromen-7-ilo (35 mg; 0,073 mmol; 7%).

25 CL-EM: columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm x 3,5 μm); fase móvil: A: NH₄CO₃ 10mM en H₂O; B: ACN; TA: 3,11; pureza: (máx: 93,56); M+H: 482,0.

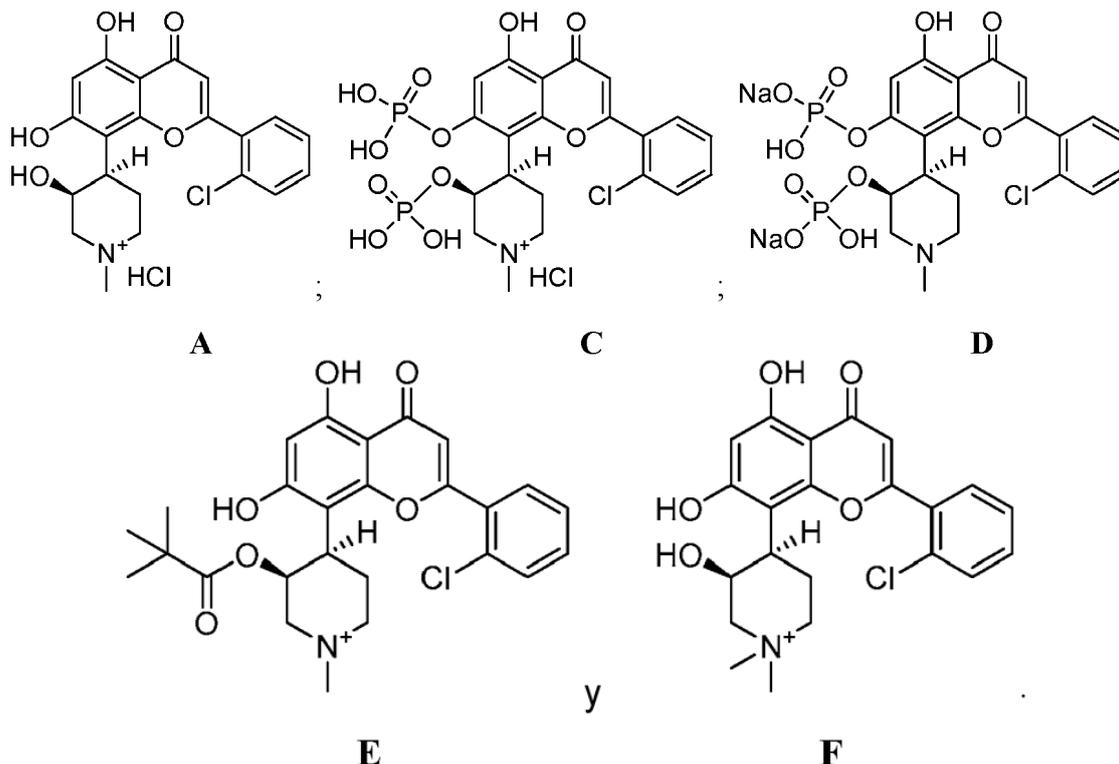
HPLC: columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm x 3,5 μm); fase móvil: A: TFA al 0,1% en H₂O; B: ACN; TA: 2,55; pureza: (máx: 96,39; 254 nm: 96,57).

30

¹H RMN (intercambio DMSO-d₆-D₂O): δ 7,84 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,71-7,70 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 3H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,83-1,80 (m, 1H).

5 Ejemplo 2. Perfil farmacocinético de profármacos de alvocidib

Se prepararon los siguientes compuestos y se determinó y se comparó su perfil farmacocinético con el perfil farmacocinético del compuesto (IB') tal como se describe a continuación.



15 Se prepararon los compuestos y se administraron a ratones CD-1 por vía intravenosa (IV) o por vía oral (PO) tal como se resume en la tabla 1. Se determinó la concentración de plasma del compuesto original de alvocidib a diversos intervalos de tiempo (tabla 2) y se calcularon los parámetros farmacocinéticos (tabla 3). Los compuestos E y F no se transformaron en alvocidib *in vivo* (es decir, no se detectó alvocidib en las muestras de plasma de ratones tratados con estos compuestos), y sus parámetros farmacocinéticos no se investigaron más. Tal como puede verse en la tabla 3, la biodisponibilidad del compuesto (IB') es superior a la del compuesto de alvocidib original (A) y la de los dos compuestos difosfato (C y D).

20 Tabla 1. Diseño de los experimentos de obtención de perfil farmacocinético

	IV	PO
Dosis (mg/kg)	1	10
Volumen de dosis (ml/kg)	2	10
Conc. de la formulación (mg/ml)	0,5	1
Detalles de la formulación		
Formulación IV	N-metil-pirrolidona:etanol:PEG200:NS (2:10:30:58)	
Formulación PO	Tween80:etanol:PEG400:agua (2:10:30:58)	
Tipo de PK planeado		
Especie	Ratón	
Cepa	ICR-CD1	
Sexo	Macho	
Edad / Peso corporal	~7-8 semanas / 25-30 g	
Grupos	IV: 1 g; PO: 1 g	
N.º de animales/grupo	3/3	
Dosificación IV	Vena de la cola	

ES 2 739 749 T3

Dosificación PO	Alimentación por sonda oral
Tipo de muestra	Plasma
Recogida de sangre	Vena safena
Anticoagulante usado	K2 EDTA al 0,2%

Tabla 2. Concentración en plasma de alvocidib

Concentraciones en plasma de alvocidib (ng/ml)								
Tiempo (h)	A		C		D		(IB')	
	IV	PO	IV	PO	IV	PO	IV	PO
0,083	427,9 ± 26,5	-	30,1 ± 6,5	-	9,9 ± 8,0	-	366,8 ± 9,9	-
0,25	335,7 ± 64,1	1491 ± 211,0	53,4 ± 11,0	7,5 ± 4,2	31,4 ± 17,0	5,2 ± 4,7	265,1 ± 36,4	1868,7 ± 51,1
0,5	263,9 ± 48,2	1167,2 ± 186,0	62,1 ± 2,3	17,9 ± 1,0	43,8 ± 11,0	14,4 ± 1,8	183,6 ± 12,5	1880,5 ± 119,1
1,0	136,4 ± 41,9	675,5 ± 139,7	33,2 ± 15,1	28,5 ± 2,3	45,3 ± 7,2	39,3 ± 1,9	105,0 ± 17,8	1338,5 ± 188,8
2,0	52,5 ± 8,1	333,7 ± 94,5	19,8 ± 5,34	46,0 ± 3,8	17,0 ± 5,4	59,5 ± 5,9	40,2 ± 1,9	740,5 ± 147,4
4,0	28,9 ± 6,3	304,8 ± 29,5	13,5 ± 2,0	36,8 ± 1,7	9,4 ± 0,7	55,5 ± 3,6	16,8 ± 1,1	388,3 ± 35,7
6,0	13,5 ± 3,3	341,3 ± 53,3	5,9 ± 0,4	100 ± 4,5	4,4 ± 0,2	108,3 ± 1,4	7,22 ± 0,3	470,7 ± 18,4
8,0	6,7 ± 0,4	241,9 ± 24,9	3,6 ± 0,6	76,8 ± 3,3	2,2 ± 1,6	93,1 ± 3,7	2,9 ± 0,4	252,5 ± 31,0
24,0	n.e.	36,7 ± 11,1	n.e.	2,0 ± 0,3	n.e.	n.e.	n.e.	21,7 ± 17,5

Nota: los resultados se expresan en media ± DE, n = 3 animales/grupo
n.e.: no evaluado

5

Tabla 3. Perfiles farmacocinéticos

Tabla resumen de PK de ratones (dosis: IV-1 mg/kg y PO-10 mg/kg)								
Parámetros PK	A		C		D		(IB')	
	IV	PO	IV	PO	IV	PO	IV	PO
C _{máx} (ng/ml)	-	1492,0 ± 211,0	-	100,1 ± 4,5	-	108,3 ± 1,4	-	1922,7 ± 72,1
T _{máx} (h)	-	0,25 ± 0,0	-	6,0 ± 0,1	-	6,0 ± 0,1	-	0,33 ± 0,14
AUC _{última} (ng.h/ml)	498,0 ± 46,0	5034,1 ± 145,6	132,8 ± 14,8	776,6 ± 32,8	109,0 ± 12,0	545,8 ± 11,9	363,6 ± 18,0	6619,6 ± 631,7
AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	517,0 ± 47,0	5341,1 ± 274,2	144,6 ± 13,4	785,6 ± 33,5	114,3 ± 7,0	-	370,2 ± 19,0	-
Aclaramiento (l/h/kg)	1,9 ± 0,2	-	7,0 ± 0,7	-	8,8 ± 0,5	-	2,7 ± 0,14	-
V _d (l/kg)	5,5 ± 1,2	-	22,0 ± 5,1	-	22,0 ± 13,1	-	6,1 ± 0,0	-
V _{dss} (l/kg)	3,8 ± 0,6	-	21,6 ± 4,4	-	23,5 ± 7,4	-	4,2 ± 0,1	-
Semivida (h)	2,0 ± 0,4	5,7 ± 0,7-	2,2 ± 0,5	3,1 ± 0,1	1,72 ± 0,9	-	1,57 ± 0,08	4,4 ± 1,3
Biodisp. (% de F)	-	102 ± 11,7	-	59,0 ± 8,0	-	50,5 ± 4,7	-	182,3 ± 20,0

Nota: los resultados se expresan en media ± DE, n = 3 animales/grupo

10

Ejemplo 3. Perfiles de solubilidad cinética

Se determinó la solubilidad cinética acuosa del compuesto IB' a través de un amplio intervalo de pH (es decir, pH 2,2 - pH 8,7) y se comparó con la solubilidad cinética acuosa de alvocidib para el mismo intervalo de pH. Se encontró que la solubilidad del compuesto IB' presentaba un exceso de 1 mg/ml al pH más bajo sometido a prueba (pH 2,2), subiendo hasta por encima de 5 mg/ml a pH 6,8 y pH 8,7. Por comparación, la solubilidad de alvocidib está por encima de 1 mg/ml a pH 2,2 y pH 4,5 pero disminuye hasta 0,02 mg/ml a pH 6,8 y pH 8,7.

15

Tabla 4. Perfiles de solubilidad cinética

Compuesto	Concentración sometida a prueba (mg/ml)	Solubilidad (mg/ml)			
		pH 2,2	pH 4,5	pH 6,8	pH 8,7
Alvolidib	1	1,05	0,95	0,02	0,00
	5	4,82	1,99	0,02	0,02
	10	4,38	1,25	0,02	0,02
Compuesto IB'	1	1,07	1,10	1,09	1,09
	5	1,90	2,33	5,56	5,65
	10	1,52	1,81	9,48	9,31

Ejemplo 4. Perfiles de estabilidad en plasma

5 Se determinó la estabilidad en plasma del compuesto IB' usando plasma de cuatro especies. Los resultados para ratón, rata, perro y humano se muestran en las tablas 5, 6, 7 y 8, respectivamente. Se usaron como control alvolidib y flumazenil. En plasma de ratón, de rata y de humano, el compuesto IB' mantuvo el 100% de estabilidad después de 5 horas de incubación. En plasma de perro, se mantuvo aproximadamente el 90% del compuesto IB' después de 5 horas. Por comparación, alvolidib mantuvo el 100% de estabilidad a través de todas las cuatro especies después de 5 horas, y flumazenil fue inestable en plasma de ratón y de rata.

Tabla 5. Perfiles de estabilidad en plasma de ratón

Compuesto	% restante						
	0 horas	0,5 horas	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas
Flumazenil	100,00	29,96	10,21	1,56	0,39	0,20	0,07
Alvolidib	100,00	93,58	103,12	97,19	117,38	115,72	111,28
Compuesto IB'	100,00	88,48	89,83	97,71	99,61	100,46	100,20

Tabla 6. Perfiles de estabilidad en plasma de rata

Compuesto	% restante						
	0 horas	0,5 horas	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas
Flumazenil	100,00	42,23	16,13	1,69	0,23	0,00	0,00
Alvolidib	100,00	93,12	90,20	99,31	98,69	92,57	117,71
Compuesto IB'	100,00	97,39	94,60	100,04	107,48	100,20	99,78

Tabla 7. Perfiles de estabilidad en plasma de perro

Compuesto	% restante						
	0 horas	0,5 horas	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas
Flumazenil	100,00	91,80	92,00	100,99	115,10	99,44	100,53
Alvolidib	100,00	96,41	89,16	105,76	105,84	97,65	100,40
Compuesto IB'	100,00	83,66	94,53	112,61	99,16	93,91	90,24

Tabla 8. Perfiles de estabilidad de plasma de ser humano

Compuesto	% restante						
	0 horas	0,5 horas	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas
Flumazenil	100,00	96,56	90,83	92,41	117,98	95,32	94,63
Alvolidib	100,00	92,61	93,54	93,29	111,62	100,25	104,65
Compuesto IB'	100,00	96,32	88,01	104,22	102,59	94,36	100,26

Ejemplo 5. Farmacocinética en ratas Sprague Dawley

5 Se determinaron las concentraciones en plasma de alvolidib producidas mediante la administración oral e intravenosa (IV) del compuesto IB' y del compuesto absorbido IB' en sí mismo, en ratas macho Sprague Dawley (SD) (véase la figura 1). Se tomaron muestras de plasma a 8 puntos de tiempo (IV) o 7 puntos de tiempo (oral) a lo largo de un periodo de 24 horas seguido por una única dosis del compuesto IB' (3 animales por grupo). Los parámetros farmacocinéticos calculados se muestran en la tabla 9 y en la tabla 10. Tanto la administración IV como la administración oral del compuesto IB' condujo a una exposición significativa de alvolidib. Administrado por vía intravenosa, se metabolizó el compuesto IB' (1 mg/kg) a alvolidib con una C₀ de 270,3 ng/ml, que se eliminó con una semivida de 1,6 horas. Administrado por vía oral, se metabolizó el compuesto IB' (10 mg/kg) a alvolidib con una C_{máx} de 178,6 ng/ml y un T_{máx} de 2,92 horas, que se eliminó con una semivida de 4,4 horas. La biodisponibilidad de

alvocidib (99,03%) se calculó a partir de la razón del área bajo la curva (AUC) para alvocidib producido a partir de la administración oral e IV del compuesto IB'. También se analizaron las muestras de plasma para determinar la presencia del compuesto IB'. Las concentraciones en plasma del compuesto IB' en ratas SD se muestran también en la figura 1 y en la tabla 11. Tanto para la administración IV como para la administración oral en ratas SD, los niveles de plasma del compuesto IB' disminuyeron por debajo de los niveles cuantitativos a las 2 horas tras recibir la dosificación.

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos para alvocidib tras la administración intravenosa del compuesto IB' en ratas Sprague Dawley

Parámetro	Valor	DE
C ₀ (ng/ml)	270,3	48,6
AUC _{in} (h.ng/ml)	135,6	21,1
AUC _{0-t} (h.ng/ml)	129,9	22,8
AUC _{in} /AUC _{0-t} (%)	104,6	2,3
V _d (l/kg)	17,50	1,93
CL _p (l/h/kg)	7,5	1,1
V _{d,ss} (l/kg)	17,71	10,08
MRT _{in} (h)	2,5	1,8
t _{1/2} (h)	1,6	0,4

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos para alvocidib tras la administración oral del compuesto IB' en ratas Sprague Dawley

Parámetro	Valor	DE
C _{máx} (ng/ml)	178,6	47
T _{máx} (h)	2,92	4,4
AUC _{in} (h.ng/ml)	1280,5	194
AUC _{0-t} (h.ng/ml)	1241,2	185
AUC _{in} /AUC _{0-t} (%)	103,2	0,8
Biodisponibilidad (%)	99,03	30,2
t _{1/2} (h)	4,40	0,5

Tabla 11. Concentraciones en plasma del compuesto IB tras la administración intravenosa u oral del compuesto IB' en ratas Sprague Dawley

Tiempo (h)	IV (ng/ml)	DE	PO (ng/ml)	DE
0,083	429,6	144,0	#	#
0,25	82,0	6,6	30,0	9,7
0,50	24,6	4,2	20,4	6,6
1,00	9,3	2,8	9,3	0,4
2,00	BQL	-	BQL	-
4,00	BQL	-	BQL	-
6,00	BQL	-	BQL	-
8,00	BQL	-	BQL	-
24,00	BQL	-	BQL	-

no medido; BQL = por debajo del límite de cuantificación

Ejemplo 6. Dosis aguda máxima tolerada en ratones

Se realizaron estudios toxicológicos agudos (es decir, de dosis única) en ratones. Se realizaron estudios agudos en ratones hembra SHO SCID usando tres animales por grupo de tratamiento. Se trataron los animales con una única dosis del compuesto IB' a 45, 30, 15 ó 7,5 mg/kg. Por comparación, se trataron animales adicionales con alvocidib a los mismos niveles de dosis. Se usaron mediciones del peso corporal tras recibir la dosificación oral (figuras 2A-B) y la dosificación intravenosa (IV) (figuras 2C-D), junto con observaciones de mortalidad y clínicas para determinar la dosis aguda máxima tolerada (DMT_{aguda}).

Los resultados del estudio agudo determinaron que la DMT_{aguda} del compuesto IB', dosificado por vía oral, es de 15 mg/kg. La DMT_{aguda} del compuesto IB', dosificado por vía intravenosa, es de 15 mg/kg. Se observaron pérdida de peso corporal y letargo aumentado en animales dosificados a 30 mg/kg y a 45 mg/kg. En animales dosificados por vía oral a 45 mg/kg, un animal murió en el día dos y un animal murió en el día tres. En animales dosificados por vía oral a 30 mg/kg, un animal murió en el día cuatro. En animales dosificados por vía intravenosa a 45 mg/kg, dos animales murieron en el día dos. En animales dosificados por vía intravenosa a 30 mg/kg, un animal murió en el día tres.

La DMT_{aguda} aguda de alvocidib, cuando se dosifica por vía oral, es de 15 mg/kg. La DMT_{aguda} de alvocidib, cuando se dosifica por vía intravenosa, es de 7,5 mg/kg. Se observaron cierta pérdida de peso corporal, letargo aumentado y muertes de animales en animales dosificados con alvocidib a tanto los niveles de dosis de 30 como de 45 mg/kg.

5 Se observó pérdida de peso corporal en animales supervivientes a niveles de dosificación oral de 45 mg/kg y de 30 mg/kg del compuesto IB', alcanzando el máximo al 17% en el grupo de 30 mg/kg. La pérdida de peso corporal en animales supervivientes dosificados por vía intravenosa alcanzó el máximo al 12%.

10 No se observó toxicidad manifiesta en ratones dosificados por vía oral o por vía intravenosa a 15 mg/kg o 7,5 mg/kg. La menor pérdida de peso corporal que alcanzó el máximo al 3,3% en el grupo de dosificación intravenosa de 15 mg/kg se atribuyó a la fluctuación del peso corporal normal en los animales sometidos a prueba.

15 El compuesto IB' se tolera mejor ($DMT_{aguda} = 15$ mg/kg) en ratones cuando se dosifica por vía intravenosa en comparación con alvocidib ($DMT_{aguda} = 7,5$ mg/kg).

Ejemplo 7. Pauta de dosificación repetida máxima tolerada en ratones

20 Se realizaron estudios de toxicología de dosis repetida en ratones hembra SHO SCID usando 3 animales por grupo de tratamiento. Se trataron los animales con cinco dosis diarias de compuesto IB' a 15, 7,5 ó 2,5 mg/kg, y se observaron durante cinco días adicionales tras la pauta posológica. Por comparación, se trataron animales adicionales con alvocidib a los mismos niveles de dosis y la misma pauta de dosificación/observación. Se usaron mediciones del peso corporal de animales tratados mediante dosificación oral (véanse las figuras 3A-B) y dosificación intravenosa (véanse las figuras 3C-D) a lo largo del transcurso del periodo de dosificación repetido durante 5 días y el posterior periodo de observación de 5 días, junto con observaciones de mortalidad y clínicas, para determinar la pauta de dosificación máxima tolerada ($DMT_{repetida}$).

30 Los resultados del estudio de dosis repetida de 5 días determinaron que la $DMT_{repetida}$ del compuesto IB, dosificado por vía oral, es de 7,5 mg/kg. La $DMT_{repetida}$ del compuesto IB', dosificado por vía intravenosa, es de 15 mg/kg. Se observó pérdida de peso corporal en animales dosificados por vía oral a 15 mg/kg. En animales dosificados por vía oral a 15 mg/kg, un animal murió en el día 5, y un animal murió en el día 7.

35 Por comparación, la $DMT_{repetida}$ determinada para alvocidib, cuando se dosifica por vía oral, fue de 7,5 mg/kg. La $DMT_{repetida}$ determinada para alvocidib, cuando se dosifica por vía intravenosa, fue de 7,5 mg/kg. Se observaron letargo, pérdida de peso corporal y muertes a los niveles de dosificación de 15 mg/kg tanto para dosificación oral como para dosificación intravenosa con alvocidib.

40 Se observó pérdida de peso corporal en animales supervivientes al nivel de dosificación oral de 15 mg/kg con el compuesto IB', que alcanzó el máximo al 12%. No se observó toxicidad manifiesta en animales dosificados por vía oral a 7,5 mg/kg o 2,5 mg/kg, o en animales dosificados a cualquier nivel de dosis probado cuando se administra por vía intravenosa.

45 El compuesto IB' se tolera mejor ($DMT_{repetida} = 15$ mg/kg) en ratones cuando se dosifica por vía intravenosa en comparación con alvocidib ($DMT_{repetida} = 7,5$ mg/kg).

Ejemplo 8. Dosis aguda máxima tolerada en ratas

50 Se realizaron estudios toxicológicos agudos (es decir, de dosis única) en ratas. Se realizaron estudios agudos en ratas hembra Sprague Dawley usando tres animales por grupo de tratamiento. Se trataron los animales con una única dosis del compuesto IB' a 36, 18, 9 ó 4,5 mg/kg. Por comparación, se dosificaron animales adicionales con 18, 9 ó 4,5 mg/kg alvocidib. Se usaron mediciones del peso corporal tras la dosificación oral (véase la figura 4A), junto con observaciones clínicas de mortalidad, del consumo de alimentos (véase la figura 4B) y de recuentos de sangre completa (CBC; véase la tabla 12) para determinar la dosis aguda máxima tolerada (DMT_{aguda}).

55 Los resultados del estudio agudo determinaron que la DMT_{aguda} del compuesto IB' en ratas es de 18 mg/kg. Se observaron diarrea, pérdida de peso corporal y letargo aumentado en animales dosificados con compuesto IB a 36 mg/kg. A este nivel de dosis, un animal murió en el día tres, un animal murió en el día cuatro y un animal murió en el día 5. No se observaron muertes en ningún otro grupo de tratamiento.

60 Se observó pérdida de peso corporal en los animales tratados, precediendo a la muerte, alcanzando el 13,1% en animales tratados al nivel de dosis de 36 mg/kg con compuesto IB' (véase la figura 4A). Se acompañó esta pérdida de peso corporal por diarrea significativa y por letargo aumentado en estos animales. No se observó toxicidad manifiesta, incluyendo cambio en el peso corporal o diarrea, en ratas dosificadas a 18, 9 ó 4,5 mg/kg con compuesto IB'. En comparación, los animales dosificados con 18 mg/kg de alvocidib mostraron signos de diarrea. Además, se observaron patrones de consumo de alimento anómalos con dosificación de 18 mg/kg de alvocidib que no se observaron con los animales tratados con el compuesto IB' al mismo nivel de dosificación.

Se observaron CBC anómalos en algunos animales (tabla 12). Específicamente, los recuentos de plaquetas estaban fuera del intervalo normal para el vehículo y para la dosificación de 9 mg/kg de compuesto IB', y para la dosis de 4,5 mg/kg de alvocidib. No se observó una tendencia dependiente de la dosis en los animales tratados supervivientes. Se observaron recuentos de glóbulos rojos y blancos ligeramente reducidos al nivel de dosis de 18 mg/kg para el compuesto IB'. Sin embargo, también se observaron recuentos ligeramente elevados en algunos animales no tratados. La alta variabilidad de estos resultados se atribuyó a la variación entre animales, y no a mecanismos dependientes del fármaco. Como los animales tratados con 36 mg/kg de compuesto IB' murieron durante la noche, los CBC no estuvieron disponibles.

Basándose en los datos anteriores, se encontró que la DMT_{aguda} oral para ratas del compuesto IB' distinguía su perfil de tolerabilidad frente al de alvocidib, dado que se encontró que el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) era de 18 mg/kg para el compuesto IB' y de 9 mg/kg para alvocidib.

Tabla 12. Recuento sanguíneo de ratas tratadas con una dosis única de compuesto IB

	RBC (10 ⁶ /μl)	MCV (fl)	HCT (%)	MCH (pg)	MCHC (%)	RDWA (fl)	PLT (10 ³ /μl)	HGB (g/dl)	WBC (10 ³ /μl)
Vehículo	7,8	53,1	41,5	19,5	36,8	15,7	34,3	174,3	15,2
36 mg/kg de compuesto IB'	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18 mg/kg de compuesto IB'	5,9	53,5	31,2	19,6	36,6	15,7	33,9	201,3	11,4
9 mg/kg de compuesto IB'	8,0	53,3	42,7	19,5	36,6	15,9	35,0	112,7	15,6
4,5 mg/kg de compuesto IB'	9,1	54,8	49,9	19,7	35,9	16,2	37,1	319,3	17,9
18 mg/kg de alvocidib	8,8	53,8	47,3	19,3	35,9	16,1	36,1	376,0	16,9
9 mg/kg de alvocidib	8,7	54,0	47,1	19,3	35,7	16,2	36,3	334,7	16,8
4,5 mg/kg de alvocidib	8,3	52,7	43,6	18,7	35,4	16,0	34,7	147,0	15,4

Ejemplo 9. Estudio de la eficacia de xenoinjerto en ratones

Se determinó la actividad *in vivo* del compuesto IB' en un modelo de xenoinjerto de ratón MV4-11 de leucemia mielóide aguda (LMA). Se siguió la inyección de 8 x 10⁶ células MV4-11/ratón por el crecimiento de tumores hasta aproximadamente 100 mm³. Después de que los tumores alcanzaran el tamaño apropiado, se aleatorizaron los ratones en los siguientes grupos de tratamiento: vehículo, compuesto IB' (7,5 mg/kg, qdx5x3), compuesto IB' (2,5 mg/kg, qdx5x3), compuesto IB' (0,1 mg/kg, qdx5x3) y compuesto IB' (7,5 mg/kg, q7dx3). Se administraron vehículo y compuesto IB' por vía oral, excepto en el último grupo del compuesto IB' (7,5 mg/kg, q7dx3), que se dosificó por vía intravenosa. El tratamiento dio como resultado una inhibición del crecimiento del tumor significativa (%de TGI; véanse las figuras 5A-B y la tabla 13).

Tabla 13. Inhibición del crecimiento del tumor para el estudio de la eficacia de xenoinjerto en ratones

Dosificación del compuesto IB'	Inhibición del crecimiento del tumor (%)
Vehículo (es decir, sin compuesto IB')	0
7,5 mg/kg	69
2,5 mg/kg	12
7,5 mg/kg, q7dx3	74

Ejemplo 10. Estudio farmacodinámico de xenoinjerto en ratones

Se determinó la actividad farmacodinámica *in vivo* del compuesto IB' en un modelo de xenoinjerto de ratón MV4-11 de LMA (figuras 6A-B). Se siguió la inyección de 8 x 10⁶ células/ratón por el crecimiento de tumores hasta aproximadamente 100 mm³. Después de que los tumores alcanzaran el tamaño apropiado, se aleatorizaron los ratones en los siguientes grupos de tratamiento: vehículo, compuesto IB' (2,5 mg/kg), compuesto IB' (0,5 mg/kg), compuesto IB' (0,1 mg/kg), compuesto IB' (0,02 mg/kg). Se administró a los ratones una única dosis de tratamiento y se recogieron los tumores 48 horas después del tratamiento. Se evaluaron los niveles de proteína MCL-1 en los tumores recogidos usando la técnica de inmunotransferencia y electroforesis en gel de poliacrilamida convencional (figura 6A). El tratamiento dio como resultado la reducción de la expresión de la proteína MCL-1 (véase la figura 6B y

la tabla 14 a continuación).

Tabla 14. Reducción de la expresión de la proteína MCL-1

Dosificación del compuesto IB'	Reducción de la expresión de MCL-1 (%)
Vehículo (es decir, sin compuesto IB')	0,0
2,5 mg/kg	54
0,5 mg/kg	61
0,1 mg/kg	46
0,02 mg/kg	0,0

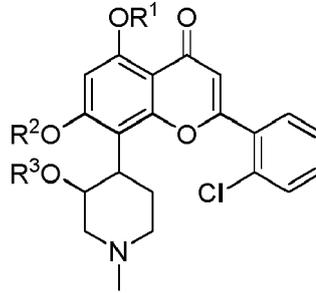
5 Todas las patentes estadounidenses, publicaciones de solicitud de patente estadounidenses, solicitudes de patente estadounidenses, patentes extranjeras, solicitudes de patente extranjeras y publicaciones de no patente a las que se hace referencia en esta memoria descriptiva, incluyendo la solicitud de patente provisional estadounidense con n.º de serie 62/163.188, presentada el 18 de mayo de 2015, se incorporan en el presente documento mediante referencia en su totalidad en la medida de no ser incoherentes con la presente descripción.

10 De lo anterior se apreciará que, aunque las realizaciones específicas de la invención se han descrito en el presente documento con propósitos de ilustración, pueden hacerse diversas modificaciones sin desviarse del espíritu y el alcance de la invención. Por consiguiente, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas.

15

REIVINDICACIONES

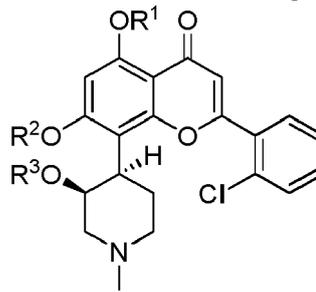
1. Compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



(I)

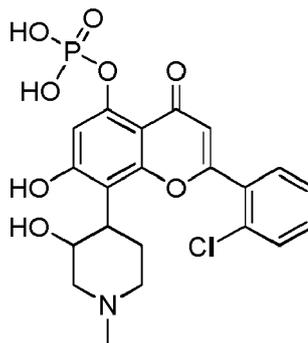
o estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
uno de R^1 , R^2 o R^3 es $-P(=O)(OH)_2$, y los otros dos de R^1 , R^2 y R^3 son cada uno H.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura (I'):



(I')

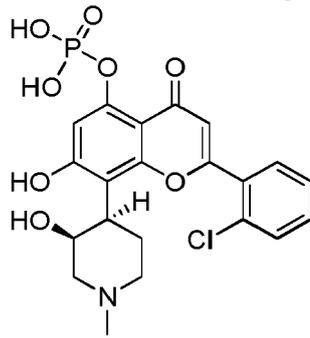
3. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura (IA):



(IA)

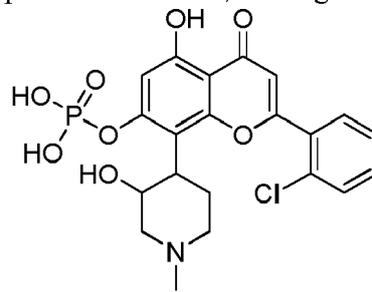
4. Compuesto según la reivindicación 3, que tiene la siguiente estructura (IA'):

20



(IA')

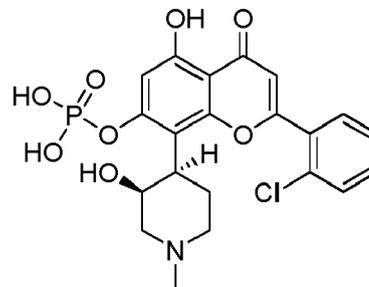
5. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura (IB):



(IB)

5

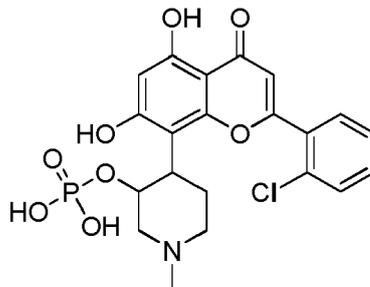
6. Compuesto según la reivindicación 5, que tiene la siguiente estructura (IB'):



(IB')

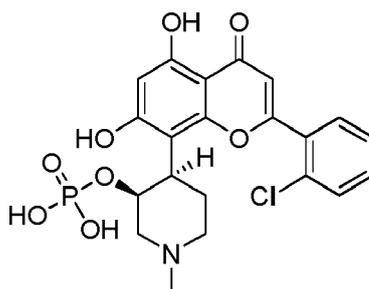
10

7. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura (IC):



(IC)

- 15 8. Compuesto según la reivindicación 7, que tiene la siguiente estructura (IC'):



(IC')

9. Sal farmacéuticamente aceptable del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
- 5 10. Sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 9, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de base, preferiblemente una sal de sodio.
11. Sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 9, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de ácido, preferiblemente una sal de clorhidrato.
- 10 12. Composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, preferiblemente en la que la composición farmacéutica se formula para administración oral.
- 15 13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 9-11 o composición farmacéutica según la reivindicación 12 para su uso en un método para tratar una enfermedad asociada con la sobreexpresión de una cinasa dependiente de ciclina (CDK) en un mamífero que lo necesita.
- 20 14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 9-11 o composición farmacéutica según la reivindicación 12 para su uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad es cáncer, preferiblemente un cáncer hematológico, más preferiblemente un cáncer hematológico seleccionado de leucemia mielógena aguda (LMA), mieloma múltiple, linfoma folicular, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC) y linfoma no Hodgkin.
- 25 15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 9-11 o composición farmacéutica según la reivindicación 12 para su uso según la reivindicación 14, en el que el cáncer hematológico es leucemia mielógena aguda (LMA).
- 30 16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 9-11 o composición farmacéutica según la reivindicación 12 para su uso según la reivindicación 14, en el que el cáncer hematológico es leucemia linfocítica crónica (LLC).
- 35 17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 9-11 o composición farmacéutica según la reivindicación 12 para su uso según la reivindicación 14, en el que el cáncer hematológico es síndrome mielodisplásico (SMD).
- 40 18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 9-11 o composición farmacéutica según la reivindicación 12 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13-17, en el que el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, la sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 9-11 o la composición farmacéutica según la reivindicación 12 se administra por vía oral.
- 45

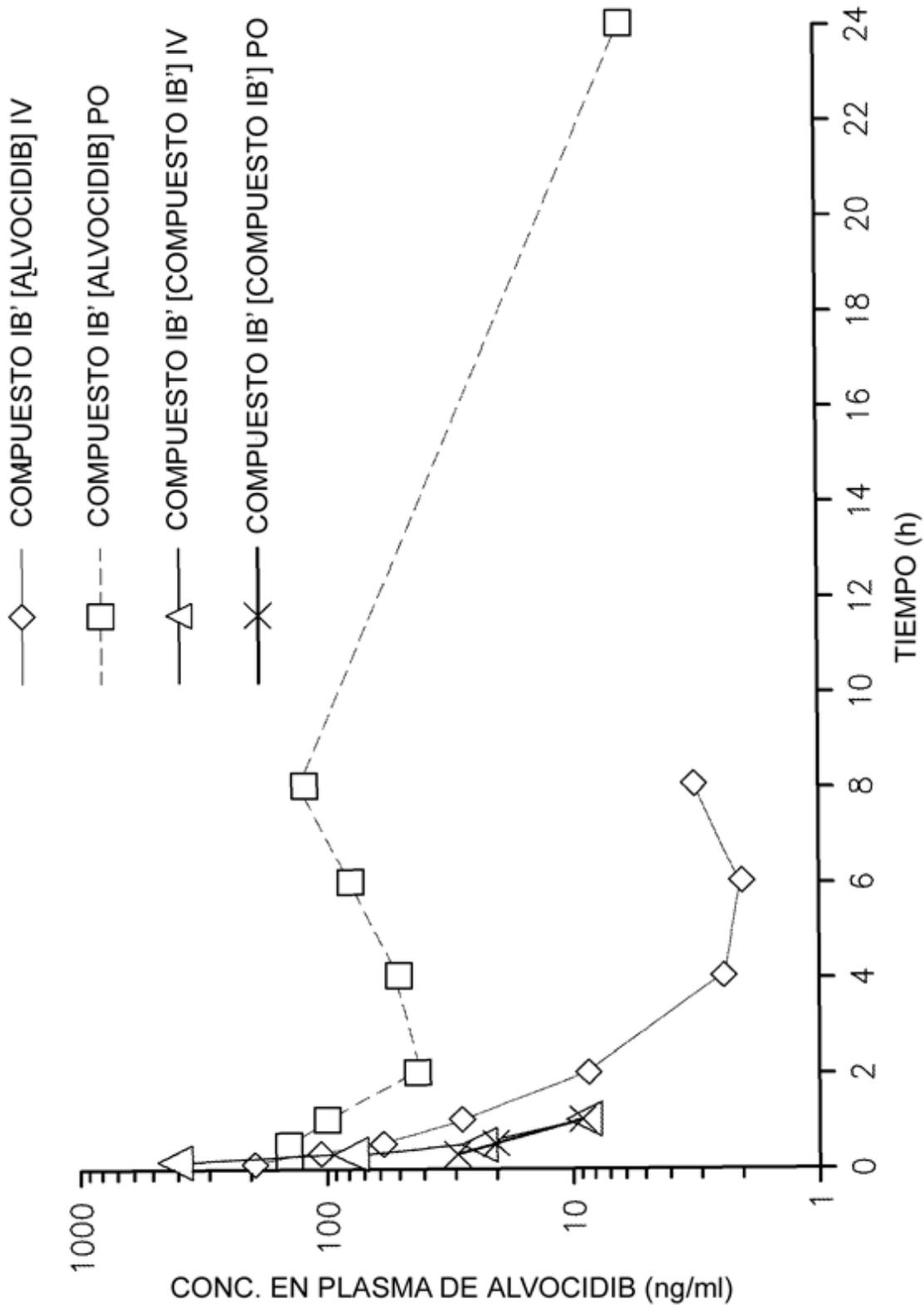


FIG. 1

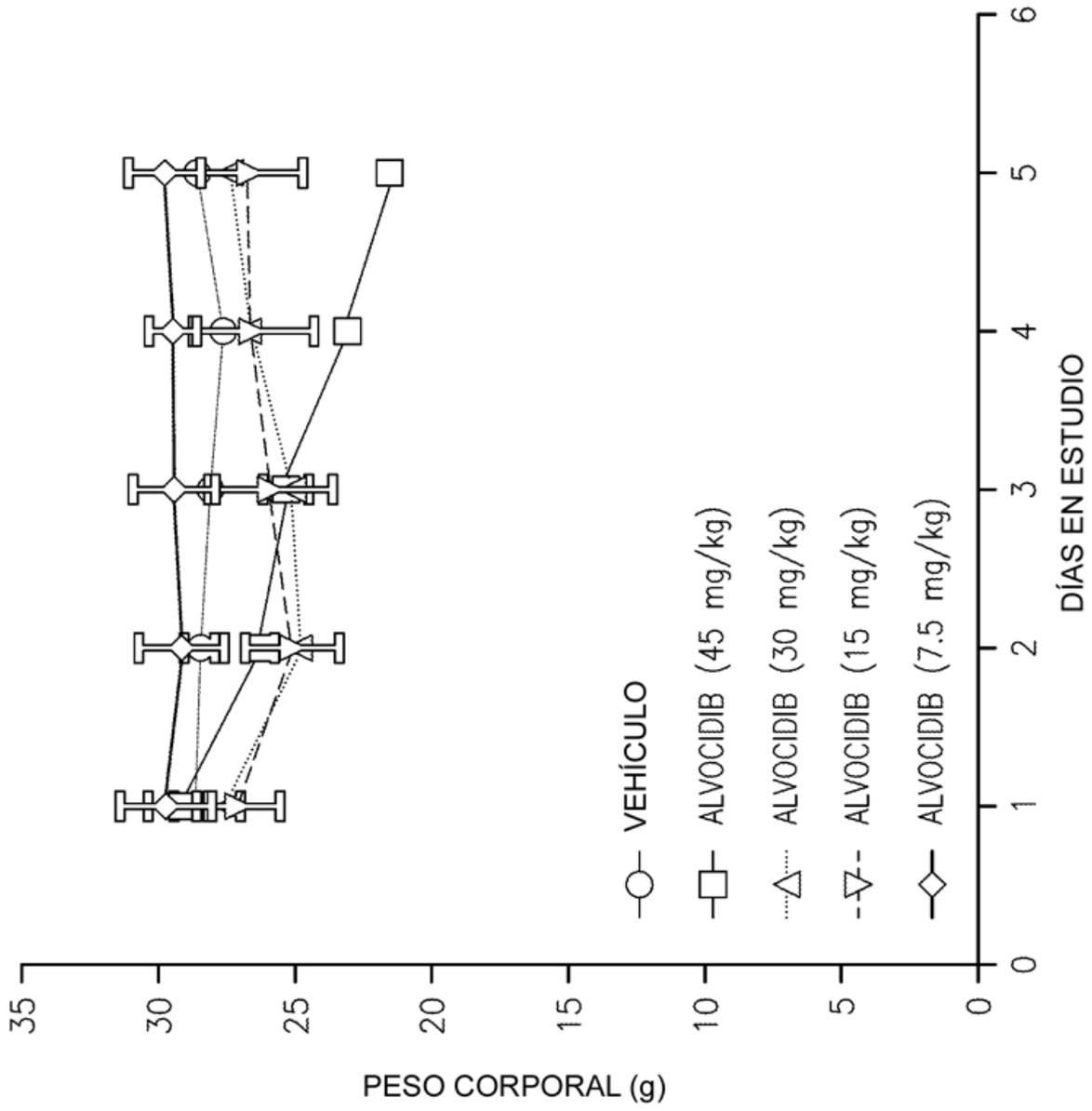


FIG. 2A

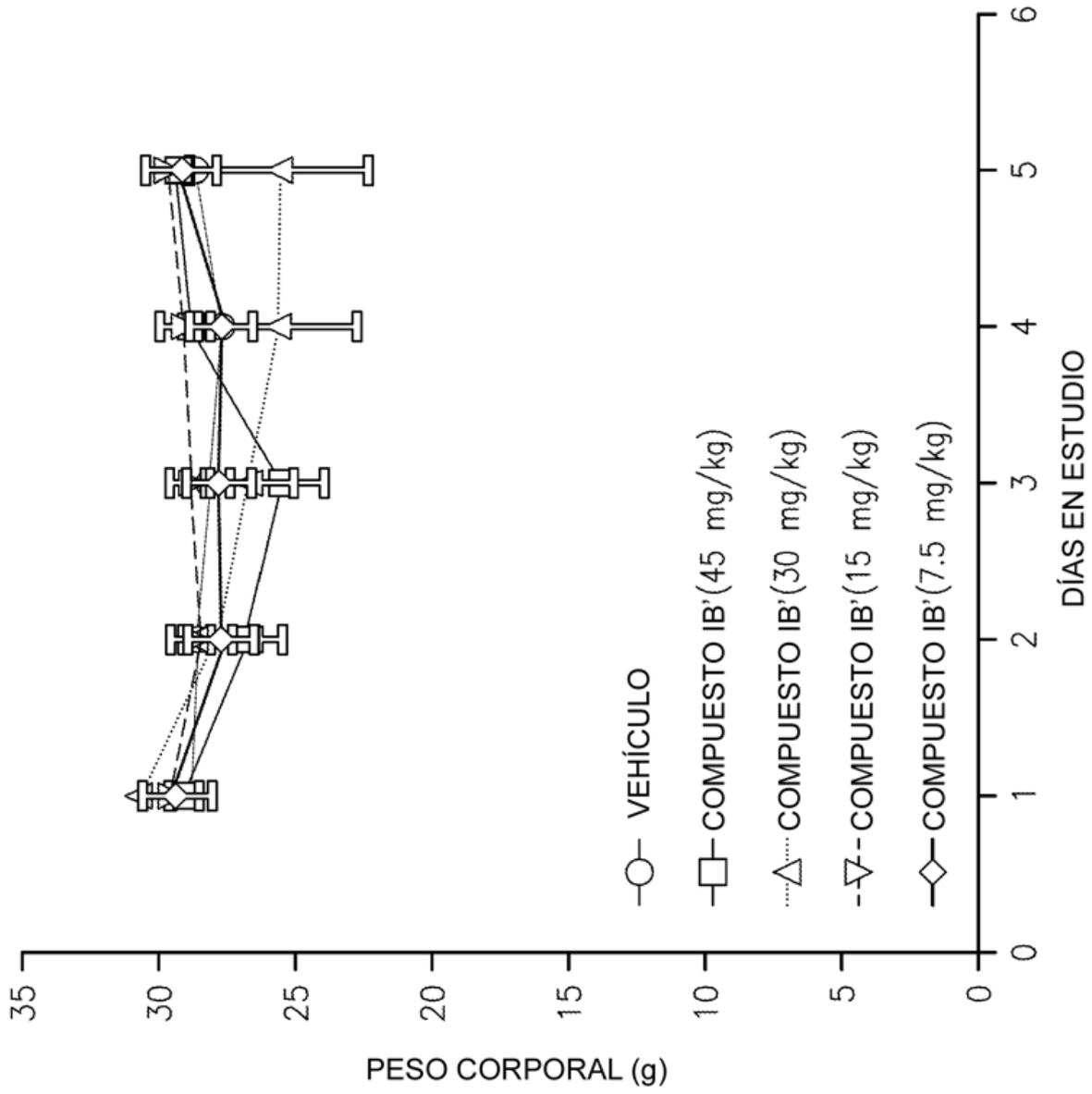


FIG. 2B

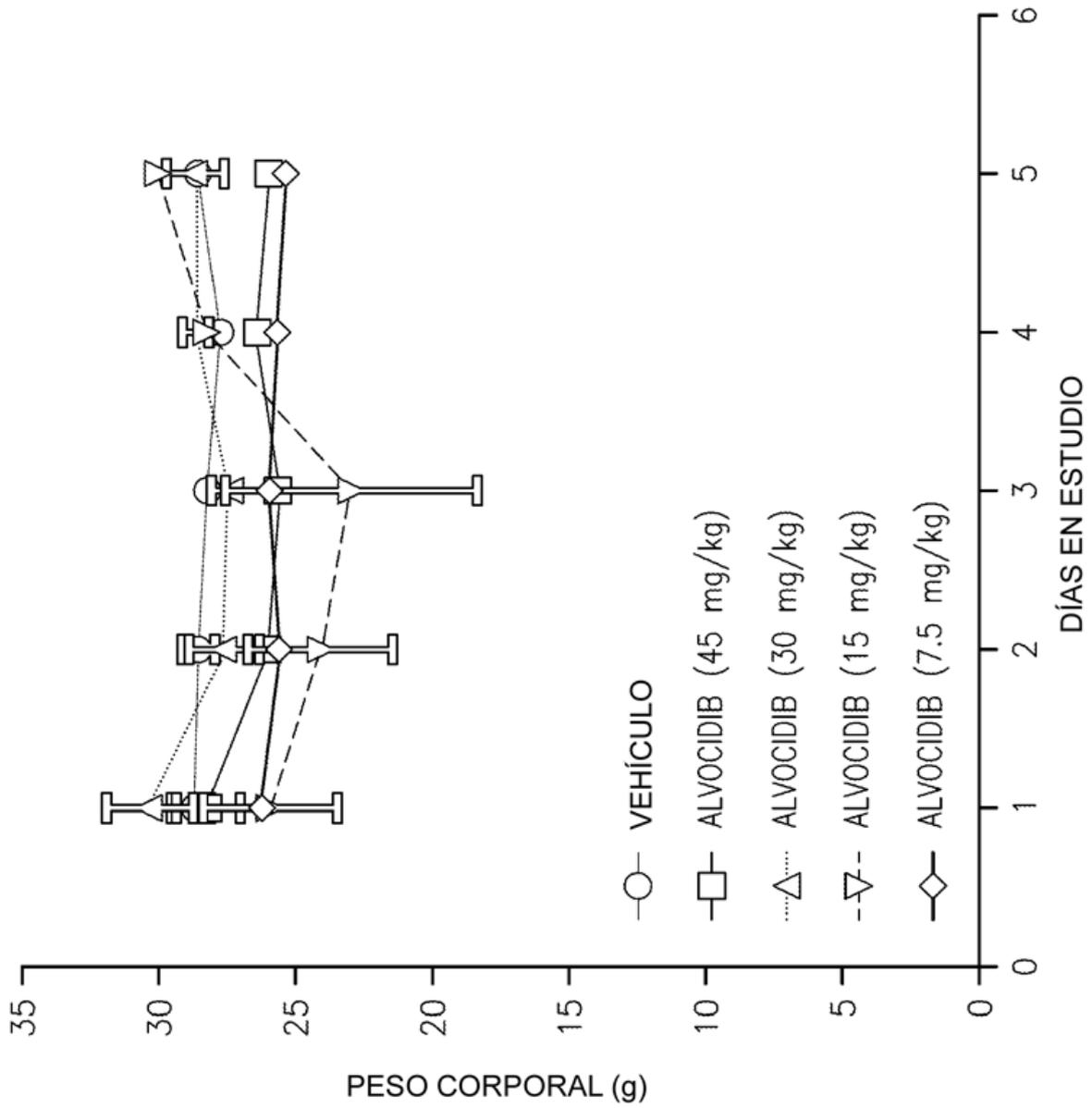


FIG. 2C

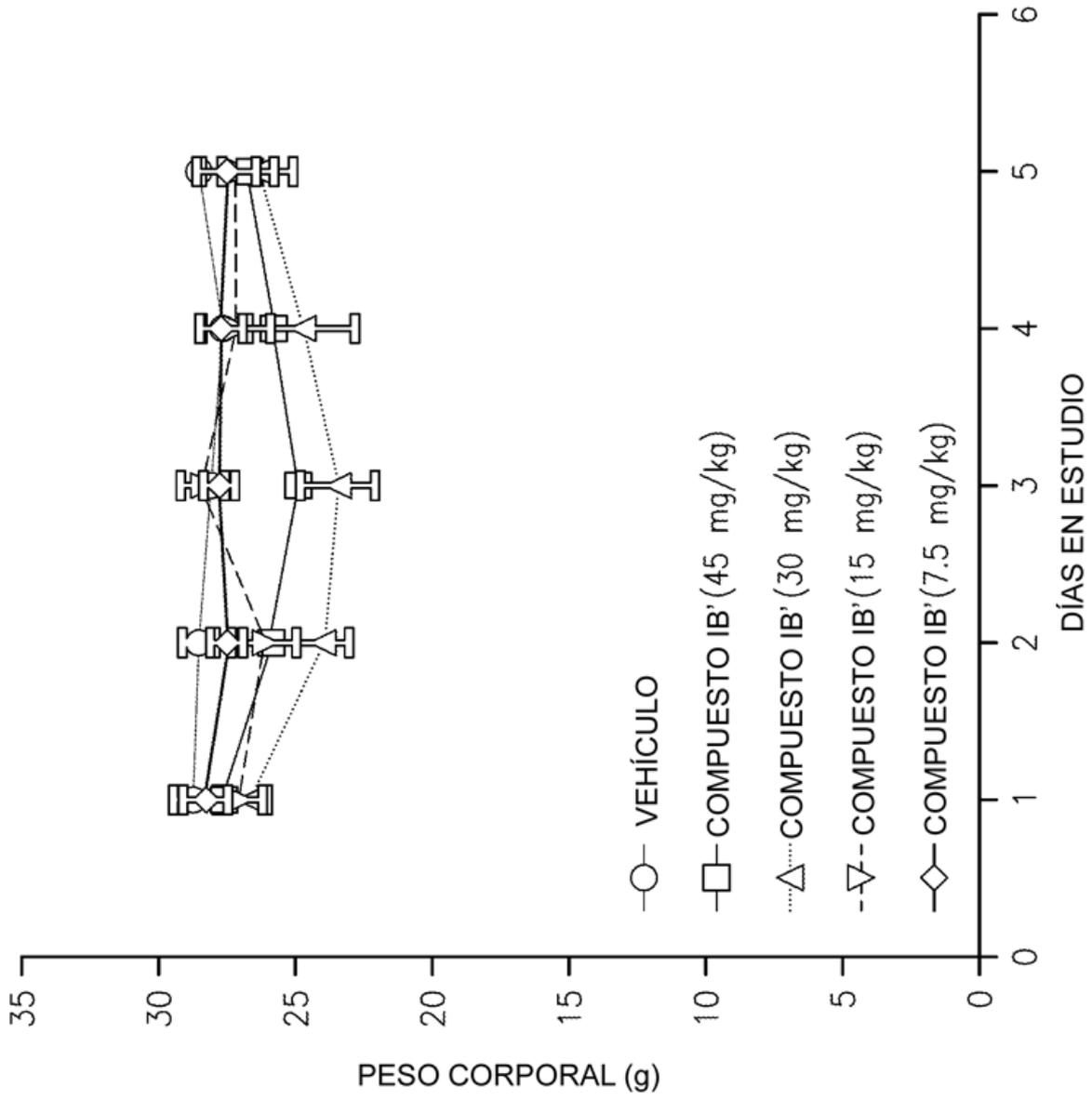


FIG. 2D

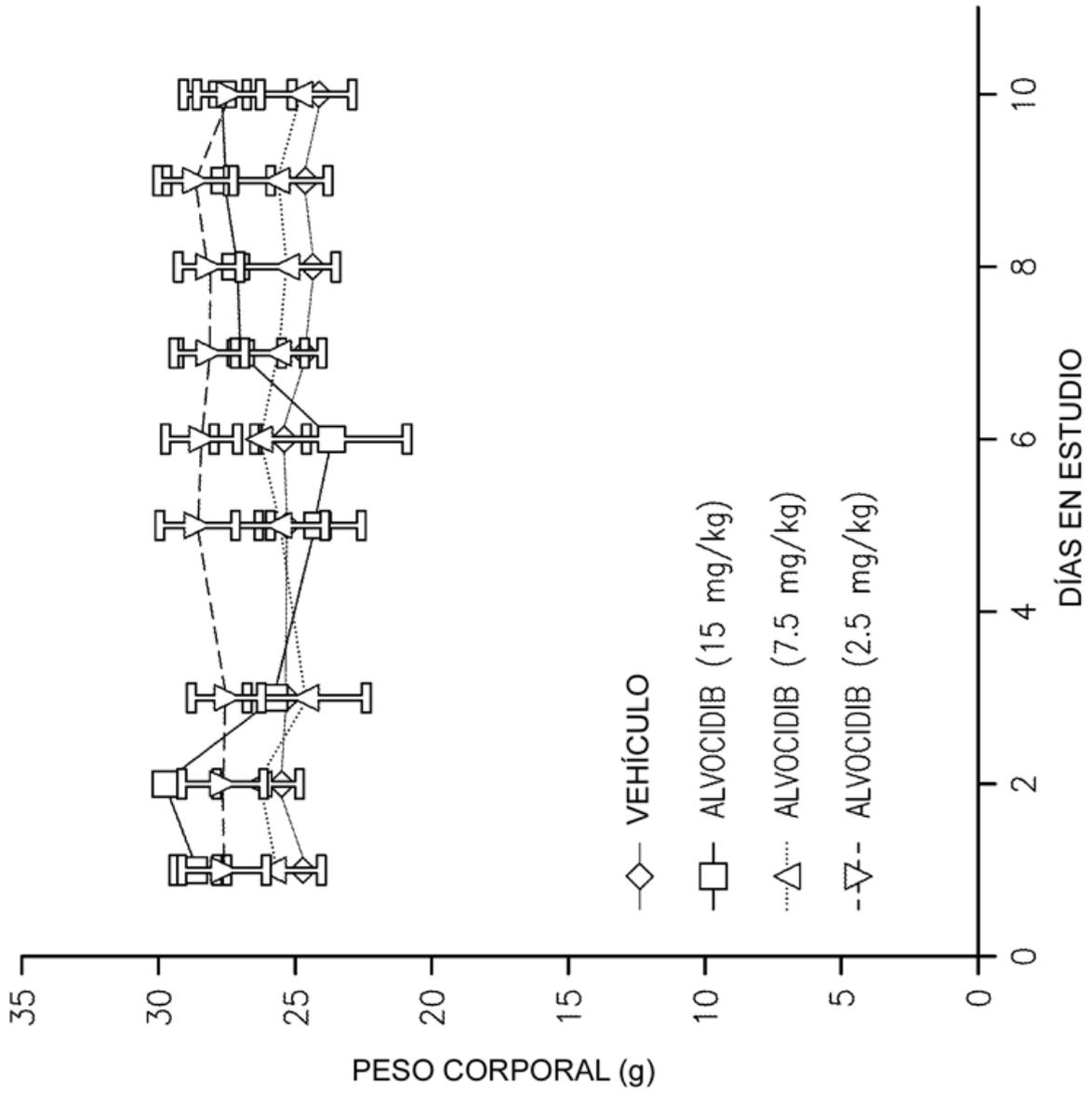


FIG. 3A

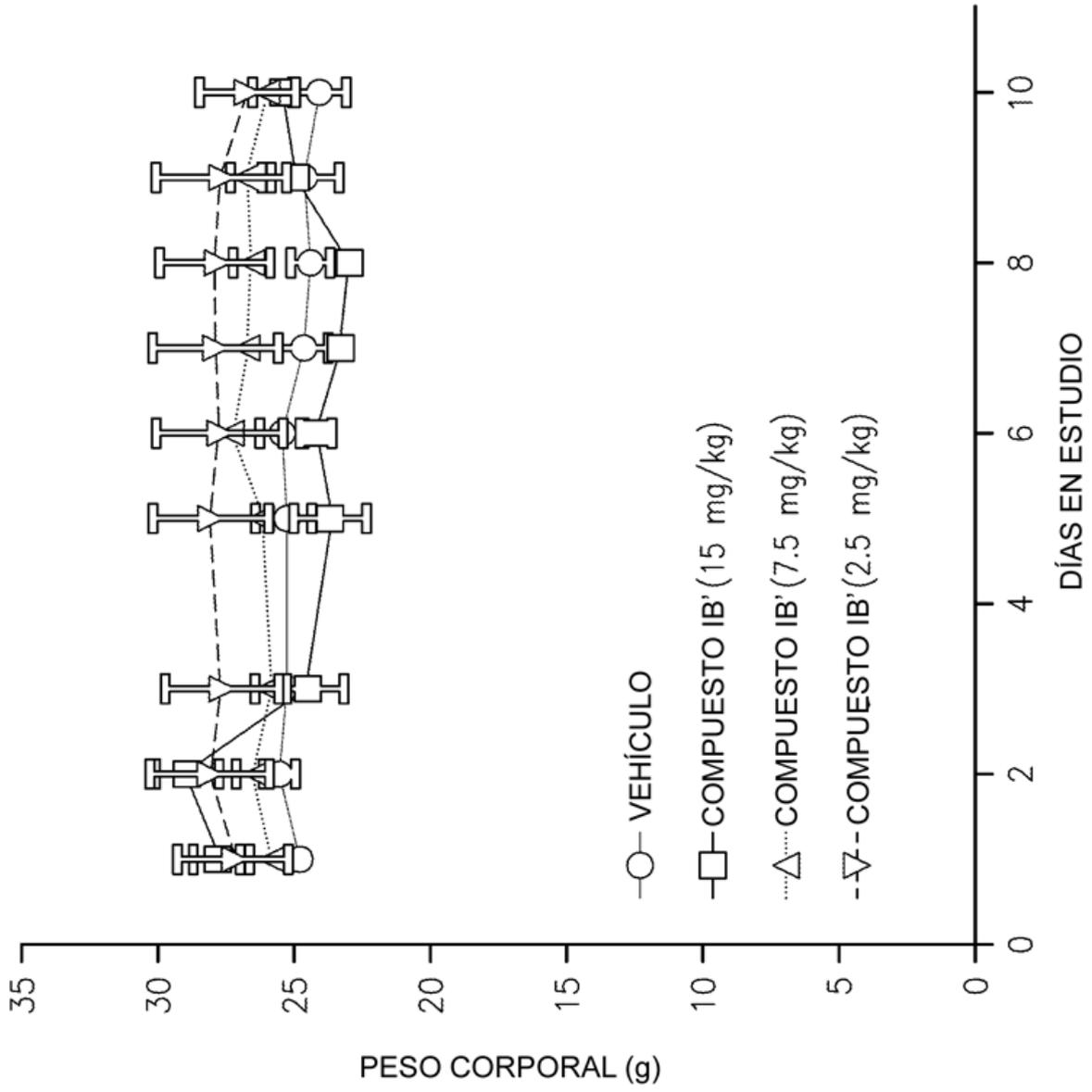


FIG. 3B

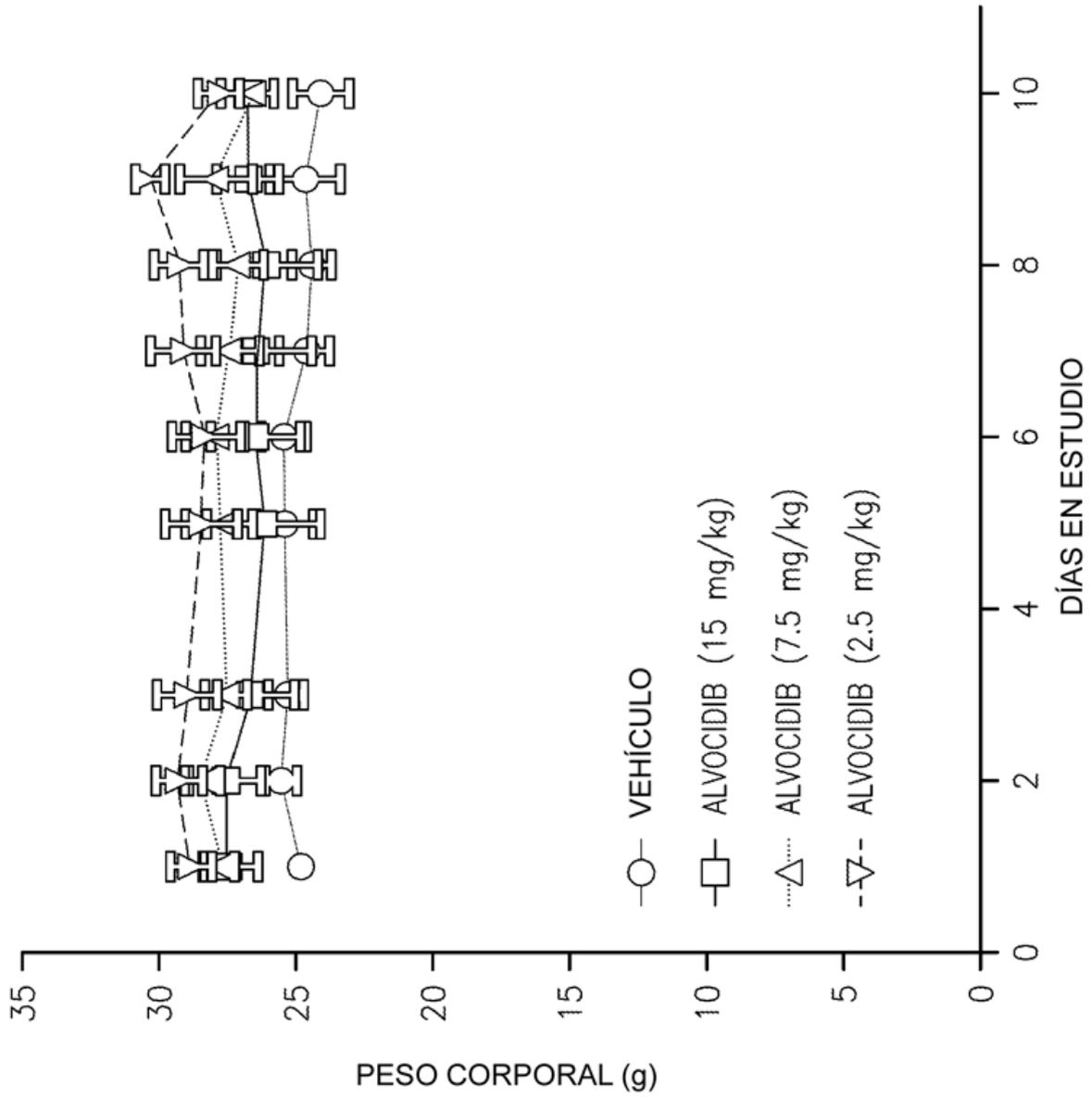


FIG. 3C

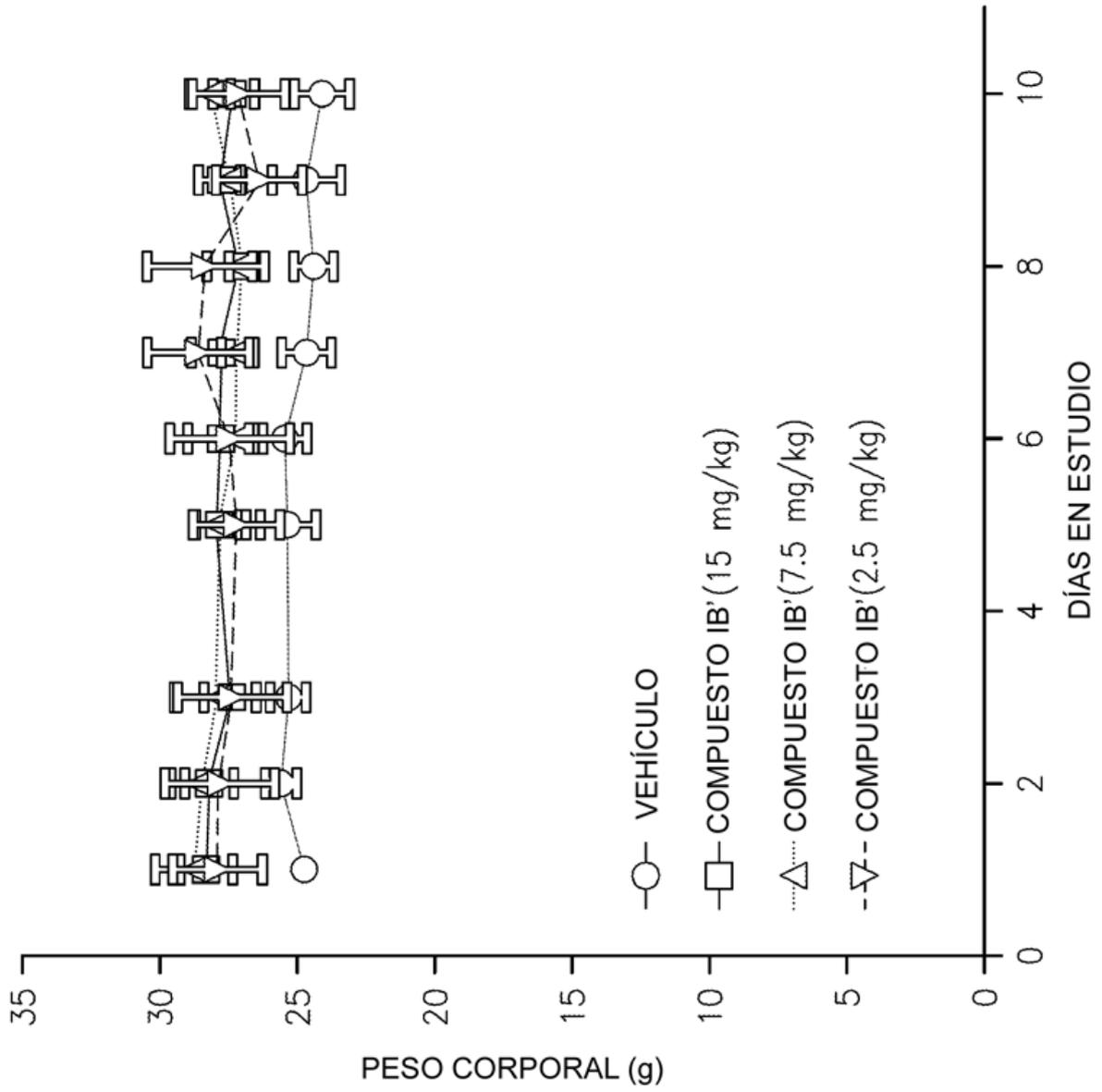


FIG. 3D

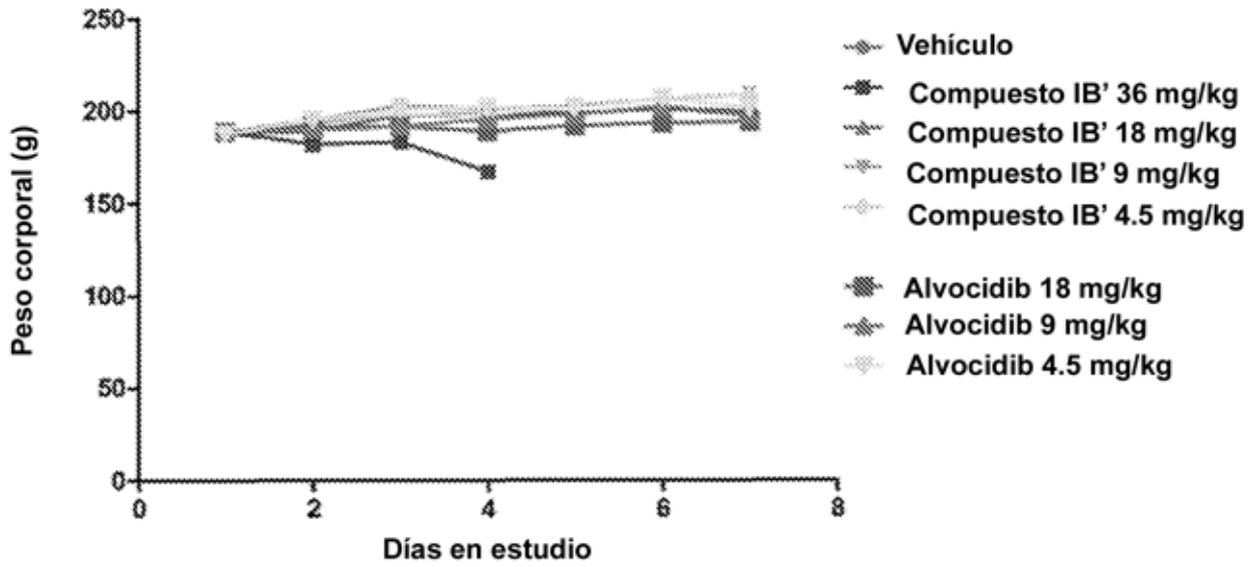


Fig. 4A

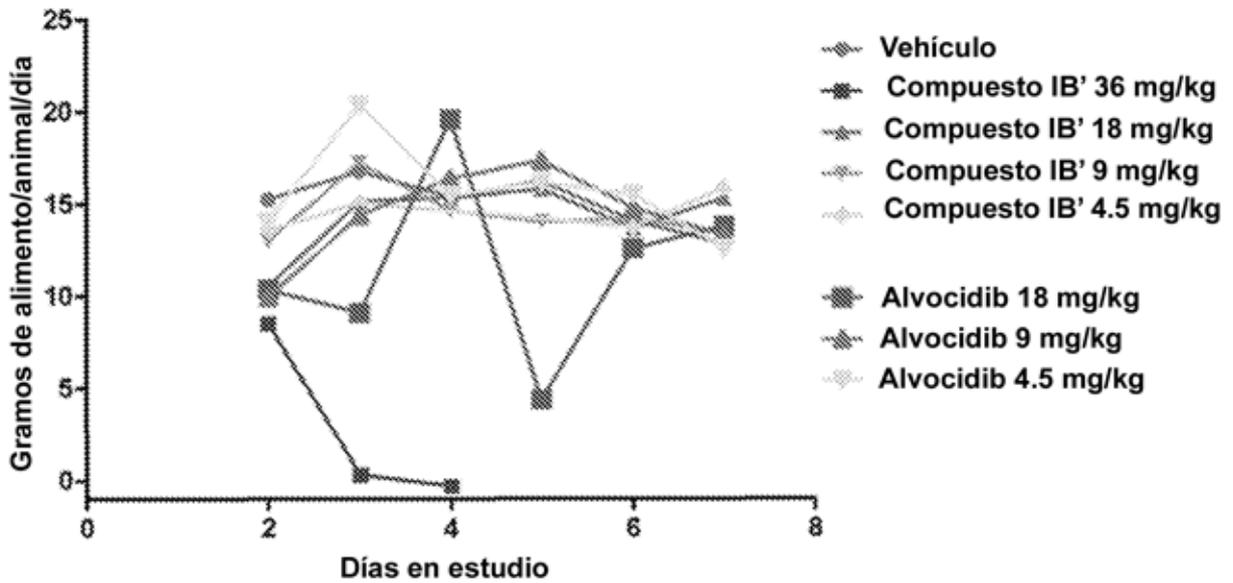


Fig. 4B

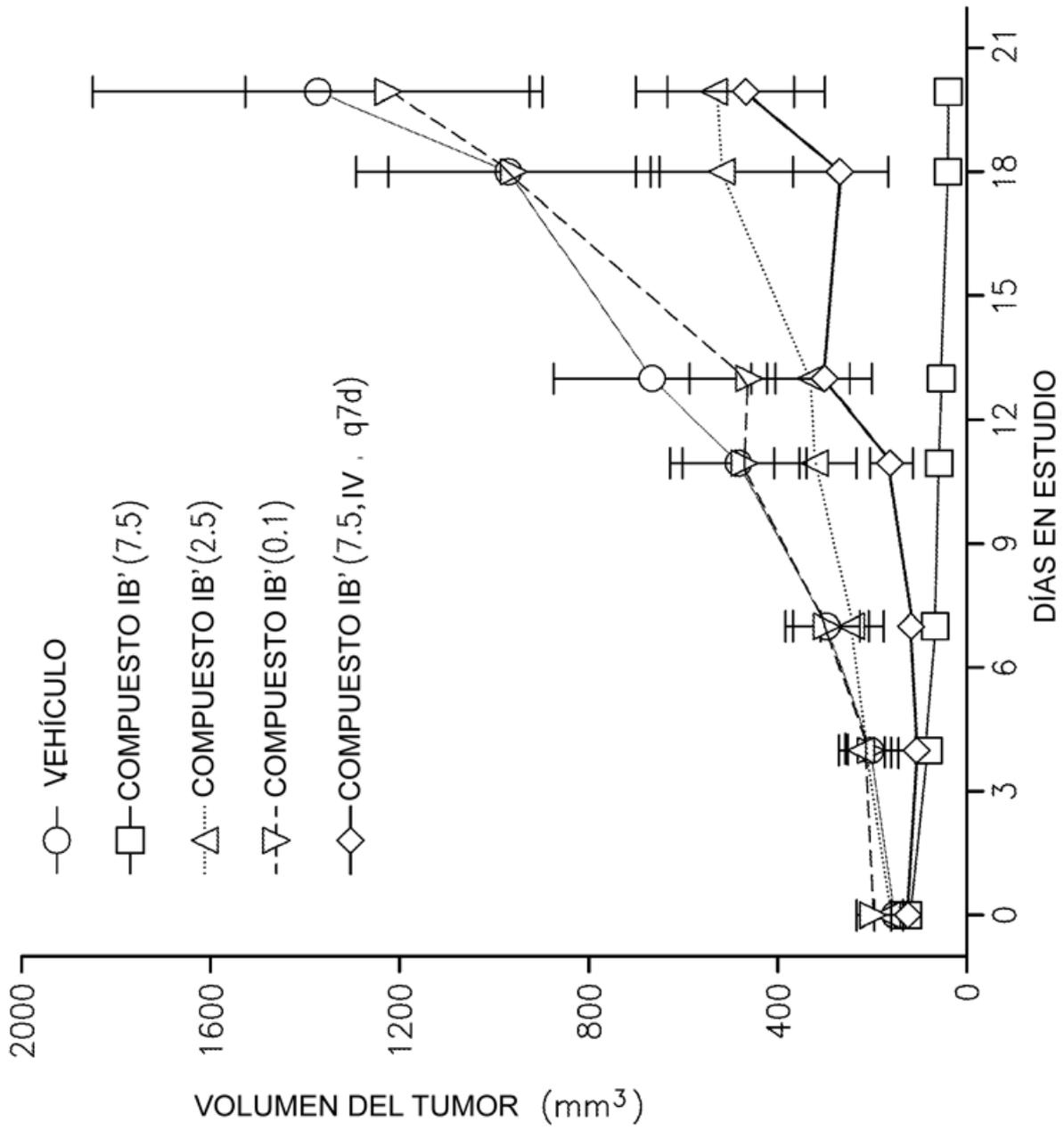


FIG. 5A

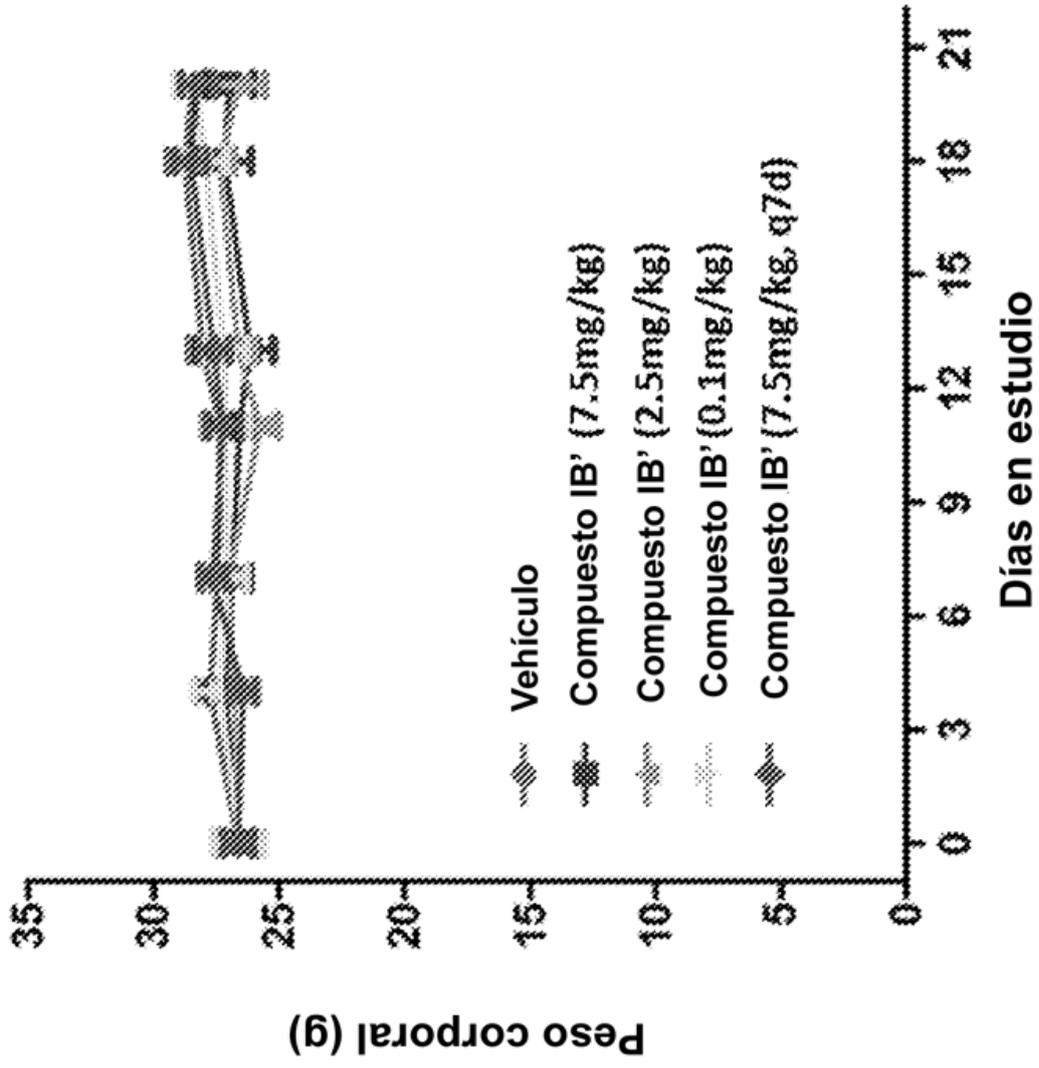


Fig. 5B

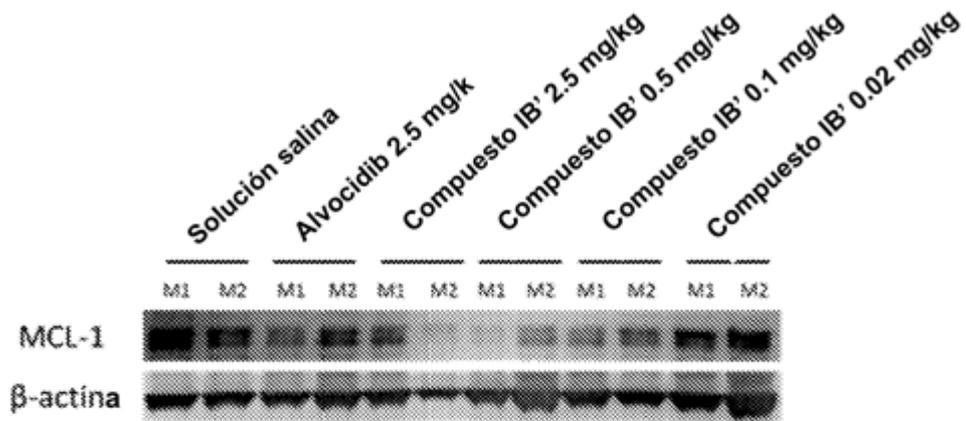


Fig. 6A

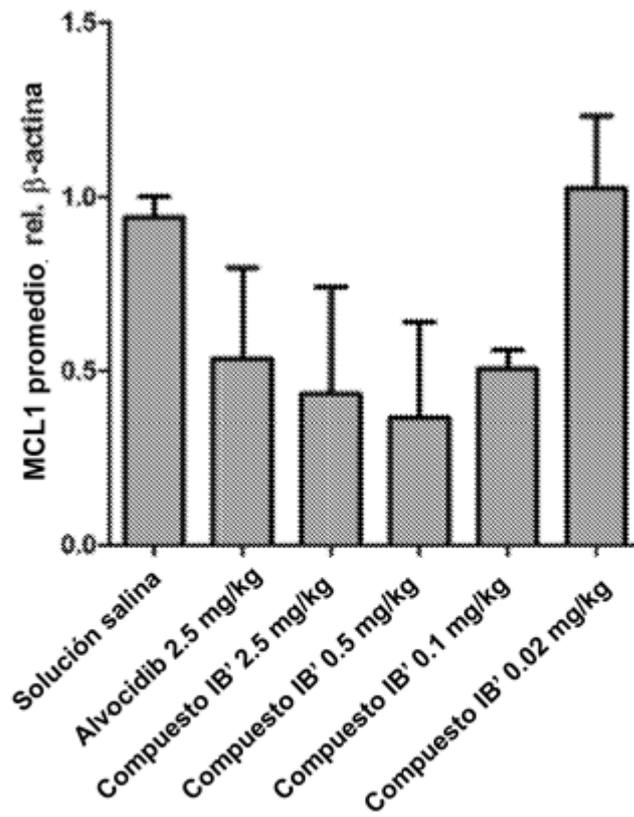


Fig. 6B