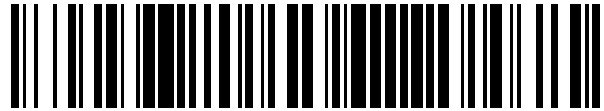


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 567**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2012 E 12703670 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2670401**

54 Título: **Métodos de utilización de inhibidores de ALK**

30 Prioridad:

02.02.2011 US 201161438878 P

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

20.08.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**LI, NANXIN;
HARRIS, JENNIFER L.;
MCNAMARA, PETER y
SUN, FANGXIAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 543 567 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

Métodos de utilización de inhibidores de ALK

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de los Estados Unidos número de serie 61/438,878, presentada el 2 de febrero de 2011.

Campo técnico

La presente invención se relaciona con el uso de inhibidores de ALK como agentes farmacéuticos

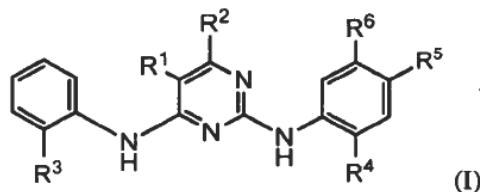
Técnica anterior

10 El cáncer de pulmón sigue siendo la causa principal de muertes por cáncer en los países occidentales. (Jemal et al., CA CancerJ. Clin 56, 106-130 (2006)). Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), el cual representa aproximadamente el 80% de los casos de cáncer de pulmón, frecuentemente son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad. Dado que los regímenes quimioterapéuticos convencionales solamente mejoran de manera marginal el resultado en tales individuos, su tiempo de supervivencia medio es menor que un año después de un diagnóstico (Schiller et al., N. Engl. J. Med. 346, 92-98 (2002)). Así, hay una necesidad permanente por nuevos tratamientos terapéuticos para pacientes con cáncer de pulmón. Un inhibidor de la c-MET/ALK quinasa crizotinib ha demostrado actividad significativa en pacientes con EML4-ALK en estudios clínicos. Sin embargo también se ha informado de recaídas (o resistencia adquirida). Por lo tanto, hay todavía una necesidad no satisfecha para los pacientes que portan la fusión EML4-ALK.

Divulgación de la invención

20 La presente invención provee compuestos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una condición mediada por EML4-ALK⁺, la cual es cáncer de pulmón de células no pequeñas EML4-ALK⁺ (NSCLC).

En un aspecto, la invención provee un método para tratar una condición mediada por EML4-ALK⁺, la cual es un cáncer de pulmón de células no pequeñas EML4-ALK⁺, opcionalmente resistente a crizotinib, que comprende administrar a una célula o sujeto un compuesto de Fórmula I



25 o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo,

en donde R¹ es halo;

R² es H;

R³ is SO₂R⁷ en donde R⁷ es C₁₋₆ alquilo;

30 R⁴ es C₁₋₆ alcoxi;

R⁵ es piperidinilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆ alquilo;

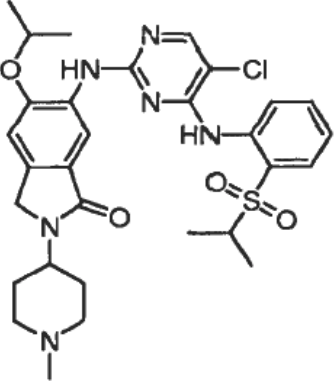
R⁶ es C₁₋₆ alquilo; o

R⁵ y R⁶ junto con los átomos de carbono al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que comprende tener 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

35 En una realización, R¹ en la Fórmula I es cloro. En otra realización, R⁴ es isopropoxi. En aún otra realización, R⁵ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman -CH₂-NR⁸-C(O)-, en donde R⁸ es hidrógeno o piperidinilo, sustituido opcionalmente con C1-6 alquilo.

En otra realización, el compuesto es seleccionado del grupo:

Compuesto	
1	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil] -pirimidin-2,4-diamina;
2	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
3	 (S)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
4	 (R)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;
5	 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina; y

Compuesto	
6	 <p data-bbox="347 743 1321 801">6-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;</p>

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En realizaciones particulares, el compuesto es 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)- N4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina o 6-{5-Chloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.

En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o uno cualquiera de los compuestos 1 a 6, para uso en el tratamiento de una condición mediada por EML4-ALK⁺, la cual es cáncer de pulmón de células no pequeñas EML4-ALK⁺.

10 En aún otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de Fórmula I, o uno cualquiera de los compuestos 1 a 6, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una condición mediada por EML4-ALK⁺, la cual es cáncer de pulmón de células no pequeñas EML4-ALK⁺.

En otra realización, la invención es pertinente a un Compuesto de Fórmula I, o uno cualquiera de los compuestos 1 a 6, para uso en el tratamiento de una condición mediada por de EML4-ALK⁺, la cual es cáncer de pulmón de células no pequeñas EML4-ALK⁺.

15 En cualquiera de los métodos y usos anteriores, los compuestos de Fórmula I pueden ser administrados a células o a un sujeto mamífero, particularmente un sujeto humano o animal.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la actividad antitumoral de un compuesto de la Fórmula I en un modelo de NSCLC de ratón NCI-H2228 cuando se dosifica una vez al día.

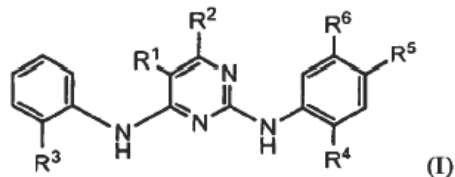
20 La Figura 2 y la Figura 3 muestran la actividad anticrecimiento tumoral de un compuesto de Fórmula I en tumores NCI-H2228 resistentes a crizotinib.

Modos de llevar a cabo la invención

25 Las anomalías genéticas en un locus del gen ALK han sido reportadas asociadas con varios cánceres. La fusión proteína- similar a 4 (EML4)-ALK asociada con microtúbulos del equinodermo debida al reordenamiento de cromosomas fue reportada en un subconjunto de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). (Soda et al., Nature 448, 561-566 (2007)). Se ha informado de amplificación, ganancia en el número de copias y mutaciones puntuales del gen ALK en un subconjunto de neuroblastoma. Los compuestos de la Fórmula I pueden ser utilizados para tratar pacientes con cáncer que portan genes de fusión de ALK debido a reordenamientos de cromosomas tales como pacientes de NSCLC con EML4-ALK, los cuales portan la amplificación, ganancia en número de copias o mutaciones puntuales del gen ALK tales como pacientes con neuroblastoma, u otro pacientes con tumores caracterizados por anomalías genéticas en el gen ALK o una expresión más alta de ALK que la del tejido normal.

30

En un aspecto, la invención provee un método para tratar una condición mediada por EML4-ALK⁺, la cual es un cáncer de pulmón de células no pequeñas EML4-ALK⁺, opcionalmente resistente a crizotinib, que comprende administrar a una célula o sujeto un compuesto de Fórmula I



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde R¹ es halo;

R² es H;

R⁴ es C₁₋₆ alcoxi;

R⁵ es piperidinilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆ alquilo;

10 R⁶ es C₁₋₆ alquilo; o

R⁵ y R⁶ junto con los átomos de carbono al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que comprende tener 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

La WO 2008/07368A1 describe la preparación de compuestos de Fórmula I. Como se muestra en la Figura 1, un compuesto de Fórmula I produjo una regresión total del tumor (T/C = 100%) en un modelo de NSCLC en ratón NCI-H2228 cuando se dosificó oralmente a 25 mg/kg una vez al día durante 2 semanas. Como se muestra en la Figura 2 y la Figura 3, un compuesto de la Fórmula I mostró actividad anticrecimiento tumoral significativa en NCI-H2228 resistente a crizotinib. El compuesto I es estudiado en ensayos clínicos tanto en pacientes con recaída con crizotinib como pacientes que no han recibido crizotinib.

En general, un compuesto de Fórmula I será administrado en cantidades terapéuticamente efectivas a través de cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la técnica, bien sea de manera individual o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores conocidos para las personas de experiencia normal en la técnica. Por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y trastornos del sistema inmune, la dosificación requerida variará también dependiendo del modo de administración, la condición particular que va a ser tratada y el efecto deseado.

Ejemplo 1

Actividad antitumoral en modelo NSCLC en ratón NCI-H2228

Crecimiento y proliferación celular in vitro. Las células NCI-H2228 fueron obtenidas de la American Type Culture Collection (ATCC) (Manassa, USA) y modificadas por infección viral para expresar luciferasa de manera estable. Para los ensayos de crecimiento y proliferación celular, se sembraron 2250 células en 50 µL de medio RPMI (Gibco, Carlsbad, CA) que contenía 10% de suero bovino fetal (FBS) (Gibco, Carlsbad, CA) en placas blancas de 384 pozos de fondo sólido (Corning, Acton, MA) utilizando instrumentación µ-Fill (Bio-Tek). Las placas fueron incubadas durante 1 hora en una incubadora para cultivo de tejidos a 37 °C antes de la adición del compuesto utilizando instrumentación MiniTrak (Perkin-Elmer). Se agregaron 50 nL de una placa de dilución 1:3 de compuestos a las placas de ensayo, dando concentraciones finales de 10000, 3333, 1111, 370, 123, 41, 14, 4.6, 1.5, 0.5 y 0.17 nM. Después de la adición del compuesto, las placas fueron incubadas durante 3 días a 37 °C en una incubadora para cultivo de tejidos. En el día 3, las placas fueron probadas en cuanto a crecimiento y proliferación celular por medio de la medición de la actividad de luciferasa en cada pozo individual. En detalle, se agregaron 25 µL de BRIGHTGLO® (Promega, Madison, WI) o BRITELITE™ (PerkinElmer, Waltham, Massachusetts) a cada pozo. Después de 10 minutos de incubación a temperatura ambiente, las placas fueron leídas utilizando un lector de placas Analyst GT-o Envision (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). El IC₅₀ fue interpolado como la concentración de compuesto necesaria para reducir el crecimiento y proliferación celular al 50% de un control en DMSO.

Modelo de tumor de xenoinjerto subcutáneo derivado de células NCI-H2228. El día de la implantación, se recolectaron células NCI-H2228 con tripsina/EDTA al 0.05% y se resuspendió en una mezcla de medio RPMI 1640 libre de suero y matrigel (BD Biosciences #354234, La Jolla, CA) a una relación de 1:1. Cinco millones de células

fueron implantadas subcutáneamente en el flanco posterior derecho de ratones SCID color beige. Cuando el tamaño del tumor alcanzó un volumen de 300-400 mm³, los tumores fueron recolectados y fueron cortados en piezas más pequeñas de 1-2 mm³ en medio de cultivo para implantación por replicación subcutánea. Después de que los tumores fueron replicados consecutivamente tres veces en ratones SCID de color beige, los tumores fueron considerados como tumores de reserva para implantaciones de estudio. Las piezas de tumor fueron mantenidas en una mezcla de medio RPMI1640 libre de suero y matrigel a una relación de 1:1 sobre hielo húmedo para implantar en ratones SCID de color beige. La implantación en ratones lampiños: 2-3 piezas del tumor con mezcla de matrigel fueron implantadas subcutáneamente en el flanco derecho de los ratones. Después de la implantación, los tumores fueron calibrados 3 veces por semana una vez que los tumores se hicieron palpables.

Los ratones SCID beige que portaban los tumores H2228 fueron distribuidos aleatoriamente en 5 grupos (n = 4 ratones por grupo) con un volumen de tumor promedio de 85 ± 35 mm³. El compuesto de prueba fue administrado por ingestión oral. Su exposición en los ratones SCID beige hembra que portaban el tumor fue evaluada en el día 14. El crecimiento tumoral fue calculado como % T/C como sigue: % T/C = ($\Delta T / \Delta C$) x 100, donde $\Delta T > 0$; o % T/C = ($\Delta T / \Delta T_i$) x 100, donde $\Delta T < 0$. Los cambios en el volumen tumoral (Δ volúmenes) para cada grupo tratado (T) y de control (C) fueron calculados para cada día; los tumores fueron medidos sustrayendo el volumen tumoral medio en el día del primer tratamiento (día de preparación) del volumen tumoral medio en el día de observación especificado.

Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos de Fórmula I inhiben el crecimiento y proliferación in vitro de la línea celular NCI-H2228 humana con EML4-ALK derivado de NSCLC.

Tabla 1

	IC ₅₀ (nm)
(5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina) (Compuesto 1)	11 nm
6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (Compuesto 6)	16 nm

El compuesto 1 fue probado en un modelo de xenoinjerto en ratón implantando subcutáneamente tejidos tumorales fragmentados de NCI-H2228. Como se muestra en la Figura 1, el compuesto 1 produjo una regresión del tumor completa cuando se dosificó oralmente a 25 mg/kg una vez al día durante 2 semanas. El compuesto fue bien tolerado y no se observó pérdida de peso corporal en el animal.

Ejemplo 2

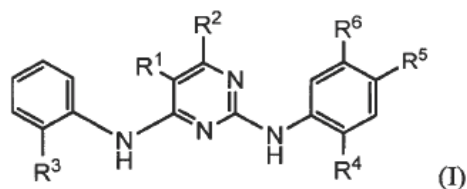
Actividad antitumoral en tumores resistentes a crizotinib

Los tumores por xenoinjerto en ratón derivados de NCI-H2228 fueron tratados con crizotinib de manera continua a 50 mg/kg durante 9 días, luego 75 mg/kg durante 9 días y luego a 100 mg/kg durante 33 días. Alternativamente, después de que los tumores por xenoinjerto derivados de NCI-H2228 fueron tratados con crizotinib durante 14 días a 100 mg/kg, el tratamiento con crizotinib fue detenido durante unos pocos días hasta que los tumores crecieron de nuevo. Una vez que los tumores crecieron de nuevo, los animales fueron tratados con crizotinib a 100 mg/kg hasta que los tumores se hicieron resistentes al tratamiento con crizotinib. Los tumores de cada animal individual fueron recolectados cuando se hicieron resistentes a crizotinib. Uno pocos de tales tumores resistentes fueron seleccionados aleatoriamente para estudios posteriores como se describe más adelante. Cada tumor resistente fue cortado en pequeñas piezas en la recolección y se implantó en 5 animales; cuando el tamaño del tumor fue lo suficientemente grande en los 5 animales, los tumores fueron recolectados y entonces implantados en 25 animales para la prueba del compuesto. Se utilizó también un trozo de los tumores recolectados para la extracción de ARN y secuenciación subsecuente del transcrito de EML4-ALK.

Como se muestra en la Figura 2, (5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina) (Compuesto 1) mostró actividad anticrecimiento tumoral significativa en NCI-H2228 resistente a crizotinib. En otros tumores NCI-H2228 resistentes a crizotinib, el Compuesto 1 mostró mejor actividad que el crizotinib a 100 mg/kg (Figura 3). Con base en los estudios de toxicología GLP durante 4 semanas, la exposición del Compuesto 1 asociada con 50 mg/kg en ratón se predice como inferior a la exposición al MTD en humanos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en donde R¹ es halo;

R² es H;

R³ is SO₂R⁷ en donde R⁷ es C₁₋₆ alquilo;

R⁴ es C₁₋₆ alcoxi;

R⁵ es piperidinilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆ alquilo;

10 R⁶ es C₁₋₆ alquilo; o

R⁵ y R⁶ junto con los átomos de carbono al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que comprende tener 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

para uso en un método para tratar un cáncer de pulmón de células no pequeñas EML4-ALK⁺, y opcionalmente resistente a crizotinib.

15 2. El compuesto para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 1, en donde R¹ en la Fórmula (I) es cloro.

3. El compuesto para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde R⁴ en la Fórmula (I) es isopropoxi.

20 4. El compuesto para uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R⁵ y R⁶ en la Fórmula (I) junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman -CH₂-NR⁸-C(O)-, en donde R⁸ es hidrógeno o piperidinilo, sustituido opcionalmente con C₁₋₆ alquilo.

5. El compuesto para uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicho compuesto de Fórmula (I) es seleccionado del grupo:

5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina;

5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;

25 (S)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;

(R)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina;

5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-2,4-diamina; y

6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

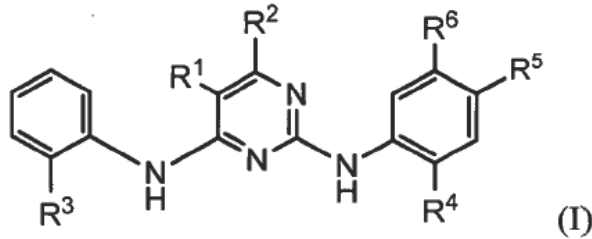
30 o un sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. El compuesto para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 5, en donde dicho compuesto es 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

35 7. El compuesto para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 5, en donde dicho compuesto es 6-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-(1-metil-piperidin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.

8. El compuesto para uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto es para tratar un sujeto humano o animal.

9. El uso de un compuesto de Fórmula (I)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde R¹ es halo;

R² es H;

R³ is SO₂R⁷ en donde R⁷ es C₁₋₆ alquilo;

R⁴ es C₁₋₆ alcoxi;

10 R⁵ es piperidinilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆ alquilo;

R⁶ es C₁₋₆ alquilo; o

R⁵ y R⁶ junto con los átomos de carbono al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que comprende tener 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

15 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas EML4-ALK⁺ y, opcionalmente resistente a crizotinib.

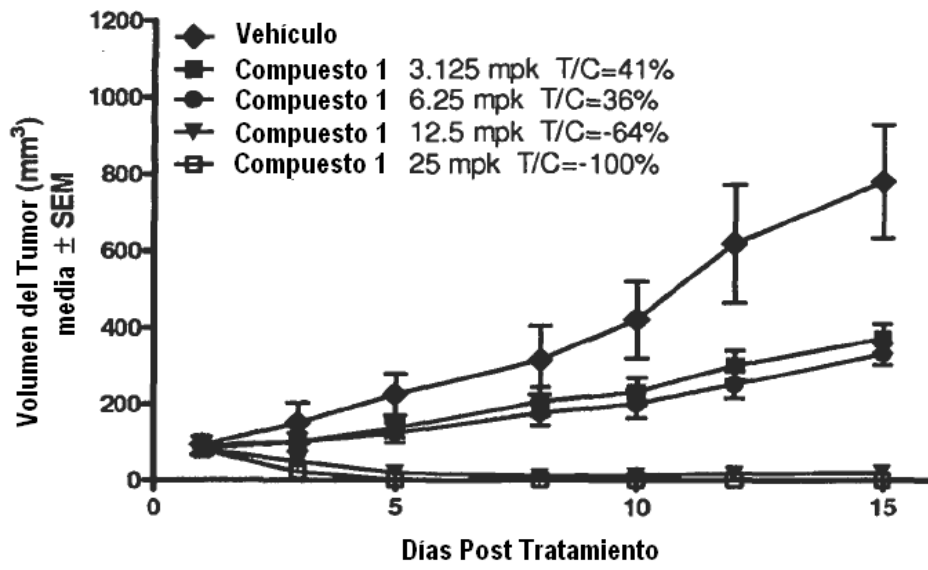


FIGURA 1

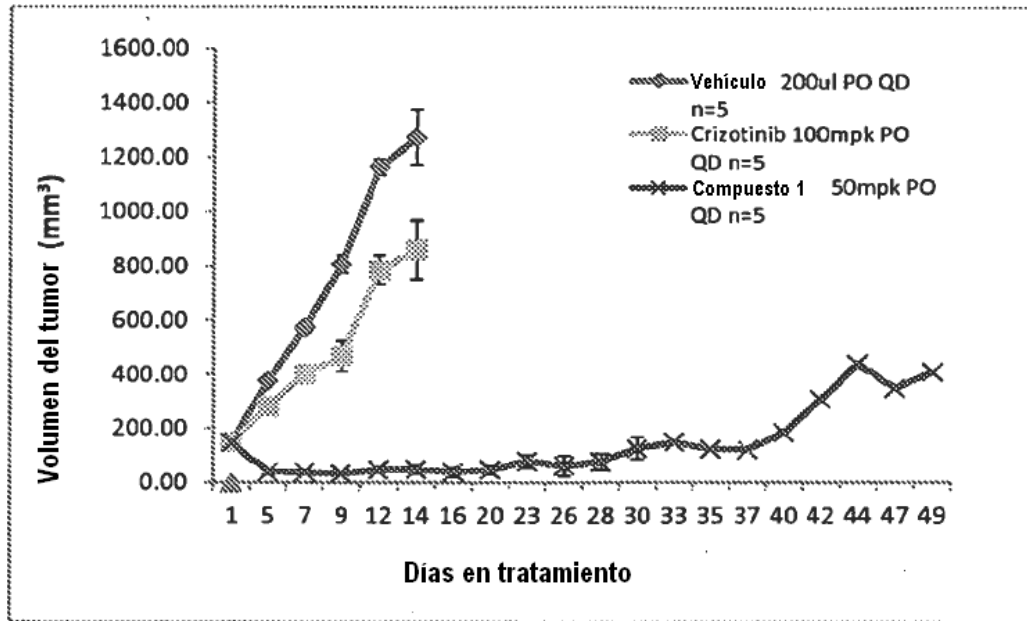


FIGURA 2

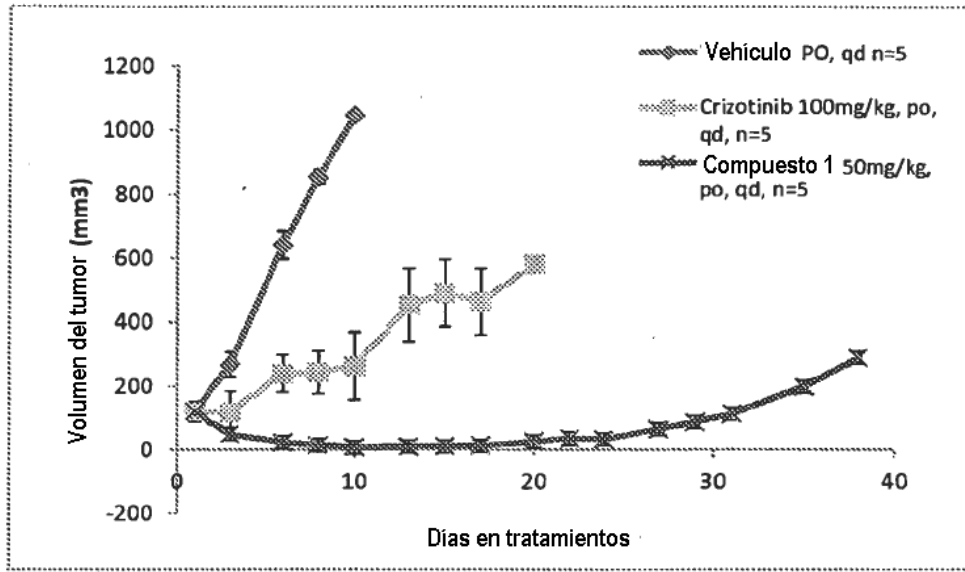


FIGURA 3