(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 762 641**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2015 PCT/CN2015/085727**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16015676**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2015 E 15826817 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3176160**

(54) Título: **Inhibidores de proteína quinasa de 2-aminopiridina sustituida con piridina**

(30) Prioridad:

31.07.2014 CN 201410371344

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2020

(73) Titular/es:

CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD (33.3%)
No. 369 Yuzhou South Road, Haizhou District Lianyungang, Jiangsu 222062, CN;
LIANYUNGANG RUNZHONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (33.3%) y
CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD. (33.3%)

(72) Inventor/es:

GONG, FENG;
LI, XINLU;
ZHAO, RUI;
ZHANG, XIQUAN;
XU, XINHE;
LIU, XIJIE;
XIAO, DENGMING y
HAN, YONGXIN

(74) Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 762 641 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

Inhibidores de proteína quinasa de 2-aminopiridina sustituida con piridina

Campo técnico

La presente invención pertenece al campo de la química medicinal, pertenece específicamente a sales de ácido farmacéuticamente aceptables de derivados de 2-aminopiridina sustituida con piridina.

Antecedentes

Estudios recientes de biología molecular indican que la vía de transducción de señal celular de tirosina quinasa (proteína tirosina quinasas, PTK) juega un papel extremadamente importante en la formación y desarrollo de tumores. La inhibición de la actividad de la tirosina quinasa puede reducir la activación de las vías de transducción de señales intracelulares, inhibiendo así la supervivencia y proliferación inducida por las células tumorales y logrando el efecto terapéutico del tumor.

La quinasa de linfoma anaplásico (ALK), como tirosina quinasa receptora, es miembro de la superfamilia de receptores de insulina y juega un papel importante en el crecimiento y desarrollo de las células tumorales. El gen ALK puede fusionarse con una variedad de genes de proteínas, expresarse para producir proteínas ALK y también puede generar variaciones tales como mutación, amplificación, y similares. En 1997, se describió originalmente el reordenamiento oncogénico del gen ALK en el brazo corto del cromosoma 2 de linfoma macrocítico alobiosis, después de lo cual también se descubrieron otras neoplasias malignas, tales como linfoma linfocítico B macrocítico difuso e histiocitosis de bola de tejidos malignos, así como una variedad de tumores sólidos que incluyen fibroblastoma inflamatorio, carcinoma de células escamosas del esófago, neuroblastoma junto con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) recientemente informado.

En 2007, se informó originalmente que el gen ALK puede codificar y producir ALK mediante la fusión del gen EML4 para formar el gen de fusión, y así promover el crecimiento de las células de cáncer de pulmón. La fusión EML4-ALK está causada por la inserción del brazo corto del cromosoma 2, y se han encontrado muchos tipos de variaciones hasta la fecha. La prueba muestra que todos los genes de fusión tienen funciones biológicas, y el producto que expresan es una tirosina quinasa quimérica, que comenzó a informarse gradualmente en el estudio asociado con NSCLC desde 2007.

Debido al descubrimiento del gen de fusión EML4-ALK y el efecto único del inhibidor de ALK en la población de subgrupos del mismo, NSCLC se puede dividir en diferentes subtipos tales como mutación EGFR, mutación KRAS, tipo de fusión del gen EML4-ALK y similares, según diferentes patogenias moleculares. En general, en pacientes con CPNM, la tasa positiva del gen de fusión EML4-ALK es baja en un intervalo entre 3 % y 7 %. El gen de fusión EML4-ALK presenta principalmente pacientes con adenocarcinoma de pulmón no fumadores y es mutuamente repulsivo con la mutación EGFR y la mutación KRAS. Un estudio realizado en 2010 mostró que la tasa positiva del gen de fusión EML4-ALK fue de 16,13 % en pacientes con adenocarcinoma de pulmón chino, significativamente mayor que la de pacientes europeos y estadounidenses; la tasa positiva fue de 19,23 % en pacientes con adenocarcinoma de pulmón no fumadores; su tasa de mutación fue de hasta 42,8 % en pacientes con adenocarcinoma de pulmón sin mutaciones EGFR y KRAS.

Aunque se han estudiado una gran cantidad de compuestos con actividad inhibidora de proteína quinasa, y se han lanzado algunos inhibidores de proteína quinasa para terapia antitumoral, puede surgir resistencia a fármacos. Por tanto, es urgente desarrollar nuevos inhibidores de proteína quinasa, tales como inhibidores de ALK quinasa, para prevención, mitigación y/o tratamiento de cánceres mediados por proteínas quinasas (tales como ALK), tales como carcinoma de pulmón no microcítico ALK-positivo (NSCLC) y similares.

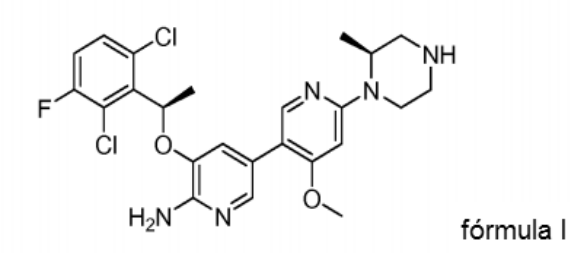
El documento WO 2006/021886 desvela compuestos de aminoheteroarilo que pueden actuar como inhibidores de la proteína quinasa c-Met y que pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos anormales del crecimiento celular, tales como cánceres.

El documento WO 2014/117718 desvela un derivado de 2-aminopiridina descrito como que tiene actividad inhibidora de proteína quinasa.

Eugen F Mesaros *et al.*: "Anaplastic lymphoma kinase inhibitors as anticancer therapeutics: a patent review", Expert Opinion on Therapeutic Patents, 30 de enero de 2014 (2014-01-30), páginas 1-26, XP0551 01706, ISSN: 1354-3776, DOI: 10,1517/13543776,2014,877890 discute varios inhibidores de ALK de molécula pequeña.

Explicación de la invención

En un aspecto, la presente solicitud proporciona una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metil piperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina (que tiene la siguiente estructura de fórmula I, denominado posteriormente compuesto de fórmula I),



fórmula I

en donde el ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona entre ácido sulfúrico, ácido carbónico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido trifluoroacético, ácido láctico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glicólico, ácido p-toluenosulfónico, ácido o-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido malónico, ácido cinámico, ácido málico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido acrílico, ácido crotónico, ácido oleico y ácido linoleico.

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un método para preparar una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, en donde el método comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con el ácido farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente.

En otro aspecto, la solicitud proporciona uso de una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, o la composición farmacéutica del mismo para fabricar un medicamento para tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas a proteína quinasas.

En otro aspecto más, la presente solicitud proporciona una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método para tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas a proteína quinasas.

Descripción detallada de la invención

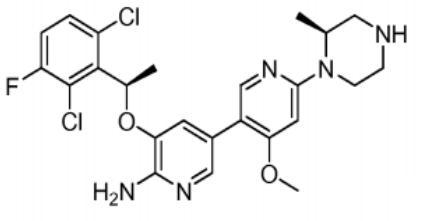
La siguiente descripción incluye detalles específicos para proporcionar una comprensión exhaustiva de varias realizaciones descritas. Sin embargo, la persona competente experta en la técnica reconocerá que, utilizando otros métodos, componentes, materiales y similares en lugar de uno o más de estos detalles específicos divulgados en este documento, se pueden lograr las realizaciones.

A menos que la presente solicitud requiera lo contrario, en la memoria descriptiva y reivindicaciones posteriores, la palabra "incluir (comprender)" y sus variantes en inglés tales como "incluye (comprende)" e "incluyendo (comprendiendo)" se interpretarán como significado abierto e inclusive, es decir, "incluyendo pero sin limitación".

En esta memoria descriptiva, la expresión "una realización" o "una realización" o "en otra realización" o "en algunas realizaciones" significa al menos una realización que incluye un elemento de referencia particular, estructura, o característica correspondiente a la realización. Por tanto, la expresión que aparece en diferentes ubicaciones en la especificación, "en una realización" o "en una realización" o "en otra realización" o "en algunas realizaciones" no se refiere necesariamente a la misma realización. Además, el elemento particular, estructuras o características pueden combinarse opcionalmente de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

Una reacción que incluye el "catalizador" mencionado incluye un catalizador, o dos o más catalizadores.

En un aspecto, la presente solicitud proporciona una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina (que tiene la estructura de fórmula I, denominado posteriormente compuesto de fórmula I).



fórmula I

En la preparación de una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, el ácido farmacéuticamente aceptable puede estar en una relación molar igual (la relación molar de un compuesto de fórmula I con el ácido es 1:1) o una relación molar diferente para la preparación de la sal, que depende que el ácido sea un ácido monobásico o ácido polibásico, y la sal deseada. Por ejemplo, en la sal, la relación molar de un compuesto de fórmula I al ácido farmacéuticamente aceptable es 1:0,5-4 o 1:1-3. En algunas realizaciones, la relación molar de un compuesto de fórmula I al ácido farmacéuticamente aceptable es 1:0,5, 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5 o 1:4.

En algunas realizaciones, una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula **I** provista en este documento se selecciona entre las siguientes sales:

(1) clorhidrato de 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metil piperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina; en algunas realizaciones, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido clorhídrico es 1:0,5, 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5 o 1:4; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido clorhídrico es 1:0,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido clorhídrico es 1:1; en una realización, la relación molar de un compuesto de fórmula I a ácido clorhídrico es 1:1,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido clorhídrico es 1:2; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido clorhídrico es 1:2,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido clorhídrico es 1:3.
(2) sulfato de 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metil piperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina; en algunas realizaciones, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido sulfúrico es 1:0,5, 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5 o 1:4; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido sulfúrico es 1:0,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido sulfúrico es 1:1; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido sulfúrico es 1:1,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido sulfúrico es 1:2; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido sulfúrico es 1:2,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido sulfúrico es 1:3.
(3) citrato de 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metil piperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina; en algunas realizaciones, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido cítrico es 1:0,5, 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5 o 1:4; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido cítrico es 1:0,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido cítrico es 1:1; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido cítrico es 1:1,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido cítrico es 1:2; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido cítrico es 1:2,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido cítrico es 1:3.
(4) malato de 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metil piperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina; en algunas realizaciones, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido málico es 1:0,5,1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5 o 1:4; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido málico es 1:0,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido málico es 1:1; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido málico es 1:1,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido málico es 1:2; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido málico es 1:2,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido málico es 1:3.
(5) maleato 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metil piperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina; en algunas realizaciones, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido maleico es 1:0,5, 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5 o 1:4; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido maleico es 1:0,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido maleico es 1:1; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido maleico es 1:1,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido maleico es 1:2; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido maleico es 1:2,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido maleico es 1:3.
(6) tartrato 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metil piperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina; en algunas realizaciones, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido tartárico es 1:0,5, 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5 o 1:4; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido tartárico es 1:0,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido tartárico es 1:1; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido tartárico es 1:1,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido tartárico es 1:2; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido tartárico es 1:2,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido tartárico es 1:3.

(7) fumarato 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metil piperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina; en algunas realizaciones, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido fumárico es 1:0,5, 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5 o 1:4; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido fumárico es 1:0,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido fumárico es 1:1; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido fumárico es 1:1,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido fumárico es 1:2; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido fumárico es 1:2,5; en una realización, la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido fumárico es 1:3.

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un método para preparar una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina, en donde el método comprende hacer reaccionar 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina (que tiene la estructura de fórmula I, denominado posteriormente compuesto de fórmula I) con el ácido farmacéuticamente aceptable, en donde el ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona entre ácido sulfúrico, ácido carbónico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido trifluoroacético, ácido láctico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glicólico, ácido p-toluenosulfónico, ácido o-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido malónico, ácido cinámico, ácido málico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido acrílico, ácido crotónico, ácido oleico y ácido linoleico.

En ciertas realizaciones de la preparación de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, la sal puede prepararse por reacción del compuesto de fórmula I disuelto en un disolvente único adecuado o disolventes mixtos que contienen el ácido correspondiente, o la sal puede obtenerse por reacción que el compuesto de fórmula se disuelve en un disolvente único adecuado o en una mezcla de disolventes seguido de adición del ácido correspondiente.

En ciertas realizaciones de la preparación de una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, el ácido farmacéuticamente aceptable puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula I en una relación molar igual (la relación molar del compuesto de fórmula I al ácido es 1:1) o una relación molar diferente, que depende que el ácido sea un ácido monobásico o ácido polibásico, y la sal deseada. Por ejemplo, en la preparación de la sal, la relación molar del compuesto de fórmula I al ácido es 1:0,5-4 o 1:1-3.

La sal ácida farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I también se puede preparar ajustando la cantidad de ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, relativo a la cantidad del compuesto de fórmula I, se usa cantidad estequiométrica o cantidad en exceso del ácido farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones de la preparación de la sal, la relación molar del compuesto de fórmula I al ácido farmacéuticamente aceptable es 1:0,5, 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5 o 1:4.

En ciertas realizaciones de la preparación de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, la temperatura de reacción es 0 °C al punto de ebullición del sistema disolvente, preferentemente 0 °C-50 °C, más preferentemente 0 °C-35 °C.

En ciertas realizaciones de la preparación de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, la reacción se realiza con protección de gas inerte tal como nitrógeno. En determinadas realizaciones, El tiempo de reacción es 0,5-5 h.

En determinadas realizaciones, disolventes adecuados incluyen éteres, alcoholes, cetonas, nitrilos, ésteres, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados y sus combinaciones. Ejemplos de disolventes incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, dioxano, diisopropil éter, dietil éter, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, formiato de etilo, hexano, cloruro de metileno, cloroformo y sus combinaciones.

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente.

"Vehículo y excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia inerte beneficiosa para la administración del ingrediente activo, incluyendo, pero sin limitación, cualquier sustancia de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador de sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente disgregante, agente suspensor, estabilizante, agente isotónico, disolvente y emulgente, que tenga licencia de la Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos y sea aceptable para humanos o animales (tal como ganado). Ejemplos no limitantes de los vehículos y excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares y diversos tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceite vegetal y polietilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse en formulaciones sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, pastas, emulsiones, suspensiones, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles, y similares.

Las rutas de administración típicas de la composición farmacéutica de la presente invención, incluyen, pero sin limitación, oral, rectal, transmucosa, administración enteral, o tópica, transdérmica, inhalada, parenteral, sublingual, intravaginal, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, y administración intravenosa. Es preferente la administración oral.

Se describe pero no se reivindica un método para regular la actividad de proteína quinasa, que comprende poner en contacto la proteína quinasa con una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I. Preferentemente, la proteína quinasa se selecciona entre ALK. Además, las proteínas quinasas comprenden quinasas mutadas, en donde las quinasas mutadas se seleccionan entre quinasa ALK mutada.

Se describe pero no se reivindica el uso de una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica del mismo para fabricación de un medicamento para tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en donde dichas enfermedades son las relacionadas con la actividad de proteína quinasa ALK mutada, tal como proliferación celular anormal, en donde la proliferación celular anormal incluye el cáncer.

Se describe, pero no se reivindica, el uso de una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica del mismo para fabricación de un medicamento para tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por ALK, dichas enfermedades mediadas por ALK incluyen, pero sin limitación, carcinoma pulmonar no microcítico ALK-positivo, linfoma anaplásico macrocítico, tumor inflamatorio miofibroblástico, carcinoma nasofaríngeo, cáncer de mama, cáncer colorrectal, linfoma linfocítico B macrocítico difuso, histiocitosis sistémica y neuroblastoma, y similares, Es preferente carcinoma pulmonar no microcítico ALK-positivo.

Además, se describe pero no se reivindica un método para tratamiento y/o profilaxis de enfermedades de mamíferos (tales como humanos), en donde dichas enfermedades son las relacionadas con la actividad de proteína quinasa (tal como ALK), el método comprende administrar a un mamífero (tal como humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica del mismo. La proteína quinasa preferente es ALK. Además, las proteínas quinasas comprenden quinasas mutadas, en donde las quinasas mutadas se seleccionan entre quinasa ALK mutada.

Se describe, pero no se reivindica, un método para tratamiento y/o profilaxis de enfermedades de mamíferos (tal como humanos), en donde las enfermedades son las relacionadas con la actividad ALK, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz a un mamífero (tal como humano) de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, o la composición farmacéutica del mismo. Enfermedades relacionadas con la actividad ALK incluyen, pero sin limitación, carcinoma pulmonar no microcítico ALK-positivo, linfoma anaplásico macrocítico, tumor inflamatorio miofibroblástico, carcinoma nasofaríngeo, cáncer de mama, cáncer colorrectal, linfoma linfocítico B macrocítico difuso, histiocitosis sistémica y neuroblastoma, y similares, incluyen preferentemente carcinoma pulmonar no microcítico ALK-positivo.

Además, la presente solicitud también proporciona una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica del mismo para usar en un método para modular la actividad de la proteína quinasa o para usar en un método para tratamiento y/o profilaxis de enfermedades de mamíferos (tal como humanos) asociadas con la actividad de proteína quinasa. La proteína quinasa preferente es ALK. Las proteína quinasas comprenden quinasas mutadas, en donde las quinasas mutadas se seleccionan entre ALK quinasa mutada.

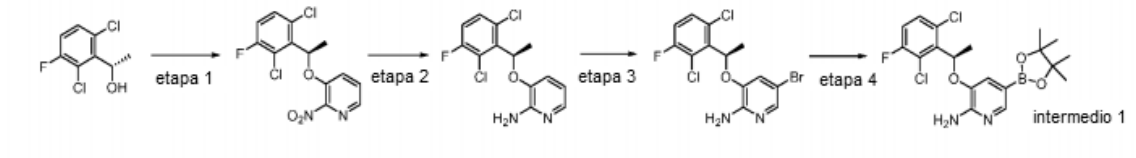
En algunas realizaciones, la presente solicitud también proporciona la sal de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, o la composición farmacéutica del mismo para usar en un método para modular la actividad de ALK o para usar en un método para tratamiento y/o profilaxis de enfermedades de mamíferos (tal como humanos) asociadas con la actividad de ALK. Enfermedades relacionadas con la actividad ALK incluyen, pero sin limitación, carcinoma pulmonar no microcítico ALK-positivo, linfoma anaplásico macrocítico, tumor inflamatorio miofibroblástico, carcinoma nasofaríngeo, cáncer de mama, cáncer colorrectal, linfoma linfocítico B macrocítico difuso, histiocitosis sistémica y neuroblastoma, y similares, incluyen preferentemente carcinoma pulmonar no microcítico ALK-positivo.

Ejemplo

El fin de los siguientes ejemplos específicos es facilitar a los expertos en la materia comprender e implementar más claramente la invención. No deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención, y son meramente ejemplos ilustrativos y representantes típicos de la invención. Todas las operaciones que involucran materias primas fácilmente oxidadas o fácilmente hidrolizadas se realizan en atmósfera de nitrógeno. A menos que se indique otra cosa, las materias primas usadas en la invención están disponibles comercialmente y se usan sin purificación adicional.

Ejemplo 1 Preparación del compuesto de fórmula I

Preparación del intermedio 1



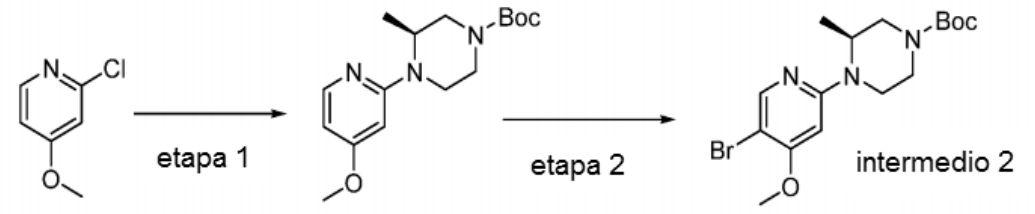
Etapa 1: (*S*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol (20,9 g, 0,10 mol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (200 ml), y después 3-hidroxi-2-nitropiridina (16,0 g, 0,11 mol) y trifenilfosfina (40,0 g, 0,15 mol) se añadieron posteriormente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, enfrió a 0 °C, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (40 ml, 0,15 mol) y la mezcla se agitó durante 12 horas a 0 °C. Después de evaporar el disolvente, el producto aceitoso resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar (*R*)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil)-2-nitropiridina (20,2 g, 61 % rendimiento). **Etapa 2:** A una solución de (*R*)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil)-2-nitropiridina (20,0 g, 60 mmol) en etanol (300 ml), se añadieron HCl 2 M (15 ml) y polvo de hierro reducido (27 g, 480 mmol) con agitación a 0 °C. Después de completar la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 12 horas, enfrió a temperatura ambiente, filtró, el filtrado se concentró para dar (*R*)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil)-2-aminopiridina (17,0 g, 94 % rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa. MS m/z [ESI]: 301,0 [M+1].

Etapa 3:

A una solución de (*R*)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil)-2-aminopiridina (15,0 g, 50 mmol) en acetonitrilo (200 ml), se añadió *N*-bromobutanimida (10 g, 56 mmol) en porciones con agitación a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después de evaporar el disolvente, se añadió diclorometano, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, secó con sulfato sódico anhidro, concentró a presión reducida, después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar (*R*)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil)-5-bromo-2-aminopiridina (9,88 g, 52 % rendimiento). MS m/z [ESI]: 380,9 [M+1].

Etapa 4: (*R*)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil)-5-bromo-2-aminopiridina (7,6 g, 20 mol), bispinacolatodiboro (7,56 g, 30 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (732 mg, 1 mmol) y acetato potásico anhidro (4,90 g, 50 mmol) se añadieron a dioxano seco (200 ml), purgaron con nitrógeno, la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después de refrigeración, la mezcla se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente, después el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar (*R*)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-aminopiridina (5,46 g, 64 % rendimiento). MS m/z [ESI]: 427,1 [M+1].

Preparación del Intermedio 2



Etapa 1:

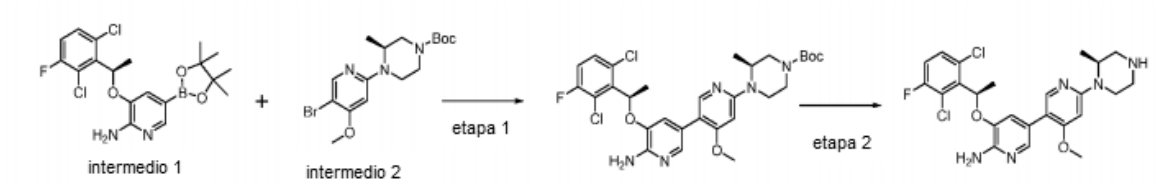
2-Cloro-4-metoxilpiridina (2,58 g, 18 mmol), (*S*)-3-metil-1-*t*-butoxi carbonil-piperazina (5,4 g, 27 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (824 mg, 0,9 mmol), BINAP (1,12 g, 1,8 mmol) y t-butóxido potásico (5,01 g, 45 mmol) se añadieron en tolueno seco (200 ml), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, filtró, concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto diana, rendimiento: 50 %. MS m/z [ESI]: 308,2 [M+1].

Etapa 2:

A una solución de (*S*)-4-(4-metoxilpiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,46 g, 8 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se añadió *N*-bromobutanimida (1,57 g, 8,8 mmol) en porciones con agitación a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas, se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente, después de añadir diclorometano, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, secó con sulfato sódico anhidro, concentró a presión reducida, después el residuo se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el intermedio 2, rendimiento: 75 %. MS m/z [ESI]: 386,1 [M+1].

Preparación del compuesto de fórmula I



Etapa 1:

(*S*)-4-(5-bromo-4-metoxilpiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (106 mg, 0,275 mmol), (*R*)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-aminopiridina (140 mg, 0,33,mol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (32 mg, 0,0275 mmol) y carbonato de cesio (179 mg, 0,55 mmol) se añadieron en dioxano seco (10 ml) y agua (1,5 ml), purgaron con nitrógeno. La mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante una noche. Después de refrigeración, la mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etoxil)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metil-4-*terc*-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina (70 mg), rendimiento: 42 %. MS m/z [ESI]: 606,2 [M+1].

Etapa 2:

A una solución de 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metil-4-*terc*-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina (67 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trifluoroacetato (1 ml) con agitación a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 1 hora. se añadió solución acuosa de hidróxido sódico (10 mol/l) para ajustar el pH a más de 13, y después se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, filtró, concentró, y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: metanol = 8:1 como eluyente) para dar 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina (30 mg), rendimiento: 55 %.
MS m/z [ESI]: 506,1 [M+1];
RMN ^{1}H (400 MHz, CDC13): δ = 7,94 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,28-7,32 (1H, m), 7,07 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,97 (1H, s), 6,04-6,13 (2H, m), 4,86 (2H, s), 4,57-4,59 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = MHz), 3,76 (3H, s), 3,07-3,33 (4H, m), 2,88-3,00 (1H, m), 1,84 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 2 Preparación de una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula **I**

1, Preparación de sal de citrato de un compuesto de fórmula I

A una solución de un compuesto de fórmula I (0,01 mol) en etanol se añadió solución de ácido cítrico-etanol (10 ml, 1,2 mol/l) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora, después se condensó para secar a presión reducida para dar sólido blanquecino, que se identifica como forma amorfa por difracción de rayos X de polvo, p.f.: 225,3-226,8 °C.

2, Preparación de sal de citrato de un compuesto de fórmula I

A una solución de un compuesto de fórmula I (0,01 mol) en acetona se añadió solución de ácido cítrico-acetona (10 ml, 1,2 mol/l) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora, después se condensó para secar a presión reducida para dar sólido, que se identifica como forma amorfa por difracción de rayos X de polvo.

3, Preparación de sal de citrato de un compuesto de fórmula I

A una solución de un compuesto de fórmula I (0,01 mol) en acetato de etilo se añadió solución de ácido cítrico-acetona (10 ml, 1,2 mol/l) con agitación a 20 °C. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora, se condensó para secar a presión reducida para dar sólido, que se identifica como forma amorfa por difracción de rayos X de polvo.

4, Preparación de sal de citrato de un compuesto de fórmula I

A una solución de un compuesto de fórmula I (0,01 mol) en 1,4-dioxano se añadió solución de ácido cítrico-acetona (10 ml, 1,2 mol/l) con agitación a 20 °C. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora, después se condensó para secar a presión reducida para dar sólido, que se identifica como forma amorfa por difracción de rayos X de polvo.

5, Preparación de sal de clorhidrato de un compuesto de fórmula I

A una solución de un compuesto de fórmula I (0,01 mol) en etanol se añadieron 5 ml de solución de ácido clorhídrico-etanol (10 %, p/p) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora, después el sólido se precipitó, y filtró. La torta de filtro se secó al vacío para dar sólido blanquecino, p.f.: 179,6-179,8 °C.

6, Preparación de sal de sulfato de un compuesto de fórmula I

A una solución de un compuesto de fórmula I (0,01 mol) en etanol se añadió solución de ácido sulfúrico-etanol (10 ml, 1,2 mol/l) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora, después el sólido se precipitó, y filtró. La torta de filtro se secó al vacío para dar sólido amarillo pálido, p.f.: 186,5-189,4 °C.

7, Preparación de sal de malato de un compuesto de fórmula I

A una solución de un compuesto de fórmula I (0,01 mol) en etanol se añadió solución de ácido málico-1,4-dioxano (10 ml, 1,2 mol/l) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora, después el sólido se precipitó, y filtró. La torta de filtro se secó al vacío para dar sólido blanquecino, p.f.: 190,4-191 °C.

8, Preparación de sal de maleato de un compuesto de fórmula I

A una solución de un compuesto de fórmula I (0,01 mol) en etanol se añadió solución de ácido maleico-acetato de etilo (10 ml, 1,2 mol/l) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora, después el sólido se precipitó, y filtró. La torta de filtro se secó al vacío para dar sólido blanquecino, p.f.: 179,9-180,1 °C.

9, Preparación de sal de tartrato de un compuesto de fórmula I

A una solución de un compuesto de fórmula I (0,01 mol) en etanol se añadió solución de ácido tartárico-acetona (10 ml, 1,2 mol/l) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora, después el sólido se precipitó, y filtró. La torta de filtro se secó al vacío para dar sólido blanquecino, p.f.: 225,8-226,0 °C.

10, Preparación de sal de fumarato de un compuesto de fórmula I

A una solución de un compuesto de fórmula I (0,01 mol) en etanol se añadió solución de ácido fumárico-etanol (10 ml, 1,2 mol/l) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora, después el sólido se precipitó, y filtró. La torta de filtro se secó al vacío para dar sólido blanquecino, p.f.: 185,3-187,7 °C.

Ejemplo 3 Experimento de farmacología

Se determinó la actividad inhibidora de un compuesto de fórmula I frente a ALK quinasa y ALK quinasa mutada, y el efecto terapéutico en xenoinjertos de carcinoma pulmonar no microcítico humano NCI-H2228 se ensayó en ratones desnudos mediante las siguientes pruebas. Se puede entender que una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I (por ejemplo, clorhidrato, sulfato, citrato, malato, maleato, tartrato, fumarato) tiene la misma actividad farmacológica *in vivo* que un compuesto de fórmula I.

1, <u>Ensayo de actividad de inhibición de ALK quinasa</u>

El siguiente método se usa para determinar la actividad inhibidora de ALK quinasa de un compuesto de fórmula I de la presente solicitud. La actividad inhibitoria se indicó mediante CI_{50}, que significa la concentración del compuesto cuando la actividad de ALK quinasa se inhibió 50%. La presente solicitud estableció y optimizó la plataforma de ensayo de actividad de ALK quinasa (comprada en Millipore) utilizando el método de fluorescencia homogénea de resolución temporal (HTRF, Cisbio) para medir la actividad del compuesto.

Materiales y métodos:

Materiales:

a. Placa de 384 pocillos blanca (Perkin Elmer, número de catálogo 607290/99)
b. Tampón HEPES: se formularon 50 ml de tampón HEPES 0,05 M con tampón HEPES 1 M (Invitrogen, n.º Catálogo 15630-080), tomando 2,5 ml de tampón HEPES 1 M, agregando la cantidad apropiada de agua destilada (ddH_2O), ajustando el pH a 7,0 con NaOH y finalmente agregando ddH_2O (agua doble destilada) hasta 50 ml.
c. ALK quinasa (Millipore).
d. Na_3VO_4 0,1 M
e. $MgCl_2$ 1 M
f. DTT 0,2 M
g. BAS 10 %

h. DMSO
i. ddH_2O
j. Compuesto de ensayo: Compuesto de fórmula I

Ensayo se realizó según el siguiente procedimiento:

1. Preparar tampón de reacción enzimática ALK: HEPES 50 mM (pH = 7,0), Na_3VO_4 0,1 mM, BAS 0,01 %, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 1 mM, poniendo en hielo para uso;
2. Usar DMSO 100 % para hacer una dilución en serie 3 veces del compuesto de 1 mM, agregando 4 µl de cada concentración a 96 µl de tampón de reacción, luego tomando 2,5 µl y agregándolo a la placa de 384 pocillos (OptiPlate-384, PerkinElmer), seguido de agregar 5 µl de quinasa, mezclados uniformemente por centrifugación, luego agregar 2,5 µl del líquido mezclado de ATP y péptido TK (concentración final de ATP es el valor de Km) para iniciar la reacción;
3. Poner la placa de 384 pocillos en una incubadora a 23 °C durante 120 minutos;
4. Añadir 5 µl de anticuerpo TK-Criptato, 5 µl de XL-665 marcado con estreptoavidina para detener la reacción;
5. Incubar en la incubadora (22-23 °C) durante 1 hora;
6. Usar un lector de microplaca Envision (PerkinElmer) para leer la señal fluorescente de la reacción: 320 nm de excitación, leer espectro de emisión de longitud de onda 665 nm;
7. Generar CI_{50} del compuesto frente a ALK: calcular CI_{50} del compuesto usando GraFit6.

CI_{50} de compuesto de fórmula I ensayado mediante el método anterior fue 1,96 nM, que indicó que el compuesto de fórmula I tiene alta actividad inhibidora de ALK.

2, <u>Ensayo de actividad de inhibición de ALK quinasa mutada</u>

La Tabla 1 enumera las actividades inhibidoras del compuesto de fórmula I frente a ALK quinasa mutada. Las ALK quinasas mutadas L1196M y G1269S de la presente memoria pueden obtenerse de fuentes comerciales.

Tabla 1

Actividades inhibidoras de un compuesto de fórmula I frente a ALK quinasas mutadas		
Compuesto de ensayo	CI_{50} de actividades inhibidoras frente a ALK quinasas mutadas (nM)	
	L1196M	G1269S
compuesto de fórmula I	35,1 ±5,3	61,3±7,9

3, Ensayo de efecto terapéutico en xenoinjertos de carcinoma pulmonar no microcítico humano NCI-H2228 en ratones desnudos

Se usó el siguiente método experimental: Se inocularon ratones desnudos por vía subcutánea con células de carcinoma pulmonar no microcítico humano NCI-H2228, los ratones se agruparon aleatoriamente (D0) y se administraron hasta que el tumor creció hasta 80-200 mm3. La dosis de administración y el régimen de administración se enumeran en la Tabla 2. Medición del volumen del tumor, pesaje de los ratones y registro de los datos dos veces por semana. Se calculó el volumen tumoral (V) como:

$$V = 1/2 \times a \times b^2,$$

en donde a y b representaron longitud y anchura respectivamente.

$$T/C(\%) = (T-T_0)/(C-C_0) \times 100,$$

en donde T, C respectivamente representó el volumen tumoral al final del experimento; T_0, C_0 representaron respectivamente el volumen tumoral al inicio del experimento.

Cuando se observó regresión tumoral, $T/C(\%) = (T-T_0)/T_0 \times 100$, en donde T fue el volumen tumoral al final del experimento; T_0 fue el volumen tumoral al inicio del experimento.

Tasa de inhibición (%) = 100-T/C(%), regresión parcial indicó que el tumor disminuyó pero no desapareció, regresión completa indicó que el tumor desapareció.

Tabla 2

efecto terapéutico de compuesto de fórmula I en xenoinjertos de carcinoma pulmonar no microcítico humano NCI-H2228 en ratones desnudos

Grupo	Administración	Vía	Volumen tumoral medio (mm^3)		Volumen tumoral medio (mm^3)		%T/C D21	% tasa de inhibición D21	Valores P D21	Regresión parcial (n)	Regresión completa (n)	Número de animales por grupo
			D0	DT	D21	DT						
Disolvente	D0-20	PO	139,6	±11,5	1319,8	±322,6	-	-	-	0	0	12
compuesto de fórmula I 12,5 mg/kg	D0-13	PO	134,3	±14,8	394,8	±315,6	22	78	0,000	1	0	6
compuesto de fórmula I 25 mg/kg	D0-13	PO	131,0	±7,2	21,7	±35,4	-83	183	0,000	2	4	6

En la Tabla: el grupo de disolvente (agua destilada conteniendo 0,1 % Tween-80) fue un grupo de control, el compuesto de los grupos de tratamiento se formuló con agua destilada conteniendo 0,1 % Tween-80.

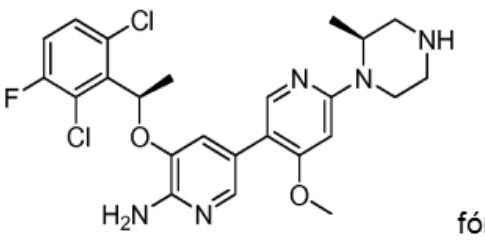
D0-20 representó administración una vez al día desde el día 0 (D0) durante 21 días consecutivos; D0-13 representó administración una vez al día desde el día 0 (D0) durante 14 días consecutivos.

El valor P se obtuvo por ensayo t de Student comparado con el grupo de control.

n fue el número de ratones, para el grupo de control, el número de ratones de ensayo n fue 12, y n fue 6 para el grupo de tratamiento

REIVINDICACIONES

1. Una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, en donde el compuesto de fórmula I tiene la siguiente estructura:



fórmula I,

en donde el ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona entre ácido sulfúrico, ácido carbónico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido trifluoroacético, ácido láctico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glicólico, ácido p-toluenosulfónico, ácido o-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido malónico, ácido cinámico, ácido málico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido acrílico, ácido crotónico, ácido oleico, y ácido linoleico.

2. La sal de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

clorhidrato de 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina,
sulfato de 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina,
citrato de 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina,
malato de 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina,
maleato de 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina,
tartrato de 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina, y
fumarato de 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridin-6-amina.

3. Un método para preparar la sal de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con el ácido farmacéuticamente aceptable, en donde el ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona entre ácido sulfúrico, ácido carbónico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido trifluoroacético, ácido láctico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glicólico, ácido p-toluenosulfónico, ácido o-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido malónico, ácido cinámico, ácido málico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido acrílico, ácido crotónico, ácido oleico, y ácido linoleico.

4. El método según la reivindicación 3, en donde la sal se prepara por reacción del compuesto de fórmula I disuelto en un único disolvente o en una mezcla de disolventes que contienen el ácido farmacéuticamente aceptable correspondiente, o la sal se prepara por reacción del compuesto de fórmula I disuelto en un único disolvente o en una mezcla de disolventes seguido de añadir un ácido correspondiente.

5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en donde la relación molar del compuesto de fórmula I al ácido farmacéuticamente aceptable es 1:0,5-4 o 1:1-3, por ejemplo 1:0,5, 1:1,1:1,5, 1:2,1:2,5, 1:3,1:3,5 o 1:4.

6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde la temperatura de reacción es 0 °C al punto de ebullición del sistema de disolventes, preferentemente 0 °C-50 °C, más preferentemente 0 °C-35 °C.

7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde el tiempo de reacción es 0,5-5 h.

8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en donde el disolvente se selecciona entre tetrahidrofurano, dioxano, diisopropil éter, dietil éter, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, formiato de etilo, hexano, cloruro de metileno, cloroformo, y cualquier combinación de los mismos.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. La sal de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o la composición farmacéutica según la reivindicación 9 para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas a una proteína quinasa mutada, en donde la proteína quinasa mutada es ALK quinasa mutada.

11. La sal de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o la composición farmacéutica según la reivindicación 9 para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por ALK quinasa.

12. La sal de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 11 en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por ALK quinasa, en donde las enfermedades mediadas por ALK quinasa incluyen carcinoma pulmonar no microcítico ALK-positivo, linfoma anaplásico macrocítico, tumor inflamatorio miofibroblástico, carcinoma nasofaríngeo, cáncer de mama, cáncer colorrectal, linfoma linfocítico B macrocítico difuso, histiocitosis sistémica, y neuroblastoma.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 2006021886 A **[0007]**
- WO 2014117718 A **[0008]**

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- **EUGEN F MESAROS *et al*.** Anaplastic lymphoma kinase inhibitors as anticancer therapeutics: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents,* 30 de enero de 2014, 1-26 **[0009]**