

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 944 857**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

C07C 303/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2020 PCT/US2020/023534**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2020 WO20197917**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2020 E 20719833 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2023 EP 3946620**

54 Título: **Sales del compuesto 5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona como inhibidores de ERK**

30 Prioridad:

27.03.2019 US 201962824481 P

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

26.06.2023

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**COATES, DAVID ANDREW;
JOSEPH, SAJAN;
POLIZZI, MARK ANDREW y
REMICK, DAVID MICHAEL**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 944 857 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

Sales del compuesto 5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona como inhibidores de ERK

La presente invención proporciona nuevas formas de sales cristalinas de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona útiles en el tratamiento de determinados tipos de cáncer.

La 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona se divulga en el documento US9469652 como un inhibidor de ERK1/2 útil en el tratamiento de determinados tipos de cáncer. Erk está implicado en varios tipos diferentes de cáncer. Por ejemplo, cáncer de cabeza y cuello, véase Rampias, T., *et al.*, Clin. Cancer Therapy, 2014, 20(11):2933-2946; para el cáncer de hígado, véase Yang, S., *et al.*, Oncology letters, 2017, 13(3):1041-1047; para el cáncer de mama, véase Bartholomeusz, C., *et al.*, The Oncologist, 2012, 17:766-774 y Santen, R., *et al.*, J. Steroid Biochem. & Mol. Bio., 2002, 80:239-256; para el cáncer biliar, véase Marks, E., *et al.*, World J. Gastroenterology, 2016, 22(4):1335-1347; para la leucemia, véase Steelman, L., *et al.*, Leukemia, 2011, 25:1080-1094; y para el cáncer de tiroides, véase Nikiforov, Y., Mod. Pathol., 2008, 21(supl. 2):S37-S43.

La solubilidad de la 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolina-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona es mucho menor a pH elevado y esto impide la disolución del fármaco. El pH estomacal elevado puede deberse a factores intrínsecos, tales como la edad, la etnia o afecciones subyacentes, tales como la aclorhidria. También puede deberse a factores extrínsecos, tales como deficiencias de vitaminas o nutrientes, intervenciones quirúrgicas previas en el estómago, niveles elevados de estrés, determinados suplementos dietéticos, determinadas infecciones o tratamientos concomitantes para reducir la acidez, tales como bloqueadores H2, inhibidores de la bomba de protones o antiácidos. También es frecuente que a los pacientes sometidos a tratamiento oncológico se les recete un tratamiento relacionado con la bomba de protones para controlar los efectos secundarios (N. R. Budha, *et al.*, Clinical Pharmacology and Therapeutics, agosto de 2012, 92(2):203-213). Dado que se requiere una exposición homogénea en toda la población de pacientes, se desea descubrir una forma sólida física y químicamente estable que elimine la limitación de solubilidad inherente.

La presente invención proporciona formas de sal de ácido metanosulfónico y ácido 4-metilbencenosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona con solubilidad mejorada con respecto a la forma de base libre. Algunos de los compuestos también tienen propiedades físicas o químicas mejoradas con respecto a la forma de base libre, por ejemplo, la solubilidad y la capacidad de formación de comprimidos.

La presente invención proporciona un compuesto que es la sal de ácido metanosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona. Preferentemente, el compuesto es un dihidrato.

La presente invención también proporciona un compuesto que es la sal de ácido 4-metilbencenosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona.

En una realización, la sal de ácido metanosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona está en forma cristalina. Preferentemente, el compuesto es un dihidrato. En una realización, la sal de ácido metanosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona está en una forma cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos (radiación CuK α , λ = 1,54060 Å) que comprende un pico a 20,2 y uno o más picos a 20,9, 16,9, y 23,8 ($2\theta \pm 0,2^\circ$). En una realización, la sal dihidrato de ácido metanosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona está en una forma cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos (radiación CuK α , λ = 1,54060 Å) que comprende un pico a 16,6 y uno o más picos a 15,9, 27,1, y 15,6 ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

En una realización, la sal de ácido 4-metilbencenosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona está en forma cristalina. En una realización, la sal de ácido 4-metilbencenosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona está en una forma cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos (radiación CuK α , λ = 1,54060 Å) que comprende un pico en 4,4 y uno o más picos en 22,1, 11,6, y 17,3 ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la sal de ácido metanosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona y uno o más de un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el compuesto es un dihidrato. Preferentemente, la composición farmacéutica (al 100 % peso (p) del comprimido) comprende aproximadamente un 65 % en peso del compuesto. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende aproximadamente un 65 % en peso del compuesto, aproximadamente un 26 % en peso de diluyente/aglutinante, aproximadamente un 5 % en peso de disgregante, aproximadamente un 2 % en peso de lubricante y aproximadamente un 2 % en peso de deslizante. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende aproximadamente un 65 %

en peso del compuesto, aproximadamente un 26 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente un 5 % en peso de croscarmelosa sodio, aproximadamente un 2 % en peso de estearilfumarato de sodio y aproximadamente un 2 % en peso de dióxido de sílica.

5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la sal de ácido 4-metilbencenosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona y uno o más de un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona la sal de ácido metanosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona para su uso en terapia. La presente invención también proporciona la sal de ácido metanosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona para su uso en el tratamiento del cáncer. La presente invención también proporciona la sal de ácido metanosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona para su uso en el tratamiento del melanoma, el cáncer colorrectal, el cáncer de páncreas, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de hígado, el cáncer de mama, el cáncer biliar, la leucemia o el cáncer de tiroides. Preferentemente, el compuesto es un dihidrato. La presente invención proporciona la sal de ácido 4-metilbencenosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona para su uso en terapia. La presente invención también proporciona la sal de ácido 4-metilbencenosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona para su uso en el tratamiento del cáncer. La presente invención también proporciona la sal de ácido 4-metilbencenosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona para su uso en el tratamiento del melanoma, el cáncer colorrectal, el cáncer de páncreas, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de hígado, el cáncer de mama, el cáncer biliar, la leucemia o el cáncer de tiroides.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un ser humano.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" (o "tratamiento") se refiere al proceso que implica ralentizar, interrumpir, detener, controlar, reducir o revertir la progresión o la gravedad de un síntoma, un trastorno, una afección o una enfermedad, tal como un cáncer.

Un compuesto de la presente invención puede prepararse mediante una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica, algunos de los cuales se ilustran en las preparaciones y los ejemplos siguientes.

30 Las etapas sintéticas específicas de cada una de las vías descritas pueden combinarse de diferentes maneras, o junto con etapas de diferentes procedimientos, para preparar el compuesto descrito en el presente documento. Los productos se pueden recuperar por medio de procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica, incluidos la extracción, la evaporación, la precipitación, la cromatografía, la filtración, la trituración y la cristalización. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente disponibles para los expertos en la técnica.

35 A menos que se indique específicamente, las abreviaturas usadas en la presente memoria se definen de acuerdo con Aldrichimica Acta, vol. 17, n.º 1, 1984. Otras abreviaturas se definen de la siguiente manera: "ACN" significa acetonitrilo; "API" significa principios activos farmacéuticos ("active pharmaceutical ingredients"); "DCM" significa diclorometano o cloruro de metileno; "EtOAc" significa acetato de etilo; "EtOH" significa etanol o alcohol etílico; "FaSSIF" significa líquido intestinal simulado en ayunas ("fasted state simulated intestinal fluid"); "FedSSIF" significa fluido intestinal simulado en estado de alimentación ("fed state simulated intestinal fluid"); "h" significa hora u horas; "IPA" significa isopropanol o alcohol isopropílico; "kN" significa kilonewtons; "MeOH" significa metanol o alcohol metílico; "mesilato" significa ácido metanosulfónico; "MPa" significa megapascals; "PK" significa farmacocinética; "pKa" significa constante de disociación del ácido; "IBP" significa inhibidor de la bomba de protones; "HR" significa humedad relativa; "rpm" significa revoluciones por minuto; "SGF" significa líquido gástrico simulado ("simulated gastric fluid"); "TFA" significa ácido trifluoroacético; "THF" significa tetrahidrofurano y "tosilato" significa ácido 4-metilbencenosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico.

Preparaciones y ejemplos

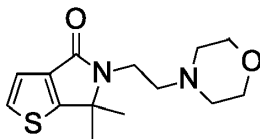
Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran con más detalle la invención.

50 La 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona puede prepararse como se describe en el documento US9469652 y también puede identificarse en el presente documento como la base libre.

Las siguientes preparaciones también pueden usarse como intermedios en la preparación de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona y los ejemplos de sales de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona que se describen a continuación.

Preparación 1

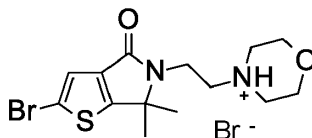
6,6-Dimetil-5-(2-morfolinoetil)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona



- El ácido 2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiófen-3-carboxílico (6,5 g, 34,9 mmol) se disuelve en MeOH (49,5 ml, nota: también puede utilizarse agua como disolvente de la reacción con resultados similares), seguido de la adición de 2-morfolinoetan-1-amina (5,5 ml, 41,9 mmol). La mezcla resultante se sella en un reactor y se calienta hasta 140 °C durante 21,0 horas. Se enfría el reactor y se concentra la mezcla de reacción para obtener el compuesto del título en forma de aceite (10,8 g, 89 %, aproximadamente 81 % de potencia). El compuesto del título bruto se disuelve en IPA (104 ml) con calentamiento y se calienta con agitación hasta 50 °C. Se disuelve ácido L-tartárico (4,7 g, 31,2 mmol) en IPA (100 ml) y se añade a la mezcla durante 0,5 h. La suspensión resultante se calienta brevemente hasta 75 °C y después se enfría hasta 22 °C durante 2,0 horas. Los sólidos se filtran, se lavan con IPA (100 ml) y se secan en una estufa de vacío a 45 °C para obtener el compuesto del título como una sal L-tartrato en forma de un sólido cristalino blanco (11,6 g, 86 %). El L-tartrato de 6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona se disuelve en una mezcla de DCM y NaOH 1 M y la fase orgánica se separa y se lava con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se concentra para obtener el compuesto del título en un rendimiento fundamentalmente cuantitativo a partir de la sal tartrato como un aceite espeso que cristaliza en reposo para producir un sólido ceroso. MS (m/z: 281,1 (M+H)).

Preparación 2

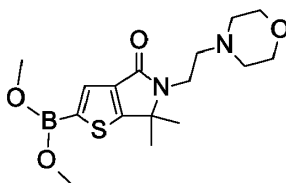
Bromhidrato de 2-bromo-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona



- La 6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona (0,5 g, 1,78 mmol) se disuelve en MeOH (5 ml). La mezcla se calienta hasta 45 °C y se añade bromo (0,37 ml, 7,12 mmol) en porciones durante aproximadamente 2 horas. La suspensión resultante se enfría hasta 22 °C y los sólidos se filtran, se lavan con IPA y se secan para obtener el compuesto del título (0,46 g, 58 %). MS (m/z: 359,0 (M+H)).

Preparación 3

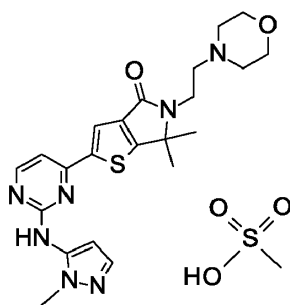
- {6,6-Dimetil-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-4-oxo-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il}boronato de dimetilo



- Se reúne 2-bromo-6,6-dimetil-5-(2-morfolinoetil)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona (200 g, 556,67 mmol) con THF (3 l) en una atmósfera de nitrógeno de 15 a 30 °C y se agita la mezcla resultante durante 0,5 h. La mezcla se enfría de 0 a 10 °C y se añade borato de trimetilo (86,77 g, 835,05 mmol), seguido de cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (419,42 ml, 835,05 mmol). El intermedio se utiliza directamente sin aislamiento.

Ejemplo 1

Sal de ácido metanosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona



La 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona (10,0 g, 22 mmol) se suspende en acetona (100 ml) y se agita a 60 °C a 1000 rpm. Se añade lentamente ácido metanosulfónico (2,4 g, 1,600 ml, 25 mmol). La mezcla se agita durante 60 minutos a 60 °C y da lugar a una suspensión espesa de color blanquecino. El sólido se recoge por filtración y se seca 80 °C durante 2 horas para obtener el compuesto del título (12,1 g, 98,9 %).

Difracción de rayos X de polvos (XRD)

Se obtienen los patrones de XRPD de los sólidos cristalinos en un difractómetro de rayos X de polvos Bruker D4 Endeavor, equipado con una fuente de CuK α λ y un detector Vantec, que funciona a 35 kV y 50 mA. La muestra se escanea entre 4 y 40° en 2 θ , con un tamaño de etapa de 0,008° en 2 θ y una velocidad de escaneo de 0,5 segundos/etapa, y con divergencia de 1,0 mm, antidispersión fija de 5,28 y rendijas de detector de 11,3 mm. El polvo seco se coloca en un portamuestras de cuarzo y se obtiene una superficie lisa con un portaobjetos de vidrio. Se registran los patrones de difracción de la forma cristalina a temperatura y humedad relativa ambiente. Las posiciones de los picos de los cristales se determinan en MDI-Jade tras el desplazamiento del patrón completo basado en un patrón interno NIST 675 con picos a 8,853 y 26,774 2 θ . Es bien sabido en la técnica de la cristalografía que, para cualquier forma cristalina dada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferente que surge de factores, tales como la morfología y el hábito del cristal. Cuando los efectos de la orientación preferente están presentes, las intensidades de los picos se alteran, pero las posiciones de los picos característicos del polimorfo no se modifican. Véase, por ejemplo, The United States Pharmacopeia, n.º 23, Formulario Nacional n.º 18, páginas 1843 a 1844, 1995. Además, también es muy conocido en la técnica de la cristalografía que, para cualquier forma cristalina dada, las posiciones de los picos angulares pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de los picos pueden cambiar debido a una variación en la temperatura o la humedad a la que se analiza una muestra, al desplazamiento de la muestra o a la presencia o ausencia de un patrón interno. En el presente caso, una variabilidad de la posición del pico de $\pm 0,2$ en 2 θ tendrá en cuenta estas posibles variaciones sin obstaculizar la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada. La confirmación de una forma cristalina se puede hacer en función de cualquier combinación exclusiva de picos distintivos.

Una muestra preparada de la sal de ácido metanosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona cristalina se caracteriza por un patrón de XRD con radiación CuK α que tiene picos de difracción (valores 2-theta) como se describe en la siguiente tabla 1 y, en concreto, porque tiene picos a 20,2 en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 20,9, 16,9 y 23,8; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

Tabla 1: Picos de difracción de rayos X de polvos del ejemplo cristalino 1

Ejemplo 1 Posiciones de los picos		
Pico	Ángulo (°2-Theta) +/- 0,2°	Intensidad Relativa (% del pico más intenso)
1	12,3	25,3 %
2	16,0	24,3 %
3	16,9	49,8 %
4	19,2	25,1 %
5	20,2	100,0 %
6	20,9	52,6 %

Ejemplo 1 Posiciones de los picos		
Pico	Ángulo ($^{\circ}$ 2-Theta) $\pm$ 0,2 $^{\circ}$	Intensidad Relativa (% del pico más intenso)
7	21,9	28,9 %
8	23,8	31,6 %
9	25,5	15,0 %
10	27,1	21,4 %

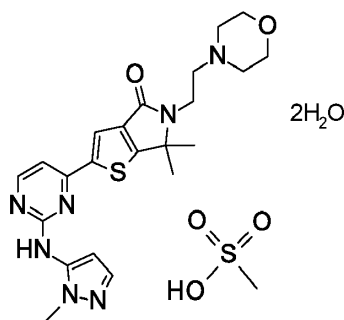
Preparación alternativa del ejemplo 1

Sal de ácido metanosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona

- 5 Se añade ácido metanosulfónico (110 mg, 1,14 mmol) a una solución de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona (518 mg, 1,14 mmol) en una mezcla de MeOH (6 ml) y DCM (6 ml). La mezcla se somete a sonicación durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se concentra al vacío para obtener el compuesto del título (633 mg, 100 %). MS (m/z): 454 (M+1).

Ejemplo 2

- 10 Sal dihidrato de ácido metanosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona



- 15 La 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona (16,07 g, 35,4 mmol) se suspende en etanol al 90 %, se agita y se calienta hasta 70 $^{\circ}$ C. Se añade más etanol (100 ml) para obtener una solución. Se añade gota a gota ácido metanosulfónico (3,75 g, 39 mmol) y se enjuaga con etanol al 90 % (2 ml). La mezcla se enfría hasta 60 $^{\circ}$ C y se añaden semillas del compuesto del título, que se disolvieron al añadirlas. La adición de semillas se repite a 50 $^{\circ}$ C. La mezcla se agita a 50 $^{\circ}$ C durante 2 h y luego se enfría hasta temperatura ambiente. El precipitado resultante se aísla por filtración y se deja secar al aire para obtener el compuesto del título (13,4 g, 70 %).

- 20 Una muestra preparada de la sal de ácido metanosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona cristalina se caracteriza por un patrón de XRD con radiación CuK α que tiene picos de difracción (valores 2-theta) como se describe en la siguiente tabla 2 y, en concreto, porque tiene picos a 16,6 en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 5,9, 27,1 y 15,6; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

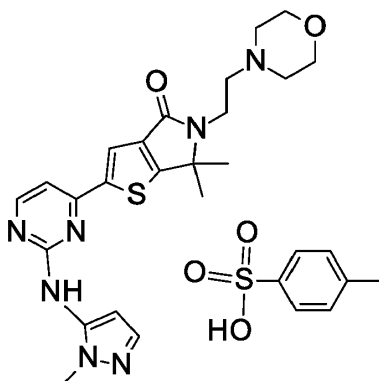
- 25 Tabla 2: Picos de difracción de rayos X de polvos del ejemplo cristalino

Ejemplo 2 Posiciones de los picos		
Pico	Ángulo ($^{\circ}$ 2-Theta) $\pm$ 0,2 $^{\circ}$	Intensidad Relativa (% del pico más intenso)
1	10,2	26,0 %

Ejemplo 2 Posiciones de los picos		
Pico	Ángulo (°2-Theta) +/- 0,2°	Intensidad Relativa (% del pico más intenso)
2	12,1	29,9 %
3	15,6	91,2 %
4	15,9	96,8 %
5	16,6	100,0 %
6	18,5	40,6 %
7	21,0	81,9 %
8	23,5	71,2 %
9	24,5	32,2 %
10	27,1	94,8 %

Ejemplo 3

Sal de ácido 4-metilbencenosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona



5

La 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona (1125 mg, 2,5 mmol) se suspende en etanol al 95 % (10 ml) y se agita la mezcla a 70 °C a 1000 rpm. Se disuelve ácido 4-toluenosulfónico (460 mg, 2,7 mmol) en EtOAc (5 ml) y la suspensión inicial se convierte en un sólido amarillo gomoso. La mezcla se agita durante 30 minutos y se obtiene un sólido blanco. El sólido se recoge por filtración y se seca a 60 °C al vacío para obtener el compuesto del título.

10

Una muestra preparada de la sal de ácido 4-metilbencenosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona cristalina se caracteriza por un patrón de XRD con radiación CuK α que tiene picos de difracción (valores 2-theta) como se describe en la siguiente tabla 3 y, en concreto, porque tiene picos a 4,4 en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 22,1, 11,6 y 17,3; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

15

Tabla 3: Picos de difracción de rayos X de polvos del ejemplo cristalino 3

Ejemplo 3 Posiciones de los picos		
Pico	Ángulo ($^{\circ}$ 2-Theta) $\pm$ 0,2 $^{\circ}$	Intensidad Relativa (% del pico más intenso)
1	4,4	100,0 %
2	11,6	23,9 %
3	12,8	16,1 %
4	13,6	16,0 %
5	14,3	21,3 %
6	17,3	23,1 %
7	18,2	19,4 %
8	22,1	40,3 %
9	26,1	18,4 %
10	27,4	21,6 %

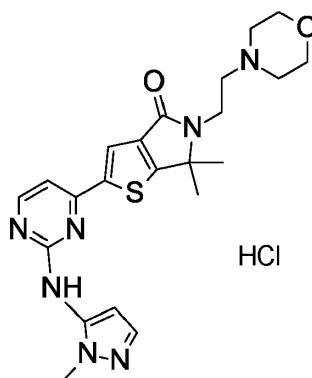
Preparación alternativa del ejemplo 3

Sal de ácido 4-metilbencenosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona

- 5 El ácido 4-metilbencenosulfónico monohidratado (216 mg, 1.14 mmol) se disuelve en DCM (3 ml) y se añade a una solución de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona (516 mg, 1,14 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se somete a sonicación durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se concentra al vacío para obtener el compuesto del título (708 mg, 100 %). MS (m/z): 454 (M+1) y 171 (M+1).

10 Ejemplo de referencia 4

Clorhidrato de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona



- 15 Se añade lentamente ácido clorhídrico concentrado (10 ml, 120 mmol) a una solución de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona (500 mg, 1,10 mmol) en MeOH (50 ml). La mezcla se somete a sonicación durante 20 minutos a temperatura ambiente. La reacción se concentra al vacío para obtener el compuesto del título (531 mg, 98 %). MS (m/z): 454 (M+1).

Ensayos

Solubilidad

Se prevé que las sales (cristalinas) tengan una solubilidad más baja a pH bajo, pero pueden mantener una solubilidad más alta si son metaestables con respecto a la solubilidad de la base libre cerca o por encima del pKa. El grado de estabilidad no es predecible, sino que debe determinarse a partir de experimentos de disolución y solubilidad.

- 5 El propósito de este ensayo es medir la solubilidad de determinadas formas sólidas de la presente invención en comparación con la 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona (base libre). La determinación de pKa se realiza mediante un método UV-métrico. La muestra se valora en una triple valoración rápida-UV entre pH 2 y 12 a una concentración de 31 a 19 µM en condiciones acuosas. Posteriormente, la muestra se valora en tres valoraciones UV-métricas de pH 1,5 a 10 a una concentración de 30 a 27 µM sin precipitación y se notifican los promedios de pKa observados.

- 10 Para determinar la solubilidad de las tres formas cristalinas diferentes, se añade una sola parte alícuota del medio de ensayo (2 ml, véase la tabla 4) a una muestra pesada con precisión. Las muestras se mezclan a temperatura ambiente durante 24 horas. Si se observa una disolución, se añade más material cristalino y se agita la suspensión durante al menos 2 horas, tras lo cual se extrae una parte alícuota, se filtra a través de un filtro de PTFE de 0,45 µm y se caracteriza por HPLC utilizando las siguientes condiciones de HPLC: Columna Waters XBridge Phenyl, 4,6 x 100 mm, 3,5 µm, la fase móvil A es NH₄OH al 0,0 % en agua, la fase móvil B es MeOH, el diluyente es 75 % de ACN y 25 % de agua, el gradiente es A al 50 % en el momento 0, A al 25 % en el momento de 10 a 13 minutos, y A al 50 % en el momento de 13,1 a 18 minutos, con un caudal de 0,9 ml/minuto, una temperatura de columna de 35 °C, UV a 225 nM, un volumen de inyección de 5 µl, y un automuestreador a temperatura ambiente. Los sólidos remanentes se secan al aire antes del análisis por XRPD. Una réplica de cada muestra se analiza por triplicado con HPLC. La medición del pH de la solución se realiza con un equipo de pH científico calibrado. La 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona (base libre) tiene dos sitios de pKa básicos de 2,3 y 6,3 dentro del intervalo de pH fisiológico pertinente. La solubilidad de equilibrio en fluidos intestinales simulados de la base libre (supuestamente cristalina) comparada con la sal cristalina de dihidrato de ácido metanosulfónico (ejemplo 2) y la sal de ácido 4-metilbencenosulfónico (ejemplo 3), (supuestamente cristalina) se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Solubilidades de equilibrio de formas sólidas cristalinas en fluidos intestinales simulados

Medios	Base libre		Ácido metanosulfónico dihidratado, ejemplo 2		Ácido 4-metilbencenosulfónico, ejemplo 3	
	mg/ml	pH	mg/ml	pH	mg/ml	pH
SGF	3,70	5,05	>9,70	2,62	7,08	2,46
FaSSIF	0,13	6,70	>19,00	5,33	12,24	5,44
FedSSIF	5,65	5,36	>20,34	5,09	13,49	5,04

- 30 Estos resultados indican que la base libre tiene un comportamiento de solubilidad de base libre prototípico con mayor solubilidad a pH bajo y menor solubilidad a pH alto Véase, por ejemplo, P. Stahl, *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, VCHA/Wiley-VCH, 2ª ed. revisada. Además, tanto la forma de sal del ácido metanosulfónico dihidratado (ejemplo 2) como la del ácido 4-metilbencenosulfónico (ejemplo 3) tienen mayor solubilidad en FaSSIF y FedSSIF en comparación con la base libre. Además, la sal dihidrato de ácido metanosulfónico (ejemplo 2) es físicamente estable con respecto a la conversión de forma mediada por solución en FaSSIF y FedSSIF.

35 Modelización

- Basándose en estudios de modelización clínica (E. Kosewicz, *et al.*, European J. Pharma. Sciences, 16 de junio de 2014, 57:300-321), la mayor solubilidad *in vitro* de la sal de dihidrato de ácido metanosulfónico (ejemplo 2) mejorará la exposición de los pacientes que estén tomando cualquier IBP o de aquellos que puedan tener un pH estomacal elevado de otro modo. El ejemplo 2 elimina la fracción absorbida dependiente de la dosis humana esperada (Fa) de la base libre hasta al menos una dosis oral de 600 mg.

Estabilidad física

- 45 La estabilidad física es un atributo importante no solo para garantizar la disolución y la solubilidad, sino también para el desarrollo y los procesos de fabricación de API y formas farmacéuticas de fármacos (secado, almacenamiento, transporte, etc.). No todas las sales cristalinas tienen las propiedades físicas necesarias para permitir el desarrollo de fármacos.

El propósito de este ensayo es determinar la higroscopicidad de las formas sólidas de la presente invención bajo condiciones que normalmente se utilizan en la fabricación y el almacenamiento de productos farmacéuticos. El análisis de la humedad se realiza a 25 °C con un instrumento TA. Se utilizan las siguientes condiciones experimentales: tamaño de la muestra -3-20 mg, muestra seca a 0 % de HR hasta <0,0 cambio de peso en 10 minutos, intervalo de adsorción/desorción de 5 a 95% de HR e intervalo de etapa de 5 % de HR. El criterio de equilibrio mínimo es <0,01 % de cambio de peso durante 5 minutos. La tabla 5 describe el perfil de higroscopicidad de los ejemplos 1 a 4.

Tabla 5: Estudios de higroscopicidad de los ejemplos 1 a 4.

Compuesto	20 % de HR	60 % de HR	90 % de HR
Ejemplo 1	aumento <0,1 % en peso	aumento <0,1 % en peso	aumento aproximadamente del 4 % en peso con la conversión a otra forma a 95 % de HR
Ejemplo 2	aumento <0,1 % en peso	aumento <0,1 % en peso	aumento <0,1 % en peso
Ejemplo 3	aumento <0,1 % en peso	aumento aproximadamente del 0,2 % en peso	aumento aproximadamente del 0,5 % en peso
Ejemplo 4	aumento aproximadamente del 0,4 % en peso	aumento aproximadamente del 6 % en peso	Conversión a otra forma

Los resultados de estos estudios indican que la sal dihidrato de ácido metanosulfónico (ejemplo 2) y la sal anhidra de ácido 4-metilbencenosulfónico (ejemplo 3) tienen perfiles de higroscopicidad preferidos para los procesos de fabricación de productos farmacéuticos.

Propiedades de compactación

Las propiedades de compactación del API ayudan a la producción eficaz del comprimido con alta carga de fármaco (C. C. Sun, *et al.*, J. Pharm. Sciences, enero de 2009, 98(1):239-247.

El propósito de este estudio es determinar las propiedades de compactación de determinadas formas sólidas de la presente invención. Los ensayos experimentales de compactación se evalúan en el sistema universal de ensayos Instron equipado con una célula de carga de 50 kN utilizando punzones redondos planos Natoli de 10 mm y un troquel para la compresión del material. Los perfiles se generan a 5, 10 y 15 kN con un peso diana del comprimido de 300 mg para cada compactación. Las tres compactaciones se realizan en cada punto de ajuste de presión a medida que el Instron se desplaza a 50 mm/minuto. El peso final de las compactaciones se mide en una balanza. El diámetro y el grosor de la tableta se miden con un medidor de grosor Mitutoyo y la prueba de dureza se realiza en un durómetro Vankel mediante rotura axial. La tabla 6 muestra la resistencia a la tracción de la sal dihidrato de ácido metanosulfónico (ejemplo 2) y 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona (base libre).

Tabla 6: Propiedades de capacidad de formación de comprimidos

Muestra	Presión (MPa)	Tracción (MPa)
Ejemplo 2	64	1,2034
Ejemplo 2	127	2,1532
Ejemplo 2	191	2,4082
Base libre	64	0,5415
Base libre	127	1,0491
Base libre	191	1,6394
Manitol SD200	64	0,4873

Muestra	Presión (MPa)	Tracción (MPa)
Manitol SD200	127	1,1966
Manitol SD200	191	2,1411
Lactosa anhidra	64	0,9687
Lactosa anhidra	128	1,9119
Lactosa anhidra	191	3,1671

Los resultados de este estudio indican que las propiedades de compactación de la sal dihidrato de ácido metanosulfónico (ejemplo 2) están al mismo nivel que excipientes, tales como manitol SD200 y lactosa anhidra, que se emplean habitualmente para preparar comprimidos fuertes en la fabricación.

5 Evaluación de la formulación

Formulación

Las propiedades físicas de fluidez, compresibilidad y adherencia reducida del polvo de API a las herramientas de formación de comprimidos permiten la fabricación de formulaciones prototipo de compresión directa a concentraciones muy altas de API.

- 10 El propósito de este estudio es evaluar las propiedades de determinadas formas sólidas de la presente invención con respecto a la idoneidad para la fabricación de comprimidos con alta carga de fármaco. La fluidez del API se mide utilizando un procedimiento de la Farmacopea de los Estados Unidos para la densidad aparente/compactada y un reómetro de polvo. La fórmula contiene aproximadamente un 64,6 % en peso del ejemplo 2, un 26,4 % en peso de celulosa microcristalina (diluyente/aglutinante), un 5 % en peso de croscarmelosa sodio (disgregante), un 2 % en peso de estearilfumarato de sodio (lubricante) y un 2 % en peso de dióxido de silicona (deslizante). Los componentes se reúnen y se mezclan con movimientos giratorios en una sola etapa en una escala de 40 g. A continuación, la mezcla resultante se somete a las mismas pruebas de densidad aparente/compactada y reometría del polvo. La mezcla se comprime en una prensa para comprimidos integrada. Los estudios acelerados se componen de comprimidos prototipo de sal dihidrato de ácido metanosulfónico (ejemplo 2) con una carga de fármaco equivalente al 50 % de base libre.
- 15 Los comprimidos se preparan y se conservan en recipientes abiertos para evaluar la estabilidad. Las muestras se conservan a 40 °C/11 % de HR, 40 °C/75 % de HR, 50 °C/22 % de HR y 50 °C/50 % de HR. En los puntos temporales indicados, las muestras se caracterizan por XRPD para la forma física y por HPLC utilizando las siguientes condiciones: Columna Zorbax Bonus-RP, 3,5 micrómetros, 4,6 x 75 mm, la fase móvil A es TFA al 0,1 % en agua, la fase móvil B es TFA al 0,1 % en ACN, el gradiente es de A al 95 % en el momento 0 a A al 23 % a los 9,5 minutos a 12,1 minutos, A al 5 % A en el momento de 13 a 16 minutos, y A al 95 % en el momento de 16,1 a 20 minutos con un caudal de 1,5 ml/minuto, una temperatura de columna de 30 °C, UV a 227 nM, un volumen de inyección de 5 µl, y un automuestreador a temperatura ambiente. El estudio de estrés de la formulación del producto farmacéutico en condiciones aceleradas de recipiente abierto para la sal dihidrato de ácido metanosulfónico (ejemplo 2) se representa en la tabla 5.

30 Tabla 5: Estabilidad física del ejemplo 2 en el prototipo de comprimido

Tiempo	40 °C/11 % de HR	40 °C/75 % de HR	50 °C/22 % de HR	50 °C/50 % de HR
Botellas de plástico	Recipiente abierto	Recipiente abierto	Recipiente abierto	Recipiente abierto
7 días	Estable	Estable	Estable	Estable
14 días	Estable	Estable	Estable	Estable
30 días	--	Estable	Estable	Estable

Los resultados de este estudio indican, sorprendentemente, que las propiedades físicas de la sal dihidrato de ácido metanosulfónico (ejemplo 2), en comparación con la base libre, produjeron una mejor fluidez del polvo, compresibilidad y menor adherencia a las herramientas de formación de comprimidos. Combinadas, estas propiedades permiten una

formulación prototipo que puede fabricarse con compresión directa, con una concentración muy alta de API (del 65 % en peso, ejemplo 2, del 50 % en peso equivalente de base libre). Normalmente, esta concentración de API requiere usar una unidad de granulación antes de la compresión.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un compuesto que es la sal de ácido metanosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona.
- 2.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que compuesto es cristalino.
- 5 3.- El compuesto según la reivindicación 2 que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvos (radiación CuK α , λ = 1,54060 Å) que comprende un pico a 20,2, y uno o más picos a 20,9, 16,9, y 23,8 (2θ +/- 0,2°).
- 4.- Un compuesto que es la sal dihidrato de ácido metanosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona.
- 5.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que compuesto es cristalino.
- 10 6.- El compuesto según la reivindicación 5 que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvos (radiación CuK α , λ = 1,54060 Å) que comprende un pico a 16,6, y uno o más picos a 15,9, 27,1, y 15,6 (2θ +/- 0,2°).
- 7.- Un compuesto que es la sal de ácido 4-metilbencenosulfónico de 6,6-dimetil-2-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidin-4-il}-5-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-4-ona.
- 8.- El compuesto según la reivindicación 7, en el que compuesto es cristalino.
- 15 9.- El compuesto según la reivindicación 8 que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvos (radiación CuK α , λ = 1,54060 Å) que comprende un pico a 4,4, y uno o más picos a 22,1, 11,6, y 17,3 (2θ +/- 0,2°).
- 10.- Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y uno o más de un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 11.- La composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que la composición comprende aproximadamente un 65 % en peso del compuesto.
- 12.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en terapia.
- 13.- Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 14.- El compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que el cáncer es melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de mama, cáncer biliar, leucemia o cáncer de tiroides.
- 25