

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 956 943**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2018** **PCT/CN2018/087902**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2018** **WO18214886**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2018** **E 18804966 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2023** **EP 3647312**

54 Título: **Forma cristalina de AZD9291 deuterado, procedimiento de preparación para la misma y uso de la misma**

30 Prioridad:

24.05.2017 CN 201710374457

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.01.2024

73 Titular/es:

**TYK MEDICINES INC. (100.0%)
Room 1403-2, Block A Changxing World Trade
Building No. 1278, Mingzhu Road Changxing
Economic Development Zone
Huzhou, Zhejiang 313100, CN**

72 Inventor/es:

**WU, YUSHENG;
GENG, YANG;
LIANG, APENG y
NIU, CHENGSHAN**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 956 943 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

Forma cristalina de AZD9291 deuterado, procedimiento de preparación para la misma y uso de la misma

CAMPO TÉCNICO

La invención se refiere a una forma cristalina de AZD9291 deuterado y a un procedimiento de preparación y uso de la forma cristalina y pertenece al campo técnico de la medicina.

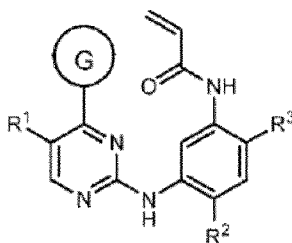
TÉCNICA ANTECEDENTE

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una proteína tirosina quinasa transmembrana de la familia de los receptores erbB. Cuando se une a un ligando de factor de crecimiento (por ejemplo, factor de crecimiento epidérmico [EGF]), el receptor puede homodimerizarse con una molécula EGFR adicional, o heterodimerizarse con otro miembro de la familia (por ejemplo, erbB2 (HER2), erbB3 (HER3) o erbB4 (HER4)). La homodimerización y/o heterodimerización del receptor erbB da lugar a la fosforilación de residuos de tirosina clave en el dominio intracelular y resulta en la estimulación de muchas vías de señalización intracelular implicadas en la proliferación y supervivencia celular. La desregulación de la señalización de la familia erbB favorece la proliferación, la invasión, la metástasis, la angiogénesis y la supervivencia de las células tumorales, y se ha descrito en muchos cánceres humanos, como el cáncer de pulmón, el cáncer de cabeza y cuello y el cáncer de mama.

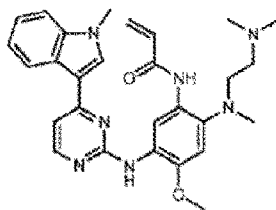
Por lo tanto, la familia erbB representa una diana razonable para el desarrollo de fármacos contra el cáncer, como muchos fármacos dirigidos contra EGFR o erbB2, que ahora se utilizan ampliamente en aplicaciones clínicas, incluidos gefitinib (IRESSA™), Erlotinib (TARCEVA™) y Lapatinib (TYKERB™). La señalización del receptor erbB y su participación en la oncogénesis se analizan en detalle tanto en New England Journal of Medicine (2008) (n.º 358, 1160-1174) y en Biochemical and Biophysical Research Communications (2004) (n.º 319, 1-11).

El cáncer de pulmón es uno de los cánceres con mayor incidencia en el mundo, ocupa el primer lugar entre todos los cánceres en China y es también el cáncer con mayor morbilidad y mortalidad en China. Alrededor del 30 % de los pacientes con cáncer de pulmón en China presentan mutaciones del EGFR, de las cuales las mutaciones L858R y la delección del exón 19 representan más del 90 %. Estos pacientes son más sensibles a los inhibidores del EGFR. Los inhibidores del EGFR de primera generación existentes, como erlotinib y gefitinib, tienen un buen efecto curativo en estos pacientes, que pueden reducir los tumores en más del 60 % de los pacientes y prolongar significativamente la supervivencia libre de progresión de los pacientes. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes adquirirán resistencia en un plazo de 6 a 12 meses. Este patrón de resistencia es una mutación más del EGFR, que reduce su sensibilidad a los inhibidores del EGFR de primera generación. La más común de estas mutaciones es la llamada mutación "portera" T790M (Science, 2004, Vol. 304, 1497-1500; New England Journal of Medicine 2004, 350, 2129-2139). La L-treonina (T) que se encontraba originalmente en este sitio se sustituye por L-metionina (M), y la tirosina quinasa R del EGF mutada ya no se une al gefitinib ni al erlotinib. Por lo tanto, la primera generación de inhibidores del EGFR dejará de funcionar, lo que se traduce en que actualmente no hay ningún fármaco disponible para estos pacientes. Clínicamente, el 50 % de los pacientes que desarrollan resistencia a los inhibidores del EGFR de primera generación presentan mutaciones EGFR T790M. La IC₅₀ de la primera generación de inhibidores del EGFR, como el gefitinib y el erlotinib, era superior a 3 µM y esencialmente inactivo en la línea celular mutante T790M H1975.

Para aumentar la actividad inhibidora frente a mutaciones como la EGFR T790M resistente, el documento WO2013014448 divulga derivados de pirimidina que son útiles como inhibidores de EGFR y su uso para el tratamiento del cáncer, en los que G se selecciona de 4,5,6,7-tetrahidropirazol [1,5-a]piridin-3-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1-metil-1H-indol-3-ilo o pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, R² es metilo o metoxi, y cuya estructura es como sigue:

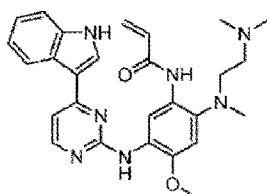


En esta publicación de patente, el compuesto (AZD9291) como se muestra en la Fórmula III ha sido aprobado por la FDA de los Estados Unidos el 13 de noviembre de 2015 y comercializado (nombre comercial: Tagrisso, AZD9291) para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación EGFR T790M positiva en el receptor del factor de crecimiento epidérmico.



Fórmula III

En la actualidad, se ha informado de algunos compuestos deuterados de AZD9291 en CN104140418B y CN105237515A, pero no se han notificado formas cristalinas de la sal farmacéuticamente aceptable de AZD9291 deuterado. Una forma cristalina es el estado sólido de un fármaco. El estudio de la forma cristalina del fármaco es el estudio del estado básico del fármaco. Es imposible encontrar una forma cristalina de un fármaco (material sólido) que sea más adecuada para tratar la enfermedad, a menos que se tenga un conocimiento completo y exhaustivo de la forma cristalina del fármaco químico. La forma cristalina de un fármaco puede afectar a las propiedades físicas y químicas del fármaco, y afectar directamente a la base clínica del fármaco para desempeñar un papel en el tratamiento de enfermedades. Al mismo tiempo, debido a la solubilidad de algunos fármacos, dichos fármacos se convertirán en una sal farmacéuticamente aceptable, que puede mejorar en gran medida su solubilidad y mejorar la absorción y utilización de los fármacos. El Solicitante se ha dedicado a la investigación de fármacos para el cáncer de pulmón, inició muy pronto la investigación farmacológica sobre dianas del EGFR y ha obtenido una serie de resultados de investigación, como solicitudes de patentes CN102659692, US08916572, CN107382879, WO2017219500 y WO2018050052. Durante nuestra investigación, se descubrió que el compuesto de fórmula III puede entrar en el cerebro a través de la barrera hematoencefálica, y este resultado también se comunicó en la revista Clin. Cancer Res. 2016, 22(20), 5130-5140. Sin embargo, cuando el compuesto de fórmula III se metaboliza en el organismo para eliminar el metilo del nitrógeno indólico, se forma el compuesto de fórmula IV (AZ5104), que no puede atravesar la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, no tiene ningún efecto sobre los tumores con metástasis en el cerebro. Si se deuteriza el metilo en el nitrógeno indol del compuesto de fórmula III, se aumenta la estabilidad metabólica del metilo y se mejora la concentración sanguínea y cerebral en el organismo, con lo que se consigue una mayor eficacia. Por lo tanto, es importante estudiar la forma cristalina estable del AZD9291 deuterado.

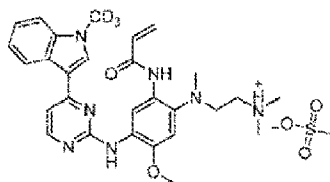


Fórmula IV

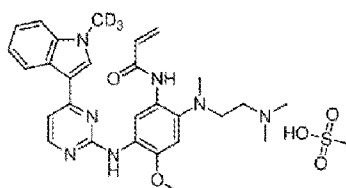
SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona principalmente una forma cristalina de AZD9291 deuterado y un procedimiento de preparación y uso farmacéutico del mismo.

En la presente invención se proporciona una forma cristalina del AZD9291 deuterado que tiene una fórmula estructural como se muestra en la fórmula (I) o fórmula (II).



Fórmula (I)



Fórmula (II)

La difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina obtenida por medición de rayos Cu-K α tiene picos de difracción en un ángulo 2θ (la unidad del ángulo 2θ es $^{\circ}$) de: $7,1 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$ y $26,0 \pm 0,2$.

- 5 En la invención se proporciona una forma cristalina de AZD9291 deuterado que tiene la fórmula estructural como se muestra en la fórmula (I) o fórmula (II), y la difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina obtenida por la medición de rayos Cu-K α tiene picos de difracción en un ángulo 2θ (unidad: $^{\circ}$) de: $7,1 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$ y $26,0 \pm 0,2$.
- 10 En la presente invención se proporciona una forma cristalina del AZD9291 deuterado que tiene una fórmula estructural como se muestra en la fórmula (I) o la fórmula (II), y la difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina obtenida por medición de rayos Cu-K α tiene picos de difracción en un ángulo 2θ (unidad: $^{\circ}$) de: $7,1 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$, $26,9 \pm 0,2$, $27,7 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $29,5 \pm 0,2$, $30,7 \pm 0,2$, $31,7 \pm 0,2$, $32,5 \pm 0,2$, $33,1 \pm 0,2$, $33,8 \pm 0,2$, $34,6 \pm 0,2$, $34,9 \pm 0,2$, $35,6 \pm 0,2$, $37,9 \pm 0,2$ y $38,7 \pm 0,2$.

En la presente invención se proporciona una forma cristalina de AZD9291 deuterado que tiene una fórmula estructural como se muestra en la fórmula (I) o fórmula (II), y el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina obtenido por medición de rayos Cu-K α es sustancialmente como se muestra en la Fig. 1.

- 20 La invención también proporciona el uso de la forma cristalina de AZD9291 deuterado en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Preferentemente, el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas.

El procedimiento de preparación de la forma cristalina de AZD9291 deuterado se proporciona en la invención que comprende los siguientes pasos:

- 25 1) Se añade un compuesto AZD9291 deuterado a un sistema disolvente, se calienta a $40-80^{\circ}\text{C}$ y, a continuación, se añade ácido metanosulfónico al sistema disolvente, en el que el número molar de ácido metanosulfónico es de 1 a 1,5 veces el del compuesto AZD9291 deuterado, se mantiene a $40-80^{\circ}\text{C}$ durante 1-5 horas y, a continuación, se filtra en caliente;
- 2) el filtrado, filtrado en caliente, se deja enfriar a temperatura ambiente para que precipiten los cristales;
- 30 3) se recogen los cristales por filtración, y luego se lavan y secan los cristales para obtener una forma cristalina de mesilato de AZD9291 deuterado.

Como una realización específica, el sistema disolvente es cualquiera de metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, agua, 1,4-dioxano, acetato de t-butilo, una mezcla de acetona/agua, una mezcla de etanol/acetato de t-butilo, y una mezcla de 1,4-dioxano/agua.

- 35 En una realización optimizada, el sistema disolvente es acetonitrilo o una mezcla de acetona y agua.

Como una realización optimizada, la relación de volumen de acetona a agua en la mezcla acetona/agua es: acetona/agua = 10: 1 a 15: 1.

- Los efectos beneficiosos de la invención son los siguientes: la forma cristalina del mesilato de AZD9291 deuterado proporcionado en la invención exhibe propiedades físicas y químicas estables y una tasa de deuteración estable, asegurando así la tasa de deuteración del metilo deuterado en el nitrógeno indol, de modo que exhibe una buena estabilidad metabólica *in vivo*, y una buena biodisponibilidad en organismos. Por ejemplo, en experimentos con ratas, la biodisponibilidad oral es del 30,9 %, y en experimentos farmacocinéticos PO (oral) con ratas, hay una buena concentración sanguínea y distribución de la concentración cerebral en el cuerpo, y la concentración sanguínea más alta puede alcanzar 117ng/ml, el AUC puede alcanzar 1268h-ng/ml, logrando así una mejor eficacia. Además, una sola impureza está por debajo del 0,1 %, lo que se ajusta a los requisitos para el desarrollo de API y CMC.
- 40
- 45

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Fig. 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina del mesilato de AZD9291 deuterado proporcionado en la presente invención;

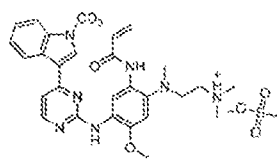
La Fig. 2 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina del mesilato de AZD9291 deuterado proporcionado en la presente invención después de un experimento de estabilidad acelerada de 6 meses;

La Fig. 3 es un espectro DSC-TGA de la forma cristalina del mesilato de AZD9291 deuterado proporcionado en la presente invención;

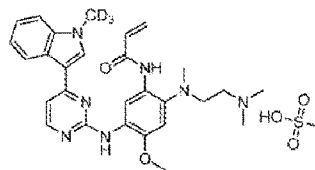
La Fig. 4 es un cromatograma líquido de la forma cristalina del mesilato de AZD9291 deuterado proporcionado en la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La solución técnica de la presente invención se describirá en detalle a continuación.

Preparación de formas cristalinas de compuestos de fórmula (I) o fórmula (II)

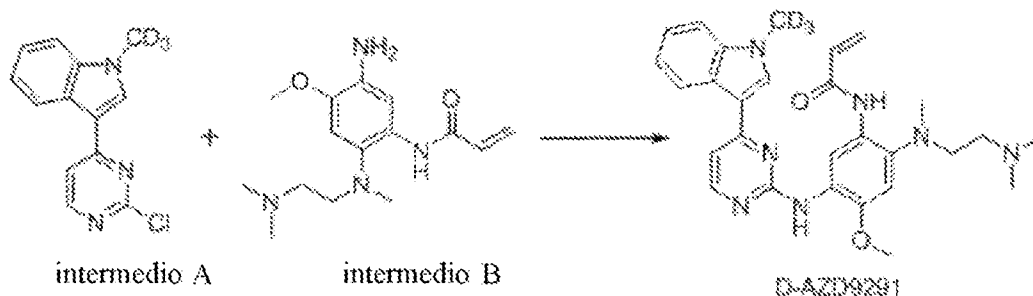
Fórmula (I)



Fórmula (II)

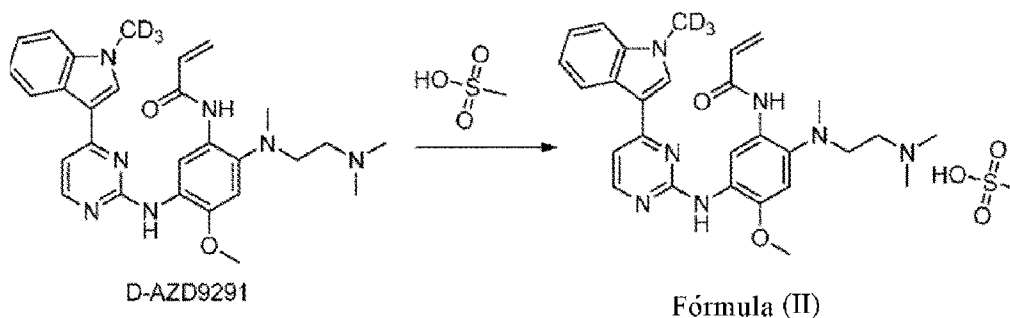
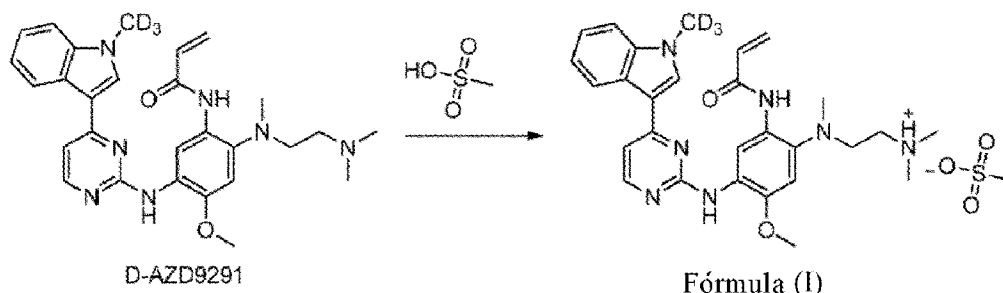
1) Síntesis de AZD9291 deuterado (D-AZD9291)

La ruta sintética es la siguiente:



50 mg de intermedio B, 130 mg de intermedio A y 35 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado se disolvieron en 5 ml de 2-pentanol, se calentaron a 50 °C y se agitaron bajo nitrógeno durante una noche. La TLC mostró que el material de partida había desaparecido básicamente. El líquido de reacción se secó *al vacío* y, a continuación, se añadieron 20 ml de diclorometano y 20 ml de carbonato sódico acuoso saturado. Tras la estratificación, la capa acuosa se lavó dos veces con 20 ml de diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se desecaron *al vacío*. se obtuvieron 50 mg del producto D-AZD9291 por cromatografía en columna. Los datos del análisis magnético nuclear de D-AZD9291 son los siguientes: ¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10,22 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,46-6,40 (m, 1H), 6,30-6,25 (m, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,90-2,37 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,30-2,27 (m, 2H), 2,20 (s, 6H); m/z (ES+) (M+H)⁺ = 503,3.

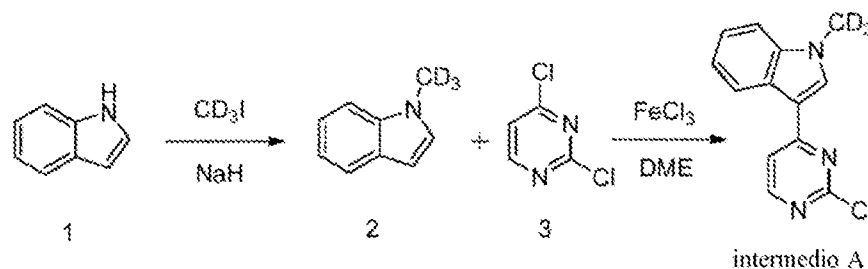
2) preparar la forma cristalina del compuesto según la fórmula (I) o la fórmula (II)



Procedimiento 1: El compuesto D-AZD9291 (5,02 g, 1 mmol) se añadió a acetonitrilo (40 ml), luego la solución se calentó a 70 °C y se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (0,96 g, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Tras la adición, la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas, se filtró en caliente y el filtrado se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 horas, se filtró y se recogió el sólido, se lavó con acetonitrilo y se secó a 40 °C en horno de vacío para obtener la forma cristalina. ¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 9,54 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,33-8,30 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,72-6,65 (m, 1H), 6,36-6,31 (m, 1H), 5,83-5,80 (m, 1H), 3,89 (m, 1H). 01 (s, 1H), 6,72-6,65 (m, 1H), 6,36-6,31 (m, 1H), 5,83-5,80 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 4H), 2,81 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); m/z (ES⁺) (M+H)⁺=503,3.

Procedimiento 2: El compuesto D-AZD9291 (5,02 g, 1 mmol) se añadió a acetona (45 ml) y agua (4,5 ml), después la solución se calentó a 50 °C, y el ácido metanosulfónico (0,96 g, 1 mmol) en acetona (10 ml) se añadió gota a gota a la solución anterior. Tras la adición, la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas, se filtró en caliente, y el filtrado se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 horas, después se filtró, y el sólido se recogió y se lavó con una mezcla de agua y acetona (V_{acetona} / V_{agua} = 10/1), y después se secó a 40 °C en horno de vacío para obtener la forma cristalina. ¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 9,54 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,33-8,30 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,72-6,65 (m, 1H), 6,36-6,31 (m, 1H), 5,83-5,80 (m, 1H), 3,89 (m, 1H). 01 (s, 1H), 6,72-6,65 (m, 1H), 6,36-6,31 (m, 1H), 5,83-5,80 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 4H), 2,81 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); m/z (ES⁺) (M+H)⁺=503,3.

Entre ellos, la síntesis del intermedio A, la ruta fue la siguiente:

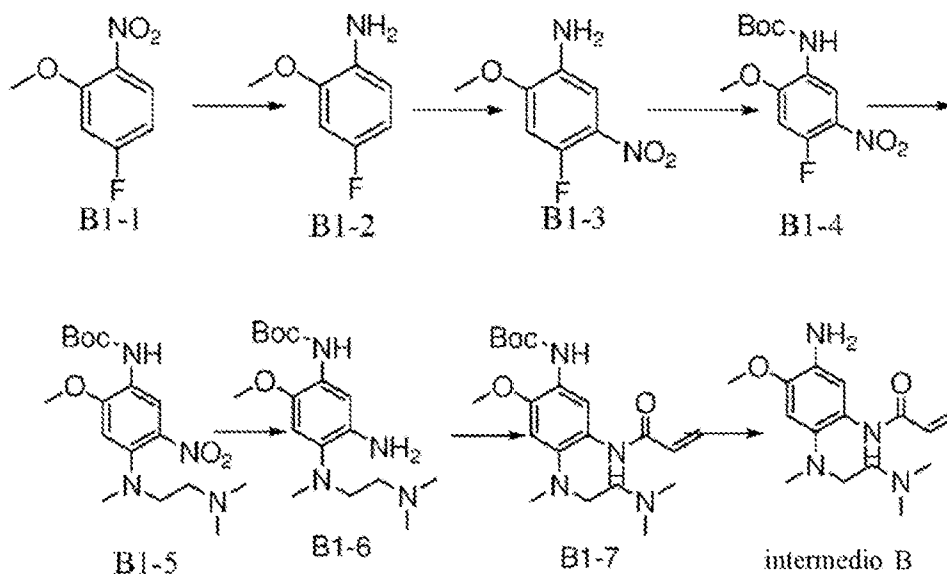


Síntesis del compuesto 2: Bajo atmósfera de nitrógeno, el compuesto 1 (15 g, 128,2 mmol) y 260 ml de tetrahidrofurano se añadieron a un matraz de tres cuellos de 500 ml, y después se enfrió a 0 °C, y se añadió hidruro sódico (7,7 g, 192,0 mmol) en porciones. Después de la adición, la reacción se llevó a cabo a 0 °C durante 1 hora, y después se añadió gota a gota yoduro de metilo deuterado (27,8 g, 192,0 mmol) a la mezcla de reacción, y ésta se mantuvo a 0 °C. Después de la adición de yoduro de metilo deuterado, se elevó lentamente la temperatura hasta la temperatura

ambiente, se continuó la reacción durante 10 horas, se añadió gota a gota agua helada (200 ml) a la mezcla de reacción, se mantuvo la mezcla de reacción a 0 °C, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (100 ml×3). Las fases orgánicas se mezclaron, se secaron y se separaron mediante una columna para dar 15 g de mezcla 2. m/z (ES+) (M+H)⁺ = 135,1.

- 5 Síntesis del intermedio A: Se añadieron el Compuesto 2 (15 g, 111,9 mmol), el Compuesto 3 (20,0 g, 134,3 mmol), cloruro férrico (21,7 g, 134,3 mmol) y 150 ml de DME a un matraz de tres bocas de 250 ml bajo atmósfera de nitrógeno, y se sometieron a reflujo durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y la torta filtrada se lavó tres veces con 50 ml de metanol; a continuación, la fase orgánica se secó *al vacío* y se separó en columna para obtener 13,1 g de intermedio A.1 g del intermedio A. ¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 7,35 (2H, m), 7,64 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 8,45-8,52 (1H, m), 8,56 (1H, s), 8,62 (1H, d); m/z (ES+) (M+H)⁺=247,1.
- 10

La síntesis del intermedio B fue como sigue:



- 15 Síntesis de B1-2: se pesaron 50 g de la materia prima B1-1 y se disolvieron completamente en 500 ml de metanol, se añadieron 10 g de Pd/C y se procedió a la hidrogenación a 35 °C durante dos días. La reacción se controló por TLC, y la materia prima se consumió por completo. El Pd/C se filtró directamente y la fase de metanol se secó *al vacío* para obtener 39 g de producto crudo que se utilizó directamente en el paso siguiente.

- 20 Síntesis de B1-3: se pesaron 39 g de materia prima B 1-2 y se añadieron a 500 ml de ácido sulfúrico concentrado en un baño de sal helada. Se controló que la temperatura fuera inferior a 10 °C y se agitó para disolver completamente B1-2. se añadió 1eq de nitrato potásico manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C, y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada, el pH se ajustó a > 7 con agua amoniacal, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó y se separó mediante una columna para obtener 44 g de producto. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (amplio, 2H).

- 25 Síntesis de B1-4: se pesaron 20 g de la materia prima B 1-3, se añadieron a 500 ml de diclorometano y se enfriaron a -5 °C en un baño de sal helada. Se añadió gota a gota 1,1 eq de di-terc-butil dicarbonato en diclorometano y, a continuación, 0,2 eq de DMAP. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Al día siguiente, se realizó el análisis por TLC y se completó la reacción. La mezcla de reacción se separó a través de una columna para obtener 24 g de sólido color amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,71 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,53 (s, 9H); m/z (ES+)(M+H)⁺=285,0.
- 30

- Síntesis de B1-5: 13.se pesaron 5 g de materia prima B1-4 y se añadieron a 200 ml de DMA, disolviéndose completamente bajo agitación. Además, se añadieron 2 eq de N,N,N'-trimetiletilendiamina y 3 eq de DIEA, y la mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante la noche. Al día siguiente, la reacción se completó. Tras el tratamiento, se obtuvieron 22 g de producto crudo aceitoso, que se utilizó directamente en el paso siguiente. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,22 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,49 (s, 9H); m/z (ES+) (M+H)⁺ = 369,3.
- 35

Síntesis de B1-6: se pesaron 22 g de materia prima B1-5 y se añadieron a 400 ml de acetato de etilo, se disolvieron completamente bajo agitación y, a continuación, se añadieron 4,07 g de Pd/C a la misma, y la hidrogenación se llevó

a cabo a 20 °C durante la noche. Al día siguiente, la materia prima se consumió por completo, y el Pd/C se filtró directamente y se concentró para dar 17 g de producto crudo aceitoso negro que se utilizó directamente en el siguiente paso. ¹H-NMR (CDCl₃) δ7,517 (s, 1H), 6,941 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,49 (s, 9H); m/z (ES+) (M+H)⁺ =339,4.

- 5 Síntesis de B1-7: Se añadieron 17,3 g de materia prima B1-6 a 500 ml de diclorometano y 1,2 eq de DIEA, y se enfrió a -5 °C en un baño de sal helada bajo argón. Se añadió gota a gota 1,1 eq de cloruro de acrililo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se completó. El disolvente se eliminó directamente *al vacío* a baja temperatura, para obtener aproximadamente 23 g de producto crudo. El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso.
- 10 Síntesis del intermedio B: se añadieron 23 g de materia prima B1-7 a 50 ml de THF, y se enfriaron a -5 °C en un baño de sal helada. Se añadieron 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, se controló la temperatura por debajo de 10 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. Se realizó un análisis por TLC y se completó la reacción. Se obtuvieron 5,2 g de producto mediante cromatografía en columna. ¹H-NMR (CDCl₃) δ10,10 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,41-6,21 (m, 2H), 5,65 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,20 (s, 6H); m/z (ES+) (M+H)⁺=293,3.
- 15

El análisis de difracción de rayos X en polvo se llevó a cabo para la forma cristalina preparada del compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (II), y el patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido se mostró en la Fig. 1. Los datos de los picos de difracción de rayos X se muestran en la Tabla 1. Los patrones de difracción de rayos X en polvo de las formas cristalinas obtenidas en el Procedimiento 1 y el Procedimiento 2 de la presente invención son idénticos.

20

Tabla 1

No.	Pos[2Th.]	Espaciamento d [Å]	Rel. Int. [%]	FWHM [2Th.]	Área [cts* 2Th.]	Fondo [cts]	Altura [cts]
1	7,1694	12,33032	22,11	0,1299	481,33	2165,75	3756,61
2	8,5659	10,32289	26,78	0,1299	582,81	1967,15	4548,65
3	9,4876	9,3221	22,75	0,1299	495,09	1836,81	3864,03
4	10,3303	8,56344	60,37	0,0974	985,48	1716,83	10255,21
5	12,6663	6,98887	3,22	0,1299	70,08	1470,38	546,96
6	14,476	6,11897	3,78	0,1299	82,21	1409	641,61
7	15,1897	5,83306	75,69	0,1299	1647,5	1398,91	12858,21
8	15,6284	5,67026	9	0,1299	195,82	1392,61	1528,31
9	16,313	5,43381	54,22	0,1299	1180,11	1382	9210,42
10	17,0853	5,18989	37,2	0,1299	809,81	1371	6320,32
11	17,3199	5,12012	25,44	0,0974	415,31	1367,36	4321,85
12	17,7495	4,99717	26,91	0,1299	585,64	1361,34	4570,75
13	18,2399	4,86391	13,88	0,1299	302,12	1354,48	2357,95
14	18,75	4,7327	45,91	0,1299	999,19	1347	7798,41
15	19,4808	4,55679	80,55	0,1299	1753,35	1336	13684,39

ES 2 956 943 T3

(continuación)

No.	Pos[2Th.]	° Espaciamiento [Å]	d Rel. Int. [%]	FWHM [2Th.]	° Área [cts* 2Th.]	Fondo [cts]	Altura [cts]
16	19,7309	4,49959	68,71	0,0974	1121,69	1332,3	11672,64
17	20,254	4,38453	34,89	0,1299	759,49	1325	5927,61
18	20,7361	4,28369	58,51	0,1299	1273,53	1317,84	9939,53
19	21,6748	4,10024	24,69	0,1624	671,89	1304	4195,09
20	22,0837	4,02524	49,32	0,1624	1341,76	1298	8377,63
21	22,8189	3,89719	53,53	0,1624	1456,39	1287,72	9093,38
22	23,5089	3,78434	30,48	0,1948	995,29	1277	5178,64
23	24,2191	3,67495	65,23	0,1624	1774,84	1267	11081,66
24	24,8508	3,58294	34,42	0,1624	936,45	1258	5846,99
25	25,6538	3,47259	100	0,1948	3264,94	1245,82	16987,88
26	26,0667	3,41852	72,22	0,1624	1964,93	1240	12268,55
27	26,9869	3,304	8,92	0,2922	436,74	1227	1514,94
28	27,725	3,2177	15,06	0,1624	409,67	1216	2557,88
29	28,2775	3,15607	13,51	0,1948	441,06	1208	2294,87
30	29,592	3,0188	8,39	0,1299	182,59	1188,47	1425,02
31	30,762	2,9066	8,26	0,1299	179,69	1176	1402,42
32	31,7251	2,82053	8,94	0,1299	194,63	1169	1519
33	32,5786	2,74856	10,21	0,1948	333,42	1164	1734,8
34	33,1905	2,69928	7,67	0,3897	500,63	1159	1302,42
35	33,8981	2,64453	4,01	0,1299	87,25	1155	680,98
36	34,6016	2,59236	4,32	0,1624	117,6	1150	734,28
37	34,9163	2,56971	2,82	0,1624	76,79	1148	479,48
38	35,6599	2,51781	5,14	0,1624	139,96	1143	873,91
39	37,9581	2,37049	4,25	0,1624	115,72	1136	722,54
40	38,7101	2,32616	2,45	0,2598	106,76	1136	416,63

En la Tabla 1, el valor del ángulo 2θ del pico de difracción de rayos X en polvo tiene un margen de error de $\pm 0,2^\circ$. Debe entenderse que el valor 2θ del patrón de difracción de rayos X en polvo puede variar ligeramente entre máquinas y entre muestras, y el rango de valores puede diferir en $\pm 0,2$ unidades, por lo que los valores citados no pueden interpretarse como valores absolutos.

- 5 Considerando que la intensidad del pico representado por el ángulo 2θ es alta o baja, especialmente la intensidad de algunos picos era inferior al 20 % de la del pico más fuerte, la precisión de los datos caracterizados se ve muy afectada por las condiciones del instrumento, y puede producirse un gran error. Por lo tanto, un pico que tenga una intensidad superior al 20 % puede seleccionarse como pico característico de la forma cristalina de la presente invención.

- 10 El punto de fusión de la forma cristalina obtenida del compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (II) es de 239 a 240 $^\circ\text{C}$ (prueba del punto de fusión). La DSC (calorimetría diferencial de barrido) mostró un punto de fusión entre 249 $^\circ\text{C}$ y 254 $^\circ\text{C}$.

Se midió además la estabilidad de la forma cristalina del compuesto representado por la fórmula (I) o la fórmula (II), y el aparato utilizado fue una cámara de prueba de estabilidad acelerada de fármacos; la condición de prueba acelerada fue 40 $^\circ\text{C}$, y la humedad relativa fue 75 %. Los resultados de las pruebas figuran en la Tabla 2.

Tabla 2

mes ítem	0	1	2	3	4	6
caracter (inspección visual)	blanquecino	blanquecino, (sin higroscopicidad)	blanquecino, (sin higroscopicidad)	blanquecino, (sin higroscopicidad)	blanquecino, (sin higroscopicidad)	blanquecino, (sin higroscopicidad)
pureza del compuesto y tasa de deuteración (HPLC y HRMN)	pureza 99%, tasa de deuteración 99%	pureza 99%, tasa de deuteración 99%	pureza 99%, tasa de deuteración 99%	pureza 99%, tasa de deuteración 99%	pureza 99%, tasa de deuteración 99%	pureza 99%, tasa de deuteración 99%

15

forma cristalina (difracción de rayos X en polvo)	forma cristalina de la presente invención					forma cristalina de la presente invención sin cambio de forma cristalina
---	---	--	--	--	--	--

- 20 Después de completar una prueba acelerada durante seis meses en la cámara de prueba de estabilidad acelerada de fármacos, se obtuvo una muestra de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (II) y se sometió a un análisis de difracción de rayos X en polvo, y el patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido fue como se muestra en la Fig. 2.

Comparando la Fig. 1 y la Fig. 2, se puede concluir que la Fig. 1 es consistente con la Fig. 2, y el valor del ángulo 2θ es consistente dentro del rango de error del instrumento, indicando que la forma cristalina de la presente invención se mantiene después de 6 meses de ensayo acelerado.

- 25 Los resultados experimentales anteriores muestran que las propiedades fisicoquímicas de la forma cristalina son estables y que la tasa de deuteración puede mantenerse inalterada. La forma cristalina deuterada del AZD9291 es adecuada para aplicaciones farmacológicas, como las preparaciones farmacéuticas.

- 30 Al mismo tiempo, también llevamos a cabo calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) sobre la forma cristalina del mesilato de AZD9291 deuterado de la presente invención, y los resultados se muestran en la Fig. 3. Como puede verse en el gráfico DSC-TGA, la forma cristalina de la presente invención tiene un bajo residuo de disolvente y una alta pureza de la muestra, lo que resulta ideal para posteriores investigaciones farmacéuticas.

Además, la forma cristalina de mesilato de AZD9291 deuterado de la presente invención se utilizó para la prueba de biodisponibilidad oral en ratas, y su biodisponibilidad oral puede alcanzar el 30,9 %. La elevada biodisponibilidad de la administración oral demuestra que esta forma cristalina es adecuada para el desarrollo de preparaciones orales.

- 35 La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (II) obtenido por el procedimiento 1 o el procedimiento 2 de la presente invención no sufre cambios en la absorción de humedad o similares después de dejarlo a temperatura ambiente durante 1 mes. Al mismo tiempo, mediante experimentos acelerados, se comprobó que sus propiedades físicas y químicas también eran estables. La forma cristalina se detectó mediante HPLC (el gráfico de HPLC se muestra en la Fig. 4), y los datos de detección de HPLC se muestran en la Tabla 3. Su pureza alcanzaba el 99,83 %, y el contenido de cada impureza individual era inferior al 0,1 %, lo que resultaba adecuado para el posterior desarrollo del
- 40

ingrediente farmacéutico activo y las preparaciones, así como para posteriores experimentos farmacocinéticos y experimentos zoológicos.

Tabla 3

No.	Tiempo de retención (min)	Área pico	Porcentaje de área
1	2,654	14,17814	0,0290
2	5,431	15,58395	0,0319
3	5,787	5,10229	0,0104
4	6,805	48830,4	99,8377
5	10,964	35,31213	0,0722
6	11,645	9,19170	0,0188
total		48909,8	100,0000

- 5 La forma cristalina del mesilato de AZD9291 deuterado preparado en la presente invención se colocó en un laboratorio a temperatura ambiente, y se examinó la estabilidad a temperatura ambiente. La pureza se midió mediante HPLC, y los resultados se muestran en la Tabla 4.

A partir de los resultados de la tabla, la forma cristalina preparada en la presente invención exhibe una buena estabilidad a temperatura ambiente, y la pureza es consistente según la detección por HPLC.

10

Tabla 4

Número de lote	Tiempo (día)	carácter (inspección visual)	Pureza (HPLC)
La forma cristalina de mesilato de AZD9291 deuterado preparada por el procedimiento 2 de la presente invención	0	polvo blanquecino	99,73 %
	15	polvo blanquecino (sin higroscopicidad)	99,70 %
	30	polvo blanquecino (sin higroscopicidad)	99,74 %

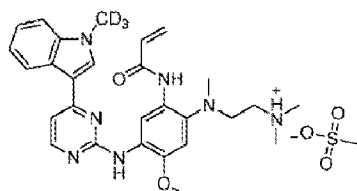
La forma cristalina de AZD9291 deuterado proporcionada en la presente invención puede utilizarse como un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR, particularmente un inhibidor de EGFR mutante.

15

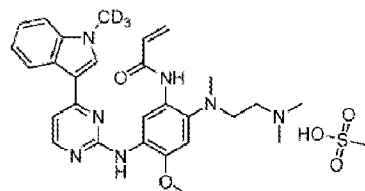
La forma cristalina de AZD9291 deuterado proporcionada en la presente invención puede utilizarse para la preparación de un medicamento para modular la actividad tirosina quinasa del EGFR o tratar enfermedades relacionadas con el EGFR, que inhibe una o más mutaciones activadoras o resistentes del EGFR, tales como el mutante activador L858R, los mutantes activadores del EGFR por delección del exón19, los mutantes resistentes T790M, especialmente para el tratamiento del cáncer, tal como el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de AZD9291 deuterado, caracterizada porque la fórmula estructural es como se muestra en la fórmula (I) o fórmula (II):



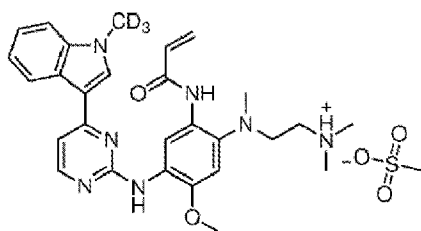
fórmula (I)



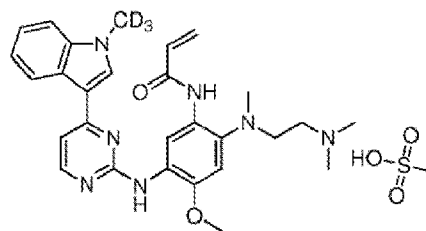
fórmula (II)

5 la difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina obtenida por medición de rayos Cu-K α presenta picos de difracción en un ángulo 2θ (unidad: °) de: $7,1 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$ y $26,0 \pm 0,2$.

2. La forma cristalina de AZD9291 deuterado de la reivindicación 1, **caracterizada porque** la fórmula estructural es como se muestra en la fórmula (I) o fórmula (II):



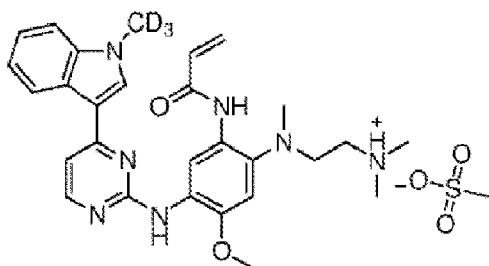
fórmula (I)



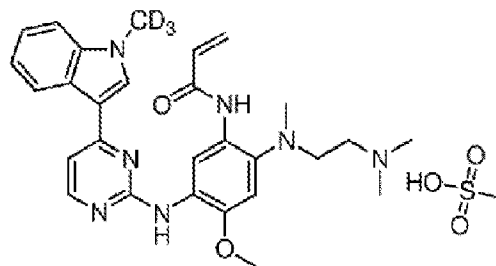
fórmula (II)

10 la difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina obtenida por medición de rayos Cu-K α presenta picos de difracción en un ángulo 2θ (unidad: °) de: $7,1 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$ y $26,0 \pm 0,2$.

15 3. La forma cristalina de AZD9291 deuterado de la reivindicación 1, **caracterizada porque** la fórmula estructural es como se muestra en la fórmula (I) o fórmula (II):



fórmula (I)



fórmula (II)

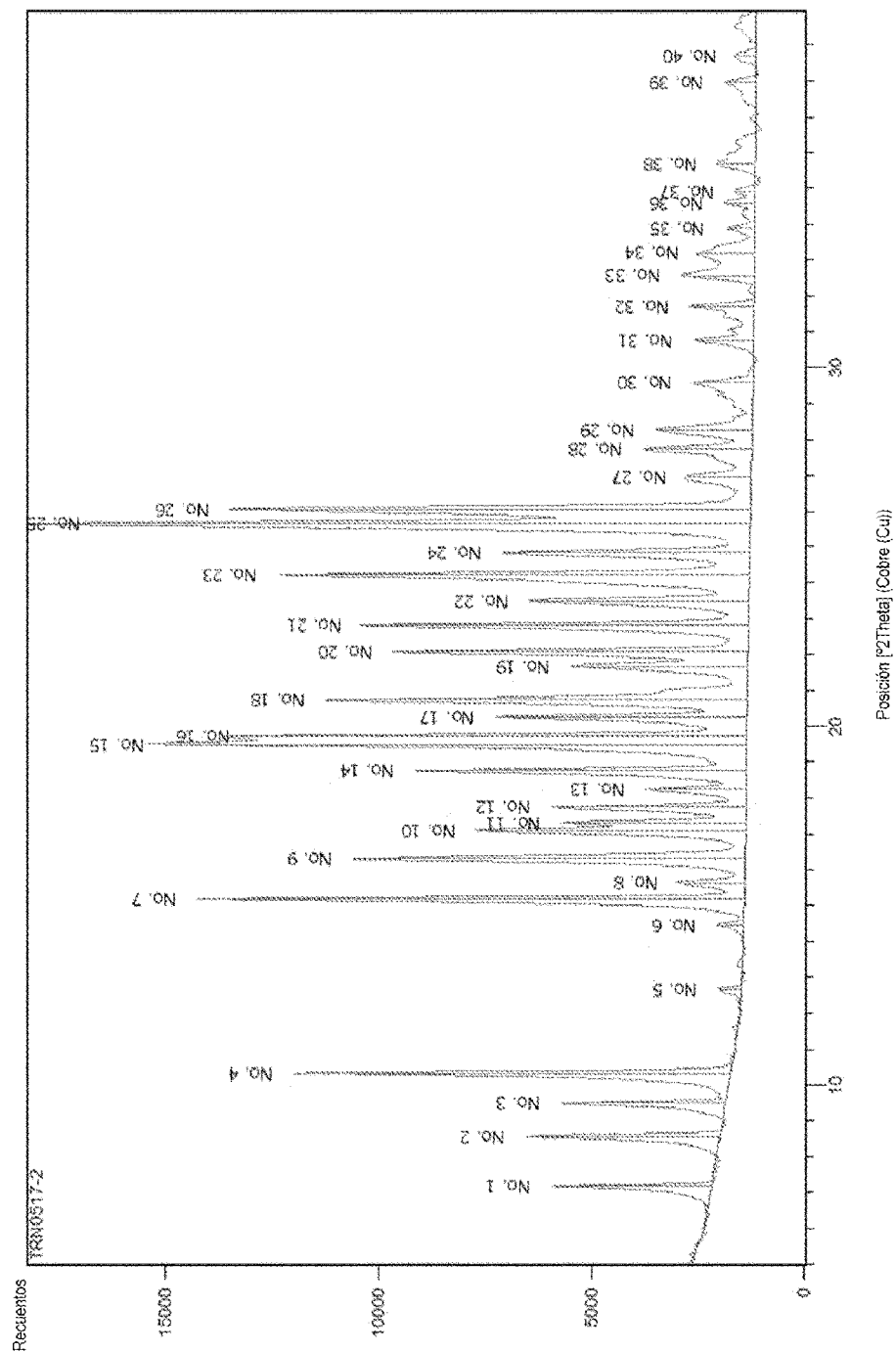
20 la difracción de rayos X en polvo obtenida de la forma cristalina por medición de rayos Cu-K α tiene picos de difracción en un ángulo 2θ (unidad: °) de: $7,1 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$, $26,9 \pm 0,2$, $27,7 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $29,5 \pm 0,2$, $30,7 \pm 0,2$, $31,7 \pm 0,2$, $32,5 \pm 0,2$, $33,1 \pm 0,2$, $33,8 \pm 0,2$, $34,6 \pm 0,2$, $34,9 \pm 0,2$, $35,6 \pm 0,2$, $37,9 \pm 0,2$ y $38,7 \pm 0,2$.

4. La forma cristalina de AZD9291 deuterado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en el tratamiento del cáncer.

5. La forma cristalina de AZD9291 deuterado para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

6. Un procedimiento para preparar la forma cristalina de AZD9291 deuterado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende los siguientes pasos:

- 5 1) se añade un compuesto AZD9291 deuterado a un sistema disolvente, y se calienta a 40-80 °C, y después se añade ácido metanosulfónico al sistema disolvente, en el que el número molar de ácido metanosulfónico es de 1 a 1,5 veces el del compuesto AZD9291 deuterado, y se mantiene a 40-80 °C durante 1-5 horas, y después se filtra en caliente;
- 2) el filtrado, filtrado en caliente, se deja enfriar a temperatura ambiente para que precipiten los cristales;
- 10 3) los cristales se recogen por filtración, se lavan y se secan para obtener la forma cristalina del mesilato de AZD9291 deuterado.
7. El procedimiento para preparar la forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el sistema disolvente es uno cualquiera de metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, agua, 1,4-dioxano, acetato de t-butilo, una mezcla de acetona/agua, una mezcla de etanol/acetato de t-butilo y una mezcla de 1,4-dioxano/agua.
- 15 8. El procedimiento para preparar la forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el sistema disolvente es acetonitrilo o una mezcla de acetona/agua.
9. El procedimiento para preparar la forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la relación de volumen entre acetona y agua en la mezcla acetona/agua es: acetona/agua = 10:1 a 15:1.



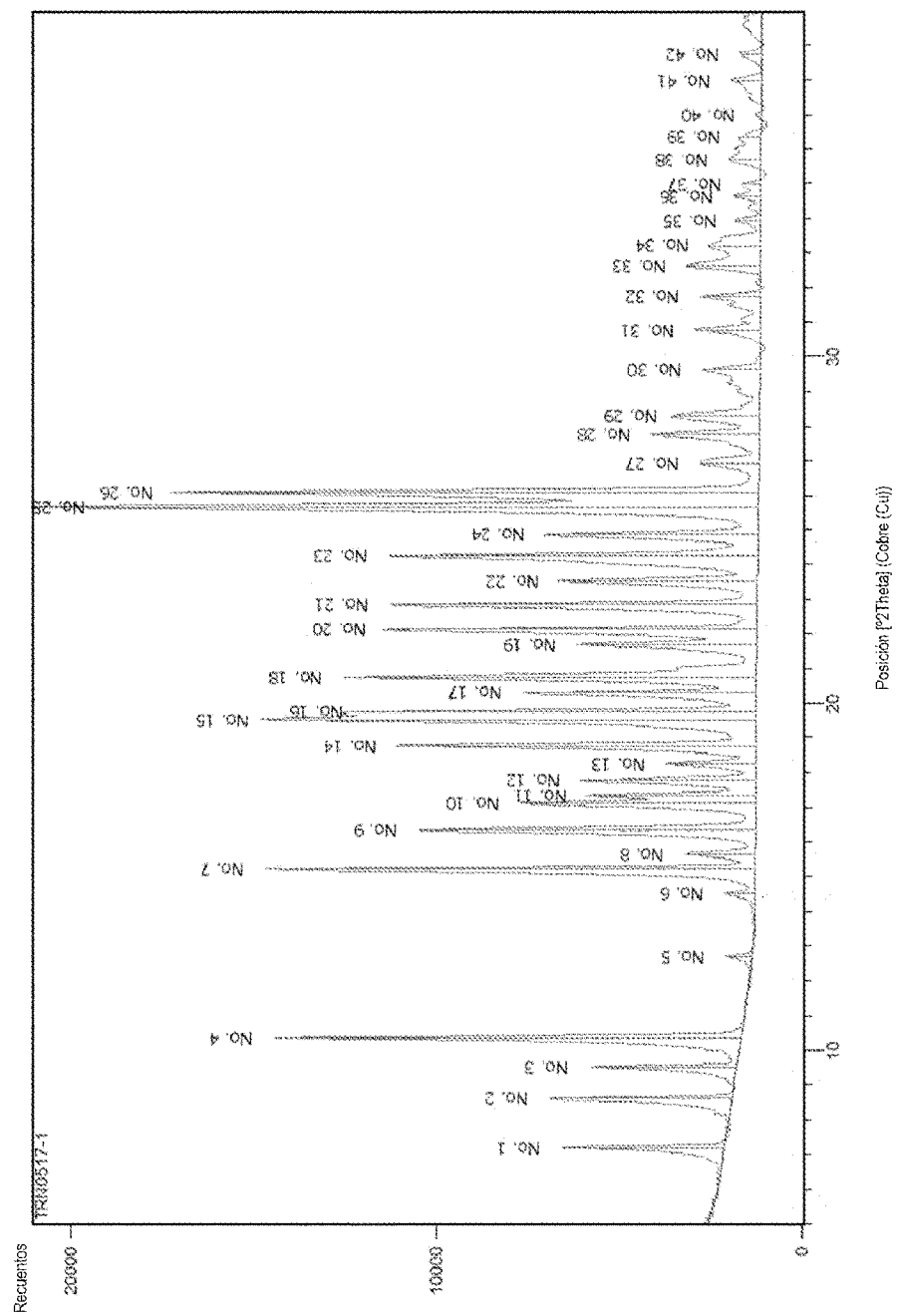


Figura 2

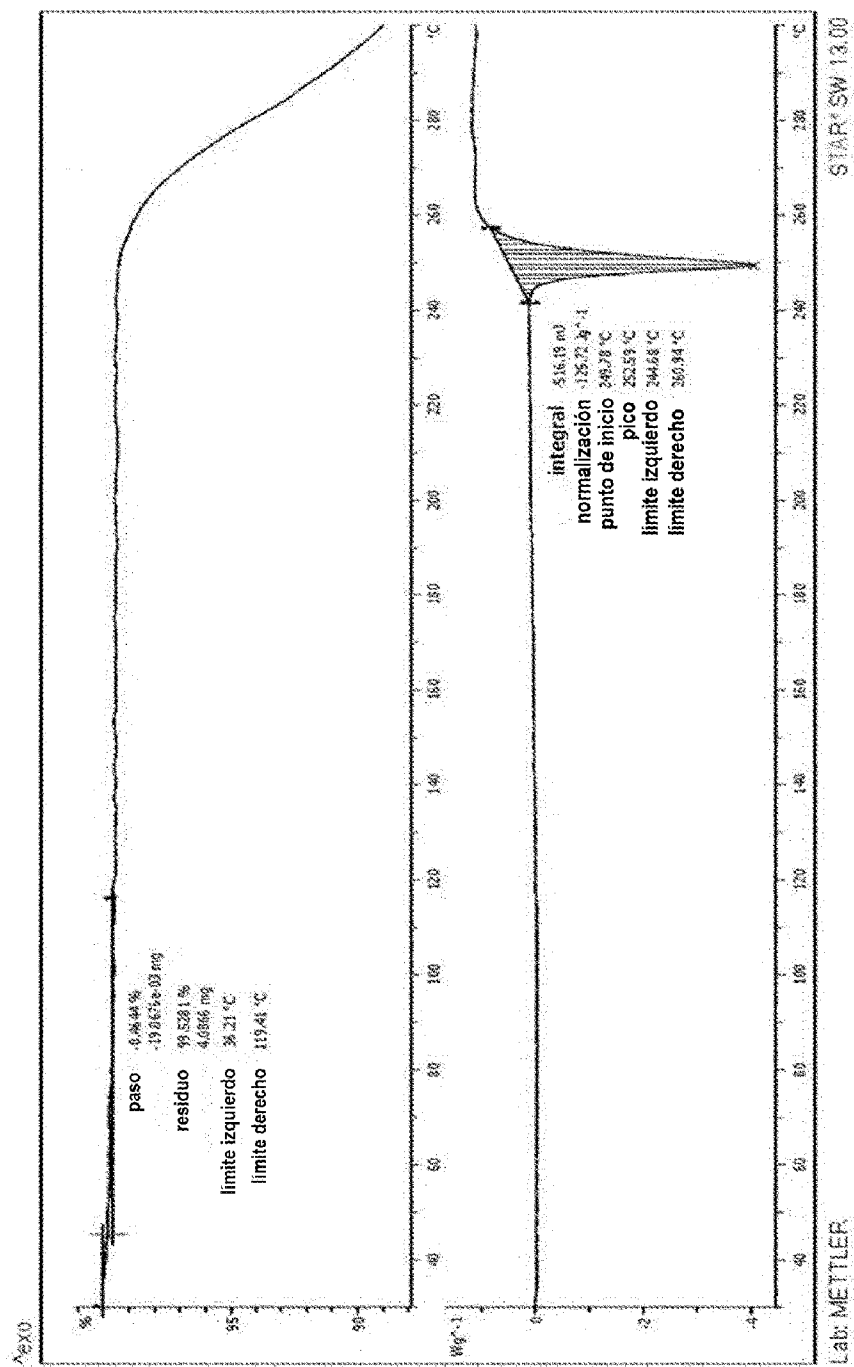


Figura 3

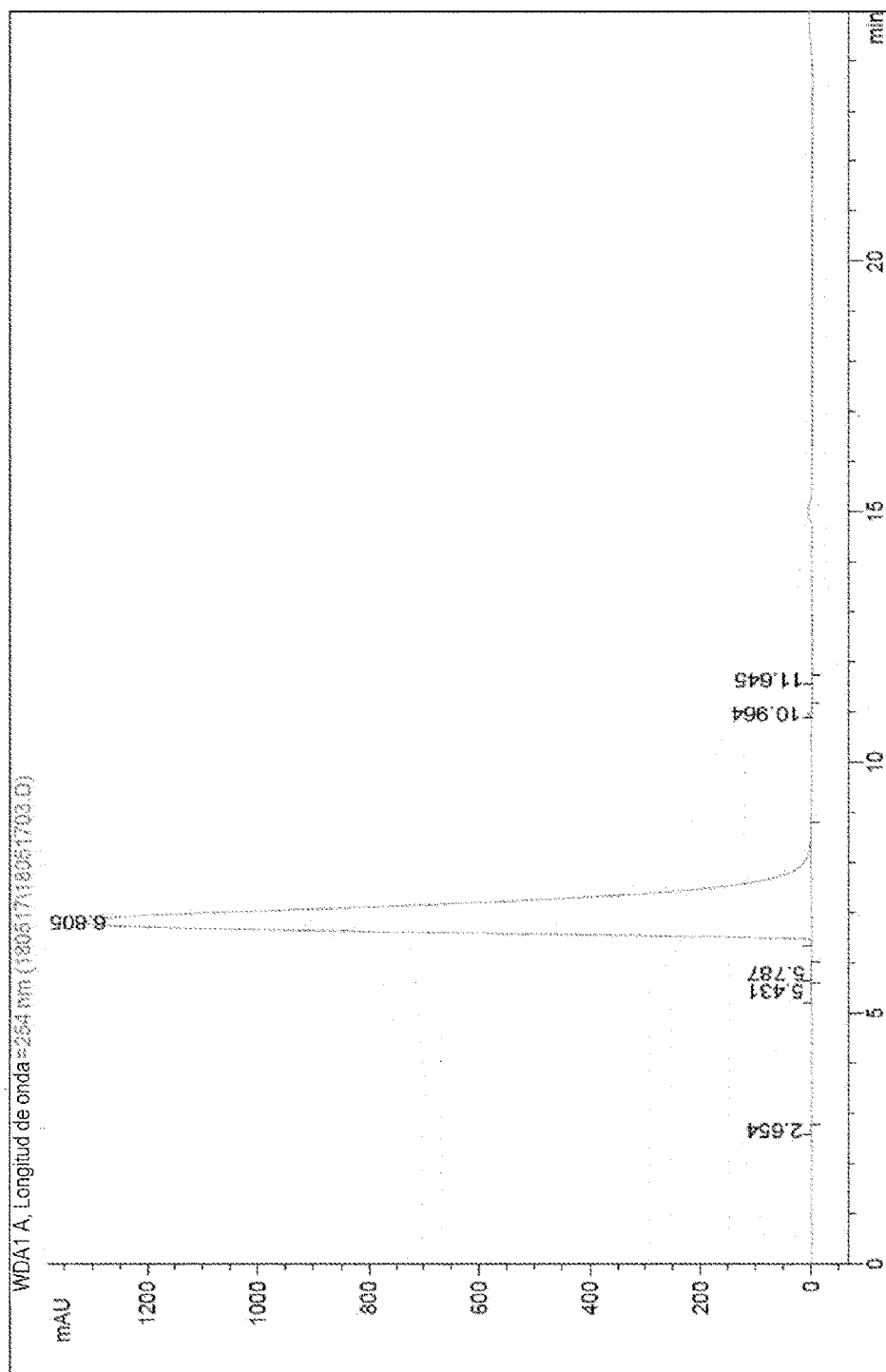


Figura 4