

DESCRIPCIÓN

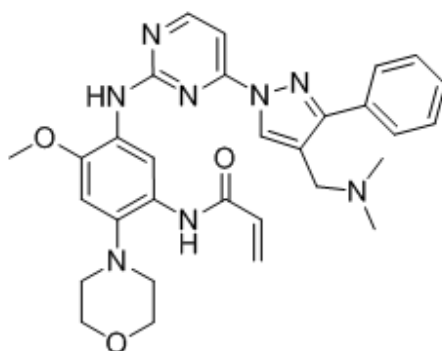
**Título de la invención: SAL DE UN COMPUESTO DERIVADO DE AMINOPIRIDINA,
UNA FORMA CRISTALINA DE ESTA, Y UN PROCESO PARA PREPARARLO**

Campo técnico

5 La presente invención se relaciona con una sal de mesilato(metanosulfonato) del compuesto de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo) pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil) en la forma de una base libre representada por la siguiente Fórmula 2, una forma cristalina de esta, y un proceso para la preparación de esta. Más específicamente, la presente invención se relaciona
10 con la sal de mesilato del compuesto representado por la siguiente Fórmula 2, que es excelente en estabilidad, solubilidad y biodisponibilidad y tiene una alta pureza, una forma cristalina de esta y un proceso para la preparación de esta.

[Fórmula 2]

15



20

Antecedentes de la técnica

Mundialmente, el cáncer de pulmón representa aproximadamente un tercio de las causas de la muerte por cáncer, y el cáncer de pulmón de células no pequeñas

representa aproximadamente el 80 % de todo el cáncer de pulmón. Se espera que solo algunos de los pacientes que padecen cáncer de pulmón de células no pequeñas se curen con cirugía, y a la mayoría de los pacientes se les diagnostica cáncer avanzado localmente o cáncer metastásico. El tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado depende de la presencia o ausencia de marcadores moleculares de mutaciones específicas. Si una mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) es positiva, el tratamiento de primera línea es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) del EGFR. Los pacientes con estas mutaciones son susceptibles a la TKI del EGFR. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que responden a la TKI del EGFR (p. ej., erlotinib y gefitinib) eventualmente se vuelven resistentes a ella y se agravan a cáncer avanzado de pulmón. Entre estas causas, T790M, que es una mutación puntual en el residuo controlador de la tirosina quinasa (TK), representa aproximadamente 50 a 60 % de la resistencia adquirida. Por lo tanto, está en desarrollo un agente terapéutico dirigido molecular para esta mutación. Además, aunque aproximadamente 50 % de los pacientes padecen cáncer de pulmón de células no pequeñas con una mutación de EGFR desarrolla metástasis cerebral dentro de los 3 años desde el diagnóstico, las TKI del EGFR desarrolladas hasta el presente tienen una baja permeabilidad en el cerebro, de manera que el tratamiento por lesiones de metástasis cerebral es limitado.

El compuesto de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo) pirimidina-2-ilamino)-4 metoxi-2-morfolinofenil) en la forma de una base libre, como se mencionó anteriormente, es conocido por tener pocas repercusiones en el EGFR de tipo silvestre y por ser una TKI de EGFR altamente selectiva e irreversible, con una fuerte actividad inhibitoria contra la mutación única de T790M y mutaciones

dobles (EGFRm, por sus siglas en inglés). Se espera que el compuesto tenga una eficacia terapéuticamente eficaz en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado como cáncer primario y cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con metástasis cerebral.

5 En este sentido, la publicación internacional de patente núm. WO 2016-060443 describe el compuesto representado por la Fórmula 2 anterior y un proceso para prepararlo, en donde el compuesto puede usarse como un fármaco para inhibir la actividad de trastornos mediados con proteína quinasa, especialmente el EGFR que tiene una o más mutaciones, en comparación con el EGFR de tipo silvestre. Por lo
10 tanto, este compuesto tiene un potencial como candidato para el desarrollo de fármacos para el tratamiento de trastornos mediados con proteína quinasa.

Descripción de la invención

Problema técnico

 Cuando se determina el potencial de un compuesto para ser desarrollado como un
15 fármaco, una elevada actividad farmacológica y un buen perfil farmacológico no son los únicos factores que deben tenerse en cuenta. Un buen candidato fármaco debe tener pocas cantidades de impurezas, ser físicamente y químicamente estable, y debe mostrar un nivel permisible de biodisponibilidad. Debido a que el compuesto de N-(5-(4-(4-((dimetilamino) metil)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo) pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil) acrilamida en
20 la forma de una base libre no solo tiene una baja solubilidad en agua, pero, además, una baja solubilidad en un medio ambiente ácido, este compuesto tiene una desventaja en que la solubilidad y la biodisponibilidad de este no es excelente cuando se usa como un fármaco. Por lo tanto, ha habido un desafío para preparar una formulación de este compuesto, que es excelente en solubilidad y biodisponibilidad en comparación con la forma de base libre.

En consecuencia, es un objetivo de la presente invención proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino) metil)-3-fenilo-1H-pirazol-1-ilo) pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil), en la que se mejoraron varios problemas fisicoquímicos tales como

5 solubilidad e higroscopicidad para aumentar la solubilidad y la biodisponibilidad del compuesto en la forma de una base libre. Es decir, como un resultado de las pruebas en animales del compuesto en la forma de una base libre que tiene una baja solubilidad, ha habido un problema en que se observaron un índice bajo de absorción del fármaco y variaciones en el índice de absorción entre individuos. En consecuencia, para resolver este problema, es un objetivo de la presente invención proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto en la forma de una base libre y una forma cristalina de este, cuya solubilidad y biodisponibilidad se han mejorado.

Mientras tanto, la mayoría de los pacientes que padecen trastornos mediados por la proteína quinasa están acompañados de enfermedades gastrointestinales tales como

15 esofagitis de reflujo, dispepsia y gastritis. En tal caso, para prevenir la estimulación del ácido gástrico, un fármaco, por ejemplo, un inhibidor de la bomba de protones tal como el esomeprazol o un antagonista del receptor H₂ tal como la cimetidina, se prescribe frecuentemente en combinación con un fármaco para el tratamiento de trastornos mediados con proteína quinasa.

20 Sin embargo, en el caso donde un fármaco para tratar desórdenes mediados con proteína quinasa se administra en combinación con el fármaco para prevenir la estimulación de ácido gástrico, existe el problema de que el índice de absorción del fármaco para tratar desórdenes mediados con proteína quinasa puede cambiarse por la interacción entre los fármacos.

Específicamente, en el caso donde un fármaco para tratar desórdenes mediados con proteína quinasa se administra en combinación con el fármaco para prevenir la estimulación de ácido gástrico, existe el problema de que la concentración de plasma del fármaco para tratar desórdenes mediados con proteína quinasa ha disminuido, de manera
5 que su concentración de plasma es menor que el rango terapéutico eficaz de esta.

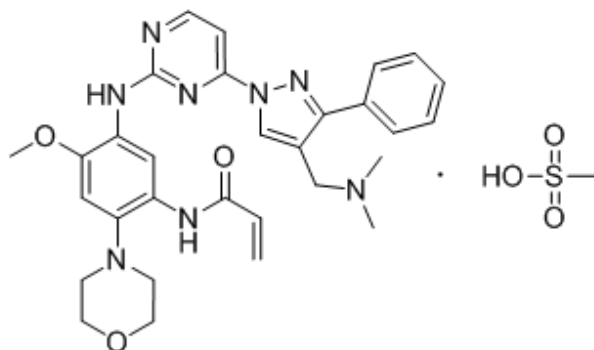
Por consiguiente, es otro objetivo de la presente invención proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto en la forma de una base libre y una forma cristalina de estos, que son excelentes en biodisponibilidad, incluso cuando se administran junto con un fármaco que es posible que sea administrado en combinación
10 con el fármaco para tratar desórdenes mediados con proteína quinasa en la práctica clínica y evita la estimulación de ácido gástrico (por ejemplo, un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H2).

Como resultado de lograr el objetivo anterior, es posible reducir los impactos de alimentos o un antiácido que toma un paciente en la absorción de fármacos, que de
15 cualquier otra manera puede ser un problema en la práctica clínica.

Solución al problema

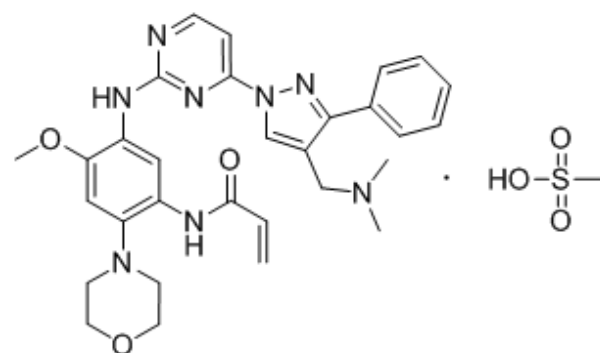
De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona sal de mesilato de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo) pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo), como lo representa la siguiente Fórmula 1:

[Fórmula 1]

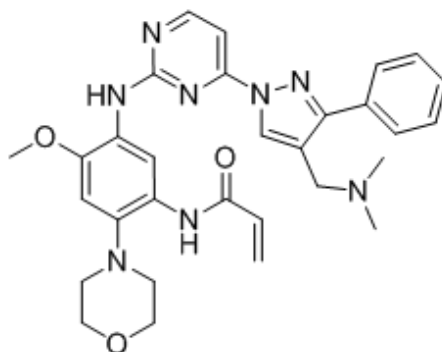


Además, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un
 10 proceso para preparar la sal de mesilato como lo representa la siguiente Fórmula 1, que
 comprende: (1) mezclar el compuesto que representa la siguiente Fórmula 2 y un único
 disolvente orgánico o un disolvente mixto, seguido por la adición de ácido metanosulfónico a
 este, para preparar una mezcla de la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1; y
 (2) agregar un disolvente orgánico a la mezcla para cristalizar la sal de mesilato
 15 que se representa en la Fórmula 1:

[Fórmula 1]



[Fórmula 2]



De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una
composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por proteína quinasa, que
comprende la sal de mesilato y un aditivo farmacéuticamente aceptable.

Además, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una
composición farmacéutica para inhibir la actividad del factor de crecimiento epidérmico
(EGFR), que tiene una o más mutaciones en comparación con el EGFR de tipo silvestre,
que comprende la sal de mesilato y un aditivo farmacéuticamente aceptable.

Efectos ventajosos de la invención

El compuesto de sal de mesilato y una forma cristalina de este proporcionado por
la presente invención tienen ventajas en cuanto a que son excelentes en estabilidad,
solubilidad y biodisponibilidad en comparación con otras sales farmacéuticamente
aceptables, tienen una alta pureza y producen la biodisponibilidad excelente como se
mencionó anteriormente cuando se administran no solo por sí solos sino también en
combinación con un antiácido. Además, el proceso de preparación de la presente
invención tiene una ventaja en que es posible producir el compuesto de sal de mesilato
que tienen las ventajas anteriormente mencionadas a gran escala.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico de la difracción de rayos X en polvo (PXRD, por sus siglas en inglés) del compuesto preparado en el Ejemplo 1 de la presente invención.

La Figura 2 es un gráfico de la calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus
5 siglas en inglés) del compuesto preparado en el Ejemplo 1 de la presente invención.

La Figura 3 es un gráfico que muestra los resultados de pruebas de solubilidad del compuesto preparado en el Ejemplo comparativo 1 (izquierda) y aquellos del compuesto preparado en el Ejemplo 1 (derecha) (FaSSGF: fluido gástrico artificial, de FaSSIF: fluido intestinal artificial).

10 La Figura 4 es una fotografía que muestra los resultados de las pruebas de estabilidad realizadas en condiciones de estrés para el compuesto preparado en el Ejemplo 1 (inicial: al principio, 2 semanas: después de 2 semanas, 4 semanas: después de 4 semanas).

La Figura 5 es una fotografía que muestra los resultados de las pruebas de
15 estabilidad realizadas en condiciones de estrés para el compuesto preparado en el Ejemplo comparativo 2 (inicial: al principio, 2 semanas: después de 2 semanas, 4 semanas: después de 4 semanas).

La Figura 6 es una fotografía que muestra los resultados de las pruebas de
estabilidad realizadas en condiciones de estrés para el compuesto preparado en el
20 Ejemplo comparativo 3 (inicial: al principio, 2 semanas: después de 2 semanas, 4 semanas: después de 4 semanas).

La Figura 7 es una fotografía que muestra los resultados de las pruebas de
estabilidad realizadas en condiciones de estrés para el compuesto preparado en el

Ejemplo comparativo 4 (inicial: al principio, 2 semanas: después de 2 semanas, 4 semanas: después de 4 semanas).

La Figura 8 es una fotografía que muestra los resultados de las pruebas de estabilidad realizadas en condiciones aceleradas para el compuesto preparado en el

5 Ejemplo 1 (inicial: al principio, 1 mes: después de 1 mes, 3 meses: después de 3 meses, 6 meses: después de 6 meses).

La Figura 9 es una fotografía que muestra los resultados de pruebas de estabilidad realizadas en condiciones aceleradas para el compuesto preparado en el Ejemplo comparativo 2 (inicial: en principio, 1 mes: después de 1 mes, 3 meses: después de 3 meses, 6 meses: 6 meses después).

La Figura 10 es una fotografía que muestra los resultados de pruebas de estabilidad realizadas en condiciones aceleradas para el compuesto preparado en el Ejemplo comparativo 3 (inicial: en principio, 1 mes: después de 1 mes, 3 meses: después de 3 meses, 6 meses: 6 meses después).

15 La Figura 11 es una fotografía que muestra los resultados de las pruebas de estabilidad realizadas en condiciones de estrés para el compuesto preparado en el Ejemplo comparativo 4 (inicial: al principio, 1 mes: después de 1 mes, 3 meses: después de 3 meses, 6 meses: después de 6 meses).

La Figura 12 es un gráfico que muestra los resultados de pruebas de comparación farmacocinética llevadas a cabo en ratas normales en el Ejemplo de prueba 4.

La Figura 13 es un gráfico que muestra los resultados de pruebas de comparación farmacocinética llevadas a cabo en ratas tratadas con esomeprazol en el Ejemplo de prueba 4.

La Figura 14 es un gráfico que muestra los resultados de pruebas de comparación farmacocinética llevadas a cabo en perros de raza Beagle en el Ejemplo de prueba 5.

El mejor modo para llevar a cabo la invención

Descripción de términos

A menos que se especifique de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por aquellos expertos en la técnica a la que pertenece esta invención.

A menos que se indique de cualquier otra manera, todos los porcentajes, partes y proporciones están en peso.

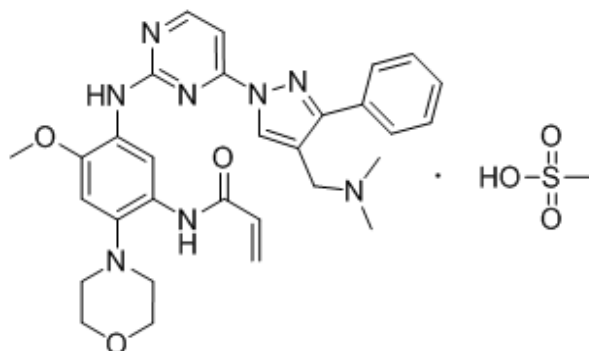
En esta especificación, cuando una parte se menciona como “que comprende” un elemento, se entenderá que la parte puede comprender otros elementos también, y no que excluye los otros elementos, a menos que se mencione específicamente de cualquier otra manera.

Todos los números que expresan cantidades en relación con componentes, propiedades tales como pesos moleculares, condiciones de reacción y lo similar usados en la presente descripción, deben entenderse como que son modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”.

De aquí en adelante, la presente invención se describirá en detalle.

La presente invención se relaciona con la sal de mesilato de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo), como lo representa la siguiente Fórmula 1.

[Fórmula 1]



Los presentes inventores han sintetizado recientemente la sal de mesilato de acrilamida del compuesto de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil), que es excelente en solubilidad y biodisponibilidad en comparación con el componente de acrilamida de (5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil) en la forma de base libre, que es excelente en estabilidad, solubilidad y biodisponibilidad en comparación con otras sales farmacéuticamente aceptables del compuesto, y que tiene una alta pureza, completando de esta manera la presente invención.

En general, las sales de clorhidrato representan la mayor proporción de las sales de compuestos disponibles comercialmente aprobados por la FDA. Después, los sulfatos, bromuros, cloritos, tartratos, fosfatos, citratos y malatos representan grandes proporciones en su orden. Las sales de mesilato representan solo aproximadamente 2 %. Es decir, una sal de mesilato de un compuesto particular no es generalmente una sal seleccionable. Sin embargo, los inventores de la presente invención han descubierto a través de repetidas investigaciones que la sal de mesilato de N-(5-(4-(4-((dimetilamino) metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo) pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-

morfolinofenil) acrilamida es excelente en la estabilidad, solubilidad, y biodisponibilidad en comparación con otras sales farmacéuticamente aceptables y tiene una alta pureza. Además, los inventores de la presente invención han realizado una gran cantidad de investigaciones para la preparación de estas a gran escala. Como resultado, los

5 inventores de la presente invención han completado la presente invención.

En un aspecto de la presente invención, la sal de mesilato representada por la Fórmula 1 anterior se caracteriza en que está en una forma cristalina, y la forma cristalina cae dentro del alcance de la presente invención. Las formas cristalinas de un compuesto farmacéutico pueden ser importantes en el desarrollo de formulaciones adecuadas.

10 Ciertas formas cristalinas pueden mejorarse en solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad, y tienen una alta pureza en comparación con otras formas cristalinas. Por lo tanto, pueden seleccionarse como buenos fármacos candidatos. Ciertas formas cristalinas tienen la ventaja de que se mejoran en la estabilidad termodinámica.

En un aspecto de la presente invención, la forma cristalina de la sal de mesilato

15 que se representa en la Fórmula 1 anterior puede ser una forma cristalina (I). Es preferible que los picos de difracción en un gráfico de PXRD estén presentes en ángulos 2θ (theta) de $5,614 \pm 0,2$, $12,394 \pm 0,2$, $14,086 \pm 0,2$, $17,143 \pm 0,2$, $18,020 \pm 0,2$, $19,104 \pm 0,2$, $21,585 \pm 0,2$, $22,131 \pm 0,2$, $22,487 \pm 0,2$ grados; y es de mayor preferencia que los picos de difracción en un gráfico PXRD están presentes en ángulos

20 2θ de 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131, y 22,487 grados. Aunque la presente invención no se limita a estos.

En otro aspecto de la presente invención, la forma cristalina (I) de la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1 anterior puede tener un valor pico de transición endotérmica de 210 a 230 °C, preferentemente de 217 ± 2 °C, en un gráfico

de DSC (calorimetría diferencial de barrido); y es preferible que el inicio sea de 214 ± 2 °C. Aunque la presente invención no se limita a estos.

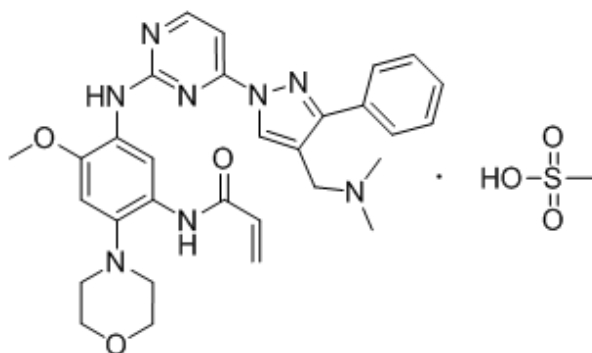
Además, la presente invención se relaciona con un proceso para preparar la sal de mesilato que representa la siguiente Fórmula 1, que comprende: (1) mezclar el

5 compuesto que representa la siguiente Fórmula 2 y un único disolvente orgánico o un disolvente mixto, seguido por la adición de ácido metanosulfónico a este, para preparar una mezcla de la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1; y

(2) agregar un disolvente orgánico a la mezcla para cristalizar la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1:

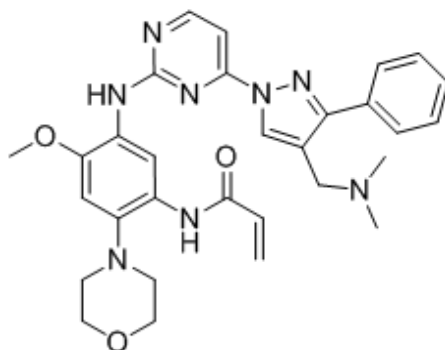
10

[Fórmula 1]



15

[Fórmula 2]



La forma cristalina (I) de la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1 anterior puede prepararse mediante este proceso de preparación. Aunque la presente invención no se limita a estos.

En un aspecto de la presente invención, el único disolvente orgánico de la etapa (1) no está particularmente limitado siempre que sea adecuado para la presente invención. Y es, preferentemente, uno seleccionado del grupo que consiste en acetona, metiletilcetona y acetato de etilo. Si se usa este único disolvente orgánico, es ventajoso en que la Forma cristalina (I) de la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1 anterior puede producirse establemente.

En otro aspecto de la presente invención, el disolvente mixto de la etapa (1) puede ser un disolvente mixto de agua y al menos un disolvente orgánico adecuado. Específicamente, se prefiere un disolvente mixto de agua y al menos un disolvente orgánico seleccionado entre acetona y metiletilcetona. Aunque la presente invención no se limita a estos. Si se usa este único disolvente orgánico, es ventajoso en que la forma cristalina (I) de la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1 anterior puede producirse establemente.

En otro aspecto de la presente invención, la relación de mezclado de agua y el disolvente orgánico puede ser 1:1 a 1:10, 1:4 a 1:6 específicamente, por volumen.

Aunque la presente invención no se limita a estos.

En un aspecto de la presente invención, la etapa (1) puede llevarse a cabo a una temperatura de 20 a 70 °C, preferentemente, a una temperatura de 45 a 60 °C. Dentro del rango de temperatura anterior, es ventajoso en la mejora de la calidad de la forma cristalina (I) de la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1 anterior.

Mientras tanto, la etapa (2) es una etapa para cristalizar la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1 mediante la adición de un disolvente orgánico a la mezcla de estos. Específicamente, en la etapa (2), la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1 puede cristalizarse al agregar un disolvente orgánico a la mezcla de estos, agitar la mezcla resultante, enfriar y filtrar la mezcla y secar el sólido resultante.

En un aspecto de la presente invención, el disolvente orgánico usado en la etapa (2) puede ser igual y diferente del único disolvente orgánico usado en la etapa (1). Específicamente, el disolvente orgánico usado en la etapa (2) puede ser al menos uno seleccionado del grupo que consiste en acetona, metiletilcetona y acetato de etilo. Aunque la presente invención no se limita a estos.

Además, en la etapa (2), el disolvente orgánico puede añadirse en un volumen que varía de 3 mL a 20 mL en base a 1 g del compuesto representado por la Fórmula 2. Específicamente, en la etapa (2), el disolvente orgánico puede añadirse en un volumen que varía de 5 mL a 20 mL, más específicamente, en un volumen que varía de 5 mL a 10 mL basado en 1 g del compuesto que representa la Fórmula 2. Aunque la presente invención no se limita a estos. Cuando el disolvente orgánico se añade en el volumen

citado, es ventajoso en que la reducción de la producción de la Forma cristalina (I) de la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1 anterior puede minimizarse.

En otro aspecto de la presente invención, la mezcla puede enfriarse a una temperatura de 0 a 30 °C, preferentemente, a una temperatura de 0 a 10 °C, en la etapa
5 (2). Si la mezcla se enfrió al rango de temperatura anterior, es ventajoso en que la reducción de la producción de la forma cristalina (I) de la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1 anterior puede minimizarse.

En otro aspecto de la presente invención, la mezcla residual puede secarse a una temperatura de 30 a 70 °C después del enfriamiento en la etapa (2). Si la mezcla
10 residual se seca en el rango de temperatura mencionado anteriormente, es ventajoso en que el residuo de disolvente pueda eliminarse eficazmente.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por proteína quinasa, que comprende la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1 anterior y un aditivo farmacéuticamente aceptable.

15 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para inhibir la actividad de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que tiene una o más mutaciones en comparación con el EGFR de tipo silvestre, que comprende la sal de mesilato representada por la Fórmula 1 más arriba y un aditivo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto de la invención, la mutación puede ser de Del E746-A750, L858R, o
20 T790M, y puede ser mutaciones dobles seleccionadas de Del E746-A750/T790M o L858R/T790M.

En un aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica puede usarse para la prevención o el tratamiento del rechazo de aloinjertos, un trastorno de injerto vs. huésped, retinopatía diabética, neovascularización coroidea debido a la

degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, la formación de queratitis vascular sinovial en la artritis, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes mellitus, un trastorno vascular diabético, retinopatía de la prematuridad, hemangioma infantil, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, fibrosis, aterosclerosis, restenosis, un trastorno autoinmune, alergia, un trastorno de las vías respiratorias, asma, rechazo de trasplante, inflamación, trombosis, proliferación de vasos retinales, un trastorno intestinal inflamatorio, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, un trastorno óseo, rechazo de un injerto o trasplante de médula ósea, lupus, pancreatitis crónica, caquexia, choque séptico, una enfermedad o trastorno fibroproliferativo o diferenciador cutáneo, un trastorno del sistema nervioso central, un trastorno neurodegenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, un trastorno o afección asociada con una lesión nerviosa después de una lesión al cerebro o a la médula espinal o degeneración en un exón, cáncer agudo o crónico, un trastorno ocular, infección viral, un trastorno del corazón, un trastorno pulmonar o una enfermedad renal, y bronquitis. Preferentemente, la composición farmacéutica puede usarse para la prevención o el tratamiento de cáncer agudo o crónico, con mayor preferencia el cáncer de pulmón, con la máxima preferencia de cáncer de pulmón de células no pequeñas, o cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico cerebral, pero no se limita a estos.

En un aspecto de la invención, la composición farmacéutica puede inhibir el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que tiene al menos una mutación en comparación con un EGFR de tipo silvestre y, por lo tanto, se pueden usar para la prevención o el tratamiento de la enfermedad.

Un compuesto de la presente invención puede administrarse solo o como parte de una composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz, y la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto en un organismo. Además, el compuesto y la composición se pueden administrar solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Hay una variedad de técnicas para administrar el compuesto y la composición, que incluyen la administración intravenosa, por inhalación, administración oral, administración rectal, parenteral, administración intravítrea, administración subcutánea, administración intramuscular, administración intranasal, administración transdérmica, administración tópica, administración ocular, administración bucal, administración traqueal, administración bronquial, administración sublingual o administración a través del nervio óptico, pero no se limitan a estas. El compuesto proporcionado en la presente descripción se administra como una forma de dosificación farmacéutica conocida públicamente, por ejemplo, una tableta, una cápsula o un elixir para administración oral, un supositorio para la administración rectal, una solución estéril o una suspensión para administración parenteral o intramuscular, una loción, un gel, un ungüento o una crema para administración tópica, etc.

Una dosificación preferida de la sal de mesilato que se representa en Fórmula (1) contenida en la composición farmacéutica de la presente invención varía dependiendo de la afección y el peso de un paciente, el grado de una enfermedad, el tipo de fármaco, la ruta y duración de la administración, pero la dosificación puede seleccionarse apropiadamente por una persona con experiencia en la técnica. Generalmente, la dosificación preferida de la sal de mesilato que representa la Fórmula (i) puede variar de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

Como el aditivo farmacéuticamente aceptable que se empleará en la composición farmacéutica de la presente invención, puede usarse al menos un diluyente o excipiente usado comúnmente como un agente humectante, un desintegrante, un lubricante, un aglutinante, un surfactante, y lo similar.

5 El aditivo farmacéuticamente aceptable puede incluir Kollidon, goma laca, goma arábica, talco, óxido de titanio, azúcar (p. ej., caña de azúcar), gelatina, agua, un polisacárido tal como lactosa o glucosa, parafina (p. ej., una fracción de petróleo), un aceite vegetal (p. ej., aceite de maní o aceite de sésamo), y un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable tal como un alcohol (p. ej., etanol o glicerol), un polvo
10 mineral natural (p. ej., caolín, arcilla, talco, y tiza), un polvo mineral sintético (p. ej., ácido silícico altamente dispersado y silicato), un emulsionante (p. ej., lignina, lejía al sulfito, metilcelulosa, almidón, y polivinilpirrolidona), estearato de magnesio, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, y lo similar, pero no se limita a estos.

La presente invención proporciona un uso de la sal de mesilato que representa la
15 Fórmula 1 anterior para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por proteína quinasa.

Además, la presente invención proporciona un uso de la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1 anterior para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que tiene al
20 menos una mutación en comparación con el EGFR de tipo silvestre.

La presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por proteína quinasa, que comprende la etapa de administrar la sal de mesilato que se representa en la Fórmula 1 anterior a un sujeto.

Además, la presente invención proporciona un método para inhibir la actividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que tiene al menos una mutación en comparación con el EGFR de tipo silvestre, que comprende la etapa de administrar la sal de mesilato que representa la Formula 1 anterior a un sujeto.

5 **Modo de la invención**

De aquí en adelante, se proporcionarán ejemplos preferidos de la presente invención para facilitar la comprensión de la presente invención. Sin embargo, estos ejemplos meramente ilustran la presente invención, y resultarán evidentes para un experto en la técnica el que diversos cambios y modificaciones pueden realizarse dentro del alcance de la presente invención y la idea técnica de estos y que tales variaciones y modificaciones están dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

Ejemplo

Ejemplo 1: Preparación de sal de mesilato de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)

15 Un reactor se cargó con acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil) (1100,0 g, 1983,2 mmoles) preparada por el mismo proceso como se describe en la patente núm. WO 2016-060443, acetona (4,4 L), y agua purificada (1,1 L), que se agitó mientras se calentaba a 45 a 55 °C. El ácido metanosulfónico (186,8 g, 1943,6 mmol) se diluyó en agua
20 purificada (0,55 L), que se añadió gota a gota a ella mientras se mantenía a 45 °C o más. Después, la mezcla se agitó por 30 minutos o más para preparar la mezcla de sal de mesilato de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo).

Entonces, para cristalizar la sal de mesilato en la mezcla, se añadió acetona (8,8 L) gota a gota a 40 a 50 °C, se agitó durante 30 minutos o más, se enfrió a 0 a 5 °C y se agitó por 3 horas o más. Se añadió acetona (8,8 L) gota a gota mientras se mantenía a 40 a 50 °C, y la mezcla se agitó por 30 minutos o más, se enfrió hasta 0 a 5 °C, y se agitó por 3 horas o más. La mezcla de reacción se filtró bajo una presión reducida, y la torta húmeda se lavó después con acetona (5,5 L). Por lo tanto, el sólido obtenido se secó al vacío a 55 °C para obtener 1095,8 g del compuesto del título (rendimiento: 84,9 %).

Los resultados de la medición del compuesto del título con ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) son los siguientes:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79(s, 1H), 9,35(s, 1H), 9,21(s, 1H), 8,78(s, 1H), 8,59(d, 1H), 8,33(s, 1H), 7,77(d, 2H), 7,55(m, 3H), 7,34(d, 1H), 6,94(s, 1H), 6,71-6,76(q, 1H), 6,28-6,31(d, 1H), 5,81-5,83(d, 1H), 4,48(s, 2H), 3,90(s, 3H), 3,81-3,83(t, 4H), 2,86-2,88(t, 4H), 2,66(s, 6H), 2,35(s, 3H).

El compuesto del título se midió por calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Como resultado, el gráfico de la DSC tuvo un pico de transición endotérmica a aproximadamente 217 °C. La medición de la DSC se realizó con un Mettler Toledo DSC 1 STAR (recipiente de muestra: una bandeja de aluminio sellada en condiciones de 99 % de nitrógeno y una elevación de temperatura de 30 °C a 300 °C a un índice 10 °C/min).

El compuesto del título se midió por PXRD, que reveló que los picos de difracción en el gráfico de PXRD estuvieron presentes en 2θ ángulos de 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131, y 22,487 grados (ver la Figura 1). El espectro de PXRD del compuesto se obtuvo mediante el uso de un avance del Bruker D8 (fuente de rayos X: CuKα, voltaje de tubo: 40 kV/corriente del tubo: 40 mA, ranura divergente: 0,3, y ranura de dispersión: 0,3).

Ejemplo comparativo 1. Preparación de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo) en la forma de una base libre

acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo) en la forma de una base libre se preparó mediante el mismo proceso como se describe en la patente núm. WO 2016-060443.

Ejemplo comparativo 2. Preparación de sal de mesilato de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)

Un reactor se cargó con acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil) (50,00 g, 90,1 mmoles) preparada por el mismo proceso como se describe en la patente núm. WO 2016-060443, acetona (450 mL), y agua purificada (50 mL), que se enfrió a 0 a 5 °C. El ácido metanosulfónico (9,39 g, 90,1 mmoles) se diluyó en acetona (50 mL), que se añadió gota a gota a ella mientras se mantenía a 0 a 5 °C. Después, la mezcla se ajustó a 20 a 25 °C y se agitó por 2 horas o más. La mezcla de reacción se filtró bajo una presión reducida y, por lo tanto, el sólido obtenido se secó al vacío para obtener 49,91 g del compuesto del título (rendimiento: 93,7 %).

El compuesto del título se midió bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 1. Los resultados de la medición con ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) son los siguientes:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,82(s, 1H), 9,36(s, 1H), 9,26(s, 1H), 8,69(s, 1H), 8,57(d, 1H), 8,39(s, 1H), 7,77(d, 2H), 7,49-7,57(m, 3H), 7,33(d, 1H), 6,94(s, 1H), 6,69-6,76(q, 1H), 6,28(d, 1H), 5,78(d, 1H), 4,42(d, 2H), 3,89(s, 3H), 3,81(s, 4H), 2,88(s, 4H), 2,58(d, 6H)

Ejemplo comparativo 3. Preparación de sal de citrato de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)

Un reactor se carga con acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil) (15,00 g, 27,0 mmoles) preparada por el mismo proceso como se describe en la patente núm. WO 2016-060443, acetato de etilo (600 mL), que se agitó con reflujo para disolver la mezcla de reacción. El

5 ácido cítrico (5,68 g, 29,6 mmoles) se disolvió en acetona (25 mL), que se añadió gota a gota a este a 50 a 70 °C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 20 a 30 °C y se agitó por 2 horas o más. La mezcla de reacción se filtró bajo una presión reducida, y la torta húmeda se lavó después con acetato de etilo (300 mL). Después, el sólido obtenido se secó al vacío para obtener 20,15 g de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-

10 pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida y sal de 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato como un compuesto crudo (rendimiento: 99,8 %).

Un reactor se cargó con el compuesto crudo de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil) y sal de 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato (18,70 g) y agua purificada

15 (187 mL), que se agitaron a 20 a 30 °C durante 2 horas o más. La mezcla de reacción se filtró bajo una presión reducida y, por lo tanto, el sólido obtenido se secó al vacío para obtener 15,67 g del compuesto del título (rendimiento: 83,8 %).

El compuesto del título se midió bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 1. Los resultados de la medición con ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) son los siguientes:

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22(s, 1H), 9,17(s, 1H), 8,97(s, 1H), 8,54(d, 1H), 8,24(s, 1H), 7,93(d, 2H), 7,43-7,53(m, 3H), 7,33(d, 1H), 6,95(s, 1H), 6,71-6,78(q, 1H), 6,36(d, 1H), 5,82(d, 1H), 3,90(s, 3H), 3,82(s, 6H), 2,86(s, 4H), 2,50-2,71(d, 4H), 2,37(s, 6H)

Ejemplo comparativo 4 Preparación de sal de esilato de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)

Un reactor se cargó con N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (15,00 g, 27,0 mmoles) preparada por el mismo proceso como se describe en la patente núm. WO 2016-060443, y tetrahidrofurano (300 mL), que se agitó. El ácido etanosulfónico (2,98 g, 27,1 mmoles) se diluyó en tetrahidrofurano (45 mL), que se añadió gota a gota mientras se mantenía a 20 a 25 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas o más. La mezcla de reacción se filtró bajo una presión reducida, y, por lo tanto, el sólido obtenido se secó al vacío para obtener 16,20 g de sal de esilato de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil) (rendimiento: 90,1 %) como el compuesto del título.

El compuesto del título de esilato de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo) se midió bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 1. Los resultados de la medición con ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) son los siguientes:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69(s, 1H), 9,34(s, 1H), 9,22(s, 1H), 8,75(s, 1H), 8,58(d, 1H), 8,36(s, 1H), 7,77(d, 2H), 7,52-7,58(q, 3H), 7,33(d, 1H), 6,94(s, 1H), 6,69-6,76(q, 1H), 6,26(d, 1H), 5,80(d, 1H), 4,46(s, 2H), 3,89(s, 3H), 3,82(s, 4H), 2,87(s, 4H), 2,65(s, 6H), 2,34-2,39(q, 2H), 1,03-1,06(t, 3H)

Ejemplo de prueba

Ejemplo de prueba 1: Prueba de solubilidad

Los compuestos preparados en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1 se probaron para determinar la solubilidad dependiendo del pH, y se compararon las solubilidades en fluido gástrico artificial, fluido intestinal artificial, agua, y etanol.

Se agregó 120 mg del compuesto (correspondiente a 100 mg como el compuesto de la Fórmula 2) preparado en el Ejemplo 1 a 5 mL de una solución reguladora que tiene cada uno de los pH descritos en la Tabla 1 más abajo, fluido gástrico artificial, fluido intestinal artificial, agua, o etanol, que se agitaron en un baño de agua a 37 °C bajo una condición de 50 rpm por 12 horas. Además, se probaron 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo comparativo 1 en la misma condición que en lo anterior. Después de la agitación, se midió una concentración del compuesto disuelto representado por la Fórmula 2, y se compararon relativamente las solubilidades de los compuestos preparados en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1. Los resultados se muestran en la Figura 3 y la Tabla 1 más abajo.

Tabla 1.

	Solubilidad (mg/ml)										
	pH 1,2	pH 2,0	pH 3,0	pH 4,0	pH 5,0	pH 6,0	pH 7,0	Fluido gástrico artificial (FaSSGF)	Fluido intestinal artificial (FaSSIF)	Agua	Etanol
Ej. C. 1	4,4	3,7	1,9	1,0	0,01	0,003	0,001	1,5	0,027	0,001	0,599
Ej. 1	14,9	14,1	17,9	20,9	18,4	1,2	0,018	10,1	0,68	21,6	17,3

Como se muestra en la Figura 3 y la Tabla 1 anteriormente, el compuesto en la forma de sal de mesilato preparado en el Ejemplo 1 tenía una solubilidad de al menos 20.000 veces mayor en el agua, una solubilidad de aproximadamente 10 veces mayor en fluido gástrico artificial (FaSSGF), y una solubilidad de aproximadamente 25 veces mayor en fluido intestinal artificial (FaSSIF) que la del compuesto en la forma de base libre preparado en el Ejemplo comparativo 1.

Ejemplos de prueba 2 y 3: Prueba de estabilidad

Los compuestos preparados en el Ejemplo 1 y los Ejemplos comparativos 2 a 4 se probaron cada uno para la estabilidad. Los cinco compuestos se probaron para la

estabilidad en condiciones de estrés y condiciones aceleradas. Las dos condiciones se muestran específicamente en la Tabla 2, más abajo:

Tabla 2

	Condiciones de estrés	Condiciones aceleradas
Temperatura	60 ± 2 °C	40 ± 2 °C
Humedad	75 ± 5 % (humedad relativa)	75 ± 5 % (humedad relativa)
Recipiente	Un vial de vidrio de 10 mL y una tapa de caucho	Una bolsa doble de polietileno y una botella de polietileno de alta densidad (HDPE)
Calendario de muestreo	Al principio y después de dos y cuatro semanas	Al principio y después de 1, 3 y 6 meses

Ejemplo de prueba 2: Prueba de estabilidad de los compuestos preparados en el

Ejemplo 1 y los Ejemplos comparativos 2 a 4 bajo condiciones de estrés

Los compuestos preparadas en el Ejemplo 1 y los Ejemplos comparativos 2 a 4 se probaron cada uno para la estabilidad bajo condiciones de estrés como se dan en la Tabla 2 anteriormente. Los resultados se muestran en las Figuras 4 a 7 y en las Tablas 3 y 4 más abajo. Las condiciones para las mediciones de DSC y PXRD son iguales a las descritos en el Ejemplo 1.

[Tabla 3]

	Patrón de XRPD			Inicio de DSC (°C)			Apariencia (color)		
	Inicio	2 semanas	4 semanas	Inicio	2 semanas	4 semanas	Inicio	2 semanas	4 semanas
Ej. 1	-	Mismo patrón	Mismo patrón	214	214	214	Blanco	Blanco	Blanco
Ej. C. 2	-	Patrón cambiado	Patrón cambiado	267	269	269	Amarillo	Marrón claro	Violeta a gris claro
Ej. C. 3	-	Patrón cambiado	Patrón cambiado	182	182	181	Amarillo claro	Amarillo claro	Amarillo claro
Ej. C. 4	-	Mismo patrón	Patrón cambiado	223	222, 227	172, 193, 219	Amarillo	Amarillo claro	Violeta

Además, los resultados de la medición de la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés) se muestran en la Tabla 4 más abajo, y las condiciones de medición son los siguientes:

Regulador de la fase móvil: 250 mM de acetato de amonio en agua (fase móvil A: regulador/agua/acetonitrilo, fase móvil B: acetonitrilo, columna: Xbridge BEH C18 XP).

[Tabla 4]

	Pureza (%)				Contenido (%)				Contenido de agua (%)			
	Inicio	2 semanas	4 semanas	Cambio	Inicio	2 semanas	4 semanas	Cambio	Inicio	2 semanas	4 semanas	Cambio
Ej. 1	99,2	99,3	99,3	+0,1	98,8	97,7	98,9	+0,1	2,48	2,71	2,70	+0,22
Ej. C. 2	99,0	99,1	99,1	+0,1	97,4	96,2	95,2	-2,2	0,86	1,23	1,44	+0,58
Ej. C. 3	99,2	98,8	98,7	-0,5	100,0	98,9	98,6	-1,4	0,65	0,62	1,47	+0,82
Ej. C. 4	99,5	99,0	98,9	-0,6	96,5	94,7	89,5	-7	1,15	1,37	3,81	+2,03

Ejemplo de prueba 3: Prueba de estabilidad de los compuestos preparados en el

Ejemplo 1 y los Ejemplos comparativos 2 a 4 bajo condiciones aceleradas

Los compuestos preparadas en el Ejemplo 1 y los Ejemplos comparativos 2 a 4 se probaron cada uno para la estabilidad bajo condiciones aceleradas como se dan en la Tabla 2 anteriormente. Los resultados se muestran en las Figuras 8 a 11 y en las Tablas 5 y 6 más abajo. Las condiciones para las mediciones de DSC y PXRD son iguales a las descritos en el Ejemplo 1.

Tabla 5

	Patrón de XRPD				Inicio de DSC (°C)				Apariencia (color)			
	Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	Inicio	1 mes	3 meses	6 meses
Ej. 1	-	Mismo patrón	Mismo patrón	Mismo patrón	214	214	214	214	W	W	W	W
Ej. C. 2	-	Patrón cambiado	Patrón cambiado	Patrón cambiado	267	272	271	271	Y	Y	Y	LY
Ej. C. 3	-	Mismo patrón	Patrón cambiado	Patrón cambiado	182	182	180	183	LY	LY	LY	LY
Ej. C. 4	-	Mismo patrón	Mismo patrón	Mismo patrón	223	222	219	218	Y	LY	LV	V

W: blanco, Y: amarillo, LY: amarillo claro, V: Violeta, LV: violeta claro

Además, los resultados de la medición de la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se muestran en la Tabla 6 más abajo, y las condiciones de medición se describen en el Ejemplo de prueba 2:

[Tabla 6]

	Pureza (%)					Contenido (%)					Contenido de agua (%)				
	Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	Cambio	Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	Cambio	Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	Cambio
Ej. 1	99,2	99,3	99,3	99,3	+0,1	98,8	98,9	98,9	99,1	+ 0,3	2,48	2,73	3,19	3,01	+0,53
Ej. C. 2	99,0	99,0	98,9	98,8	-0,2	97,4	97,0	98,3	97,6	+0,2	0,86	0,98	1,47	1,28	+0,42
Ej. C. 3	99,2	98,9	98,9	97,7	-1,5	100,0	100,5	101,0	98,7	-1,3	0,65	0,83	3,05	3,50	+2,85
Ej. C. 4	99,5	99,1	99,0	98,4	-1,1	96,5	96,1	95,1	91,4	-5,1	1,15	2,48	2,98	3,17	+2,02

A partir de los resultados de la prueba de estabilidad anterior, el compuesto que se preparó en el Ejemplo 1 fue excelente en la estabilidad dado que mostraron pocos cambios en pureza y contenido de agua al comienzo y al final de la prueba de estabilidad, ningún cambio en los patrones de PXRD, y no se observó ningún cambio en la apariencia de color. En contraste, los compuestos de los Ejemplos comparativos 2 a 4 fueron pobres en estabilidad dado que mostraron mayores cambios en pureza y contenido de agua que el compuesto que se preparó en el Ejemplo 1, y se observaron algunos cambios en los patrones de PXRD y en apariencia.

Ejemplo de prueba 4: Prueba de comparación farmacocinética para los compuestos preparados en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1 en ratas normales y ratas tratadas con esomeprazol

Los compuestos preparados en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1 se probaron cada uno para determinar la farmacocinética en ratas normales y ratas tratadas con esomeprazol, que es un inhibidor de la bomba de protones. Específicamente, la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx.}}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática ($AUC_{\text{último}}$) se compararon en las ratas normales y en las ratas tratadas con esomeprazol para evaluar la absorción de los fármacos en los animales reales.

Para comparar los parámetros farmacocinéticos, ratas macho de 8 semanas (ratas SD) con un peso corporal de aproximadamente 250 g se usaron como animales

de prueba. Y los compuestos preparados en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1 se suspendieron cada uno en 0,5 % de metilcelulosa y se administraron oralmente a ratas normales a una dosis de 30 mg/5 mL/kg.

Mientras tanto, se administró esomeprazol (esomeprazol magnésico dihidrato, Sigma Aldrich) por vía intravenosa a ratas macho de 8 semanas con un peso corporal de aproximadamente 250 g a una dosis de 5 mg/2 mL/kg durante 3 días, y los compuestos preparados en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1 se administraron a las ratas a la misma dosis que la administrada a las ratas normales (es decir, 30 mg/5 mL/kg). Una comparación de los parámetros farmacocinéticos (es decir, la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de concentración plasmática) que se calculó a partir de allí se muestra en la Tabla 7 y en las Figuras 12 y 13.

[Tabla 7]

Parámetro farmacocinético	Ratas normales		Ratas tratadas con esomeprazol	
	Ej. 1	Ej. C. 1	Ej. 1	Ej. C. 1
Concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x.}$, ng/mL)	815,6	725,7	427,5	223,0
Área bajo la curva de concentración plasmática ($AUC_{\acute{u}ltima}$, ng·h/mL)	8139,0	7293,6	5210,9	2636,7

Como se muestra en los resultados anteriores, una concentración plasmática máxima y un área bajo la curva de concentración plasmática del compuesto en la forma de base libre (Ejemplo comparativo 1) en ratas normales fueron menores que las del compuesto en la forma de sal de mesilato (Ejemplo 1) en 11,0 % y 10,4 %, respectivamente. Una concentración plasmática máxima y un área bajo la curva de concentración plasmática de la anterior en las ratas tratadas con esomeprazol fue menor que los de este último por 47,8 % y 49,4 %, respectivamente. Es decir, se

confirmó que el compuesto preparado en el Ejemplo comparativo 1 tiene una menor exposición a las ratas que la del compuesto preparadas en el Ejemplo 1.

Además, la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de concentración plasmática del compuesto preparado en el Ejemplo 1 se redujeron en las ratas tratadas con esomeprazol en 47,6 % y 36,0 %, respectivamente, en comparación con las ratas normales. Por el contrario, la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de concentración plasmática del compuesto preparado en el Ejemplo comparado 1 se redujeron en las ratas tratadas con esomeprazol en 69,3 % y 63,8 %, respectivamente, en comparación con las ratas normales. Se confirmó a partir de estos resultados que el compuesto preparado en el Ejemplo 1 tiene menos cambios en la farmacocinética debido a la administración de esomeprazol que los del compuesto preparado en el Ejemplo comparativo 1; por lo tanto, la primera mantiene una alta concentración plasmática en ratas.

Ejemplo de prueba 5: La prueba de comparación farmacocinética para los compuestos preparados en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1 en perros Beagle

Para comparar los parámetros farmacocinéticos, se usaron perros Beagle machos de 15 a 17 meses con un peso corporal de aproximadamente 10 kg como animales de prueba, y los compuestos preparados en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1 se suspendieron en 0,5 % de metilcelulosa y se administraron oralmente a perros Beagle a una dosis de 5 mg/2 mL/kg. Una comparación de los parámetros farmacocinéticos (es decir, la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de concentración plasmática) que se calculó a partir de allí se muestra en la Tabla 8 y en la Figura 14.

[Tabla 8]

	Ej. 1	Ej. C. 1
Concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$, ng/mL)	134,7	80,7

Área bajo la curva de concentración plasmática (AUC _{última} , ng·h/mL)	811,5	379,1
--	-------	-------

Como se muestra en los resultados anteriores, una concentración plasmática máxima y un área bajo la curva de concentración plasmática del compuesto en la forma de base libre (Ejemplo comparativo 1) en perros Beagle fueron menores que las del compuesto en la forma de sal de mesilato (Ejemplo 1) en 40,1 % y 50,4 %, respectivamente. Se confirmó a partir de estos resultados que el compuesto preparado en el Ejemplo 1 mostró una mayor exposición que el compuesto preparado en el Ejemplo comparativo 1 en perros Beagle.

Como se describió anteriormente, el compuesto de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil), de acuerdo con la presente invención, produce excelentes efectos en la solubilidad y biodisponibilidad en comparación con el compuesto de base libre de acrilamida de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-ilo)pirimidina-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil), que está mejorada en estabilidad, solubilidad y biodisponibilidad en comparación con otras sales farmacéuticamente aceptables de esta, y que tiene una alta pureza.

Anteriormente, la presente invención se ha explicado en base al ejemplo preferido. Sin embargo, resultará evidente para un experto en la técnica que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin alejarse de la idea técnica de la presente invención como se describe en las reivindicaciones mediante la adición, modificación y eliminación de los elementos constitucionales, y que tales variaciones y modificaciones están dentro del alcance de la presente invención.