

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE N-(2-(2-(DIMETILAMINO)ETOXI)-4-METOXI-5-((4-(1-METIL-1H-INDOL-3-IL)PIRIMIDIN-2-IL)AMINO)FENIL)ACRILAMIDA Y LAS SALES DE ELLAS

Referencia cruzada a solicitudes de patentes relacionadas

La presente solicitud de patente reivindica prioridad conforme al Título 35, Artículo 119(e) del Código de Estados Unidos de la Solicitud de Patente Estadounidense Provisoria Acta N° 62/521.007, presentada el 16 de junio de 2017, cuya invención se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con formulaciones farmacéuticas de N-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino) fenil)acrilamida, en particular la sal del ácido metanosulfónico de ella y con métodos para usar las formulaciones para tratar o prevenir cánceres.

Antecedentes de la invención

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, Her1, ErbB1) es el miembro principal de la familia de los ErbB de

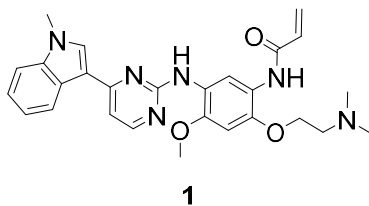
cuatro receptores de la superficie celular relacionados estructuralmente, los demás miembros son Her2 (Neu, ErbB2), Her3 (ErbB3) y Her4 (ErbB4). El EGFR ejerce su funciones celulares primarias a través de su actividad intrínseca proteína tirosina quinasa catalítica. El receptor se activa uniendo los ligandos de factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α), que transforma el monómero del EGFR catalíticamente inactivo en homodímeros y heterodímeros catalíticamente activos. Estos dímeros catalíticamente activos luego inician la actividad de la tirosina quinasa intracelular, que conduce a la autofosforilación de residuos de tirosina específicos del EGFR y produce la activación corriente abajo de las proteínas de señalización. Posteriormente, las proteínas de señalización inician varias cascadas de transducción de señales (MAPK, Akt y JNK), que finalmente median los procesos biológicos esenciales del crecimiento, la proliferación, la motilidad y la supervivencia celular.

El EGFR se halla a niveles anormalmente altos sobre la superficie de muchos tipos de células cancerosas y los niveles aumentados del EGFR se han asociado con enfermedades avanzadas, cáncer propagado y mal pronóstico clínico. Las mutaciones en el EGFR pueden conducir a la sobreexpresión del receptor, la activación perpetua o la hiperactividad sostenida y derivar en el

crecimiento celular descontrolado, es decir, el cáncer. En consecuencia, se han identificado mutaciones del EGFR en varios tipos de tumores malignos, que incluyen cáncer metastásico de pulmón, de cabeza y cuello, colorrectal y pancreático. En el cáncer de pulmón, las mutaciones se presentan principalmente en los exones 18 a 22, que codifican el receptáculo de unión al trifosfato de adenosina (ATP) del dominio de quinasa. Las mutaciones del EGFR sensibles a los fármacos más relevantes químicamente son eliminaciones en el exón 19 que eliminan un motivo de aminoácido común (LREA) y mutaciones de punto en el exón 21, que conducen a una sustitución de arginina por leucina en la posición 858 (L858R). Juntas, estas dos mutaciones activadoras explican casi el 85% de las mutaciones del EGFR observadas en el cáncer de pulmón. Ambas mutaciones tienen actividad de tirosina quinasa perpetua y, como resultado, son oncogénicas. Por lo menos en el 50% de los pacientes que inicialmente responden a la terapia actual, la progresión de la enfermedad está asociada con el desarrollo de una mutación secundaria, T790M en el exón 20 del EGFR (denominada mutación de gen "portero"). Existe una necesidad del desarrollo de formulaciones efectivas y estables nuevas para el tratamiento del cáncer.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas de *N*-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida (compuesto 1) o una sal farmacéuticamente aceptable de ella, con la presencia de excipientes farmacéuticamente aceptables y métodos para usar las formulaciones para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones médicas mediadas a través de formas mutadas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), tal como diversos cánceres.



En un aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una base libre o, en una realización preferida, una sal de mesilato ($1\text{-MeSO}_3\text{H}$, compuesto 2) del compuesto 1, como el ingrediente activo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, el compuesto 1 es una forma cristalina de la sal de mesilato, designada como la Forma 2A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende los siguientes valores de 2θ medidos usando la radiación de $\text{CuK}\alpha$: $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$,

16,7°±0,2°, 17,9°±0,2°, 19,3°±0,2°, 20,9°±0,2°, 22,1°±0,2°, 23,2°±0,2°, 25,2°±0,2° y 25,8°±0,2°.

En algunas realizaciones, el compuesto 1 está en una forma cristalina de la sal de mesilato (compuesto 2), designada como la Forma 2B, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende los siguientes valores de 2θ medidos usando la radiación de $\text{CuK}\alpha$: 9,7°±0,2°, 12,8°±0,2°, 15,7°±0,2°, 18,2°±0,2°, 20,3°±0,2°, 25,1°±0,2°, 25,6°±0,2° y 26,8°±0,2°.

En algunas realizaciones, los excipientes farmacéuticamente aceptables contienen uno o más filtros del grupo que consiste en lactosa monohidratada, lactosa anhidros, dextrosa de sacarosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio dihidratado o anhidro, fosfato de calcio, carbonato de calcio y sulfato de calcio, en donde cada uno de dichos rellenos es del 15% al 50% en peso de la formulación.

En algunas realizaciones, los excipientes farmacéuticamente aceptables contienen uno o más desintegradores seleccionados del grupo que consiste en almidón, almidón pregelatinizado, almidón de hidroxipropilo, almidón de sodio, glicolato, carboximetilcelulosa de sodio, sodio de croscarmelosa, alginatos, silicatos de aluminio, crospovidona e hidroxipropil

celulosa, en donde cada uno de dichos desintegradores es del 1% al 10% en peso de la formulación.

En algunas realizaciones, los excipientes farmacéuticamente aceptables contienen uno o más lubricantes seleccionados del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, talco ("talco en polvo"), polietilenglicol ("PEG"), polímeros de óxido de etileno, sulfato de laurilo de sodio, sulfato de laurilo de magnesio, oleato de sodio, fumarato de estearilo de sodio y dióxido de silicio, en donde cada uno de dichos lubricantes es del 1% al 10% en peso de la formulación.

En algunas realizaciones, los excipientes farmacéuticamente aceptables contienen uno o más ligantes seleccionados del grupo que consiste en acacia, derivados de celulosa (por ejemplo: metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa), gelatina, glucosa, dextrosa, xilitol, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, sorbitol, almidón, tragacanto, resina xántica, alginatos, silicato de magnesio y aluminio, polietilenglicol (PEG) y bentonita, en donde cada uno de dichos ligantes es del 5% al 30% en peso de la formulación.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con una actividad del

EGFR, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación descrita en la presente a un paciente que la necesita.

En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno está asociado con uno o más mutantes del EGFR. En algunas realizaciones, el mutante o los mutantes del EGFR se seleccionan de los mutantes activadores de L858R, delE746-A750, G719S; el mutante activador de la eliminación del exón 19; y el mutante de la resistencia T790M. En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno es un cáncer.

Otro aspecto de la invención proporciona el uso de composiciones farmacéuticas que comprenden la sal del ácido metanosulfónico del compuesto 1 en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones, en particular diversos cánceres, relacionados con uno o más mutantes del EGFR.

Otros aspectos o ventajas de la presente invención se apreciarán mejor en vista de la siguiente descripción detallada, los dibujos y las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1A y 1B ilustran patrones de XRPD y datos de XRPD,

respectivamente, de **1**•MeSO₃H (compuesto 2) en la Forma 2A cristalina.

La Figura 2 ilustra el termograma de DSC del compuesto 2 (Forma 2A).

La Figura 3 ilustra el termograma de TGA del compuesto 2 (Forma 2A).

Las Figuras 4A y 4B ilustran el patrón de XRPD y los datos de XRPD, respectivamente, del compuesto 2 en la Forma 2B cristalina.

La Figura 5 ilustra un termograma de TGA-MS del compuesto 2 (Forma 2A).

La Figura 6 ilustra un termograma de DSC del compuesto 2 (Forma 2B).

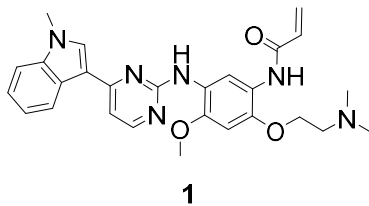
La Figura 7 ilustra la superposición de los cromatogramas de HPLC del compuesto 2 como el control del ensayo de estabilidad de la Formulaci3n 1 a 50°C.

La Figura 8 ilustra la superposici3n de los cromatogramas de HPLC del ensayo de estabilidad de la Formulaci3n 1 a 50°C.

La Figura 9 ilustra la superposición de los cromatogramas de HPLC del ensayo de estabilidad de la Formulación 1 a 40°C y al 79% de humedad relativa.

Descripción detallada de la invención

El compuesto 1 inhibe en forma efectiva el dominio de quinasa del mutante doble de T790M además de las mutaciones activadoras y en consecuencia supera la resistencia observada con la terapia usada actualmente de inhibidores reversibles. Dado que la función del EGFR en el cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) está bien establecida, el compuesto 1 representa un agente terapéutico novedoso para el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas.



En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 1 y una formulación del compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de él. La formulación no solamente asegura un perfil farmacéuticamente deseable sino que también demuestra una excelente estabilidad durante un período prolongado.

Como se usa en la presente, el término "excipiente o portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sustancia, que no es por sí misma un agente terapéutico, usada como un portador, diluyente, adyuvante, ligante, lubricante, desintegrador y/o excipiente de un agente terapéutico a un paciente, o agregada a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o para permitir o facilitar la formación de un compuesto o una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria para la administración. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son conocidos en las artes farmacéuticas y se divulgan, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005) y en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., (por ejemplo, 1^a, 2^a y 3^a Ediciones 1986, 1994 y 2000, respectivamente). Como lo saben los expertos en el arte, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir una variedad de funciones y se pueden describir como agentes humectantes, agentes tampones, agentes de suspensión, agentes lubricantes, emulsionantes, desintegradores, absorbentes, conservantes, surfactantes, colorantes, saborizantes y edulcorantes o similares.

Como se usa en la presente, el término "sujeto" o "paciente" se refiere a un mamífero, que incluye en forma no taxativa, un ser

humano. Por lo tanto, los métodos que se divulgan en la presente pueden ser útiles en la terapia humana y en aplicaciones veterinarias. En una realización, el paciente es un mamífero. En algunas realizaciones, el paciente es un humano. En algunas realizaciones, el paciente es un animal mamífero tal como perros, gatos y caballos.

Como se usan en la presente, los artículos "un" y "una" se refieren a "uno o más" o "por lo menos uno", a menos que se indique de otro modo. Es decir, la referencia a cualquier elemento o componente de la presente invención con el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que esté presente más de un elemento o componente.

El término "aproximadamente" como se usa en la presente para indicar que determinados rangos operativos preferidos, tales como rangos para razones molares de cantidades de materiales y temperaturas, no se determinan en forma fija. A falta de una guía de la experiencia de los expertos en el arte o de una guía del contexto y cuando a continuación no se cita una regla más específica, el rango "aproximadamente" no será más del 10% del valor absoluto de un punto final o del 10% del rango citado, el que sea menor.

El término "tratar" o "tratamiento" se refiere a: (i) inhibir la

enfermedad, el trastorno o la afección, es decir, detener su desarrollo; o (ii) aliviar la enfermedad, el trastorno o la afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, el trastorno y/o la afección. Por lo tanto, en una realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar una enfermedad o trastorno, que puede incluir mejorar uno o más parámetros físicos, aunque puede no ser discernible por el paciente a quien se está tratando. En otra realización, "tratar" o "tratamiento" incluye mejorar la enfermedad o el trastorno, físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible) o fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico) o ambos.

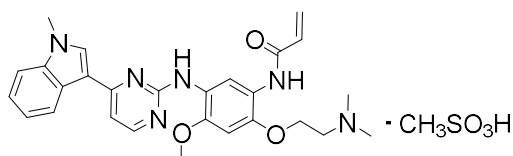
Formulaciones farmacéuticas

Un aspecto de la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de él y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el ingrediente activo compuesto 1 está en una forma de base libre en la formulación. En algunas realizaciones, el ingrediente activo es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 1. Ejemplos no taxativos del ácido adecuado para formar la sal incluyen ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido toluenosulfónico y ácido cítrico. Estas sales,

entre otras y sus respectivas formas cristalinas, se han descrito en la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2017/037872 del solicitante, que se incorpora por referencia en la presente en su totalidad.

La cantidad del compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de ella de la formulación depende de factores tales como el tratamiento deseado, el régimen de administración y los excipientes reales. Sin embargo, ejemplos de rangos para el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de él de la formulación incluyen del 10% al 50%, del 10% al 30%, del 15% al 35%, del 15% al 30% y del 15% al 25% en peso.

En algunas realizaciones, el ingrediente activo de la formulación es una sal de mesilato del compuesto 1 (es decir, el compuesto 2)



2

En una realización, la presente invención proporciona una formulación que comprende una forma cristalina de la sal de mesilato designada como la Forma 2A, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende los siguientes valores de 2θ medidos usando la radiación de $\text{CuK}\alpha$: $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$,

15,5°±0,2°, 17,9°±0,2°, 22,1°±0,2° y 25,2°±0,2°. La Forma cristalina 2A tiene una o más de las siguientes características:

- (a) el patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene dos o más de los siguientes valores de 2θ medidos usando la radiación de $\text{CuK}\alpha$: 11,1°±0,2°, 13,8°±0,2°, 14,7°±0,2°, 16,7°±0,2°, 19,3°±0,2°, 20,9°±0,2°, 23,2°±0,2° y 25,8°±0,2°;
- (b) un punto de fusión con una temperatura inicial de 233,3°C y/o una temperatura pico de 238,1°C como se mide mediante la calorimetría de barrido diferencial;
- (c) un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se ilustra en la Figura 1;
- (d) un termograma calorimétrico de barrido diferencial sustancialmente como se ilustra en la Figura 2; y/o
- (e) un termograma de análisis termogravimétrico sustancialmente como se ilustra en la Figura 3.

En otra realización, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una forma cristalina de la sal de mesilato designada como la Forma 2B, caracterizada por una o más de las siguientes características:

- (a) el patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene tres o más de los siguientes valores de 2θ medidos usando la radiación de $\text{CuK}\alpha$: 9,7°±0,2°, 12,8°±0,2°, 15,7°±0,2°, 18,2°±0,2°, 20,3°±0,2°, 25,1°±0,2°, 25,6°±0,2° y

$26,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

(b) un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se ilustra en la Figura 4A y en la Figura 4B;

(c) un termograma calorimétrico de barrido diferencial (DSC) sustancialmente como se ilustra en la Figura 6; y/o

(d) un termograma de análisis termogravimétrico sustancialmente como se ilustra en la Figura 5.

La formulación de la presente invención incluye uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos no taxativos de excipientes incluyen relleno, ligante, desintegrador, lubricante, surfactante, modificador del pH o cualquier combinación de ellos. En algunas realizaciones, los excipientes comprenden uno o más miembros seleccionados de relleno, ligante, desintegrador y lubricante. La cantidad del excipiente o excipientes de la formulación está en un rango del 10% al 98% en peso, que incluyen todos los subrangos. Ejemplos de la cantidad del excipiente o excipientes incluyen el 1%, el 5%, el 10%, el 15%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% y el 95% en peso.

Los rellenos adecuados incluyen, en forma no taxativa, lactosa monohidratada, lactosa anhidra, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa

(particularmente celulosa microcristalina), fosfato de dicalcio dihidratado o anhidro, fosfato de calcio, carbonato de calcio y sulfato de calcio. Cada relleno explica del 15% al 70%, del 15% al 60%, del 15% al 50%, del 20% al 60% o del 20% al 50% en peso de la formulación. En algunas realizaciones, los rellenos comprenden celulosa microcristalina como un primer relleno y un segundo relleno seleccionado del grupo que consiste en lactosa microcristalina, lactosa anhidra, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, fosfato de dicalcio dihidratado o anhidro, fosfato de calcio, carbonato de calcio y sulfato de calcio.

Los ligantes adecuados incluyen, en forma no taxativa, acacia, derivados de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa), gelatina, glucosa, dextrosa, xilitol, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, sorbitol, almidón, tragacanto, resina xántica, alginatos, silicato de magnesio y aluminio, polietilenglicol (PEG) y bentonita. Cada ligante explica del 1% al 50%, del 5% al 50%, del 10% al 50%, del 5% al 30% o del 5% al 20% en peso de la formulación.

Los desintegradores adecuados incluyen, en forma no taxativa, almidón pregelatinizado, almidón de hidroxipropilo, glicolato de

almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, sodio de croscarmelosa, alginatos, silicatos de aluminio, crospovidona e hidroxipropil celulosa poco sustituida. Cada desintegrador explica del 1% al 10%, del 1% al 7%, del 1% al 5% o del 2% al 4% en peso de la formulación. En algunas realizaciones, el desintegrador consiste en uno, dos, tres o cuatro miembros seleccionados de almidón, almidón pregelatinizado, almidón de hidroxipropilo, glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, sodio de croscarmelosa, alginatos, silicatos de aluminio, crospovidona e hidroxipropil celulosa poco sustituida.

Los lubricantes adecuados incluyen, en forma no taxativa, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco ("talco en polvo"), polietilenglicol ("PEG"), polímeros de óxido de etileno, sulfato de laurilo de sodio, sulfato de laurilo de magnesio, oleato de sodio, fumarato de estearilo de sodio y dióxido de silicio. Cada lubricante explica del 1% al 10%, del 1% al 7%, del 1% al 5%, o del 2% al 4% en peso de la formulación. En algunas realizaciones, el lubricante consiste en uno, dos, tres o cuatro miembros seleccionados de estearato de magnesio, estearato de calcio, talco ("talco en polvo"), polietilenglicol ("PEG"), polímeros de óxido de etileno, sulfato de laurilo de magnesio, oleato de sodio, fumarato de estearilo de sodio y dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la formulación

está sustancialmente libre de sulfato de laurilo de sodio.

En una realización, algunas veces preferida, los excipientes farmacéuticamente aceptables de la formulación comprenden celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, glicolato de almidón de sodio, dióxido de silicio y estearato de magnesio.

En una realización, algunas veces preferida, los excipientes farmacéuticamente aceptables de la formulación consisten sustancialmente en celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, glicolato de almidón de sodio, dióxido de silicio y estearato de magnesio. Un ejemplo específico de la formulación de este tipo es la Formulación 1 sustancialmente descrita en el Ejemplo 3 y en la Tabla 1.

En una realización, algunas veces preferida, los excipientes farmacéuticamente aceptables de la formulación comprenden celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, sulfato de laurilo de sodio, sodio de croscarmelosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio.

En una realización, algunas veces preferida, los excipientes farmacéuticamente aceptables de la formulación consisten sustancialmente en celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, sulfato de laurilo de sodio, sodio de croscarmelosa,

dióxido de silicio y estearato de magnesio. Un ejemplo específico de la formulación de este tipo es la Formulación 2 sustancialmente descrita en el Ejemplo 4 y en la Tabla 2.

Ejemplos de la forma de dosificación de la presente invención incluyen una cápsula, una tableta, un sachet, o un polvo granulado. Una forma de dosificación unitaria contiene, por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg del compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de él. Ejemplos no taxativos de la cantidad del compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de él en la forma de dosificación unitaria incluyen 1 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 25 mg, 35 mg, 40 mg o 50 mg. Una forma de dosificación puede contener una o más formas de dosificación unitarias.

Como se usan en la presente, los términos "sal del ácido metanosulfónico", "sal de metanosulfonato", "sal de mesilato", o similares se usan en forma intercambiable. Se refieren a una sal de adición ácida que tiene una fórmula general $1 \bullet \text{MeSO}_3\text{H}$, es decir, el compuesto 2. Preferentemente, la sal comprende el compuesto 1 y ácido metanosulfónico en una relación molar de 1:1, o sustancialmente en una relación molar de 1:1. Sin embargo, como lo comprendería un experto en el arte, la relación puede ser o no exactamente de 1:1; en consecuencia, una sal de adición de este tipo que tiene una relación entre 1 y MeSO_3H en el rango

de 1:0,8 a 1:1,2 se debe considerar una sal de **1**•MeSO₃H, que está preferentemente controlada dentro de 1:0,9 a 1:1,1 y más preferentemente dentro de una relación de 1:0,95 a 1:05. Como lo comprendería un experto en el arte, la presencia conjunta del compuesto 1 y el ácido metanosulfónico en cualquier relación probablemente forme una sal de mesilato, es decir, el compuesto 2, aunque según cuál sea la relación, el compuesto 1 o el ácido puede existir parcialmente como una base libre o un ácido libre, respectivamente.

La sal de mesilato del compuesto 1, según cuáles sean las formas cristalinas y los solventes desde los cuales se genera, puede estar en la forma de un solvato, es decir, que contiene una cantidad variable de moléculas del solvente, tal como agua (hidrato), metanol, tetrahidrofurano o similares. La totalidad de estas formas de sales o formas de solvatos se pueden formular sustancialmente usando los métodos divulgados en la presente y todas están comprendidas por la presente invención.

Uso terapéutico de las formulaciones

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con la actividad del EGFR, el método comprende la administración de una formulación farmacéutica que comprende la sal de ácido

metanosulfónico del compuesto 1 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones divulgadas en la presente a un paciente que la necesita.

En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno está asociado con uno o más mutantes del EGFR.

En algunas realizaciones, el mutante o mutantes del EGFR se seleccionan de mutantes activadoras de L858R, de L858R-A750, G719S, el mutante activador de la eliminación del Exón 19; y el mutante de resistencia a T790M.

En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno es un cáncer.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer de cerebro, cáncer pulmonar, cáncer de riñón, cáncer de huesos, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de piel, cáncer de glándulas suprarrenales, cáncer de cuello de útero, linfoma y tumores de tiroides o sus complicaciones.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de cerebro o cáncer pulmonar.

En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer de cerebro metastásico.

Como se divulga en la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2017/032066, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad, el compuesto 1 se puede usar para el tratamiento de cánceres de cerebro, que incluyen el cáncer de cerebro. Por lo tanto, las formulaciones de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento de pacientes con estas afecciones. Las formulaciones útiles particularmente para estos usos terapéuticos incluyen la Formulación 1 y la Formulación 2, que se divulgan en la presente.

En algunas realizaciones, cualquier realización del método para tratar enfermedades o trastornos se usa en combinación con la administración de un segundo agente terapéutico al paciente.

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un modulador del EGFR diferente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir un mutante del EGFR en un paciente, que comprende

una muestra biológica de un paciente con una formulación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones divulgadas en la presente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de una formulación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones divulgadas en la presente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con una actividad del EGFR.

En algunas realizaciones de este aspecto, la enfermedad o el trastorno es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de cerebro, cáncer pulmonar, cáncer de riñón, cáncer de huesos, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de piel, cáncer de glándulas suprarrenales, cáncer de cuello de útero, linfoma y tumores de tiroides y sus complicaciones.

En algunas realizaciones de este aspecto, la enfermedad o el trastorno es cáncer de cerebro o cáncer pulmonar.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente invención se puede usar para retardar el inicio de la enfermedad

o el trastorno o para prevenir que se manifieste una enfermedad, un trastorno o una afección en un paciente que puede tener predisposición para la enfermedad, el trastorno y/o la afección, pero que todavía no se le ha diagnosticado que la tiene.

Otro aspecto de la presente invención proporciona métodos y procesos para preparar formulaciones de acuerdo con cualquiera de las realizaciones divulgadas en la presente que se describen y se muestran sustancialmente.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo por dosis unitaria. Normalmente, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se administran de 1 a 5 veces por día o alternativamente como una infusión continua. Dicha administración se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad del ingrediente activo que se puede combinar con los materiales de portadora para producir una forma de dosificación única varía según la enfermedad que se esté tratando, la gravedad de la enfermedad, el horario de la administración, la vía de administración, la velocidad de secreción del compuesto empleado, la duración del tratamiento y la edad, el género, el peso y el estado del paciente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, como se menciona en

la presente anteriormente, o una fracción apropiada de ella, de un ingrediente activo. Generalmente, el tratamiento se inicia con pequeñas dosificaciones sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. En consecuencia, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en esas circunstancias. En general, el compuesto se administra más deseablemente a un nivel de concentración que generalmente alcanza los resultados efectivos sin producir efectos secundarios dañinos o perjudiciales sustanciales.

Cuando las formulaciones de la presente invención comprenden una combinación de una forma cristalina del compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de él y uno o más, preferentemente uno o dos, agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto 1 como el agente adicional están habitualmente presentes a niveles de dosificación de entre el 10% y el 150% y más preferentemente entre el 10 y el 80% de la dosificación que normalmente se administra en un régimen de monoterapia.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye inyecciones o infusiones subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intrasinovial,

intraesternal, intratecal, intralesional, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en el arte de la farmacia, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el portador(es) o excipiente(s). La administración oral o la administración por inyección es preferida.

La formulación farmacéutica adaptada para administración oral se puede presentar como unidades discretas tales como cápsulas o tabletas, polvos o gránulos, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas o batidos comestibles, o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un portador farmacéutico triturado en forma similar tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un agente saborizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla de polvos, como

se describe anteriormente y rellenando las envolturas de gelatina formadas. Se pueden agregar deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvos antes de la operación de rellenado. También se puede agregar un agente desintegrador o solubilizante tal como agar agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad de este medicamento cuando se toma la cápsula.

Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o formando un pedazo, agregando un lubricante y un desintegrador y prensándolo en tabletas. Una mezcla de polvos se prepara, por ejemplo, mezclando el compuesto, triturado adecuadamente, con un diluyente o una base como se describe anteriormente y opcionalmente, con un ligante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, un gelificante, o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de adsorción tal como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvos se puede granular humedeciéndola con un ligante tal como un jarabe, una pasta de almidón, un mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y empujando a través de un tamiz. Como una alternativa para el granulado, la mezcla de polvos se puede realizar a través de la máquina de tabletas y el resultado son

pedazos formados de manera imperfecta rotos en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir la adhesión a las matrices de formación de tabletas por medio del agregado de ácido esteárico, una sal de estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada luego se comprime en tabletas. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un portador inerte de flujo libre y comprimirse en tabletas directamente sin pasar por pasos de granulado o formación de pedazos. Se puede proporcionar Un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento sellador o laca, un recubrimiento de azúcar o un material polimérico y un recubrimiento de pulido de cera. Se pueden agregar sustancias colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

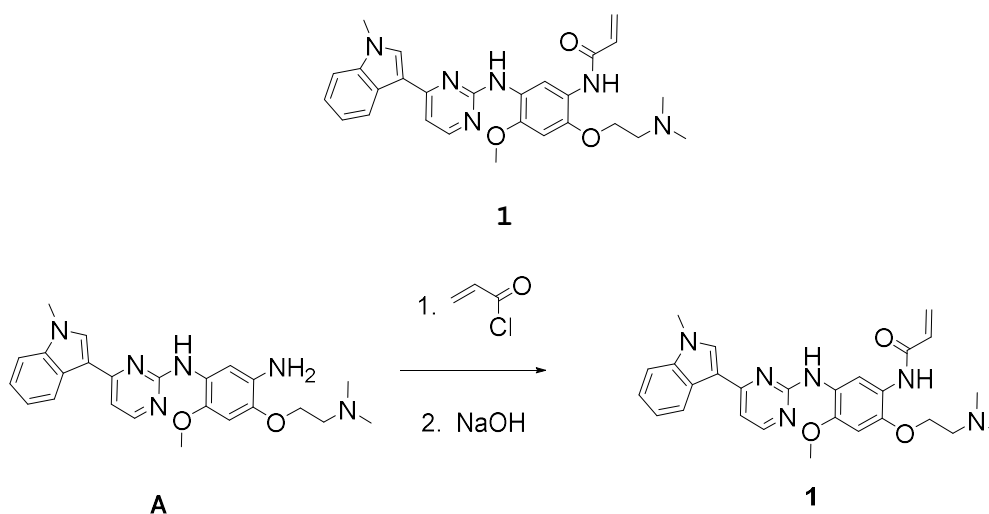
Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitarias para la administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como por ejemplo recubriendo o incrustando el material particulado en polímeros, cera o similares.

Los siguientes ejemplos no taxativos también ilustran ciertos aspectos de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1**Preparación del compuesto 1**

N-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida (**1**)



Paso 1. Una solución de 4-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-metoxi-*N*-1-(4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)benceno-1,3 diamina (**A**, preparada como en la Solicitud de Patente Internacional PCT/US15/65286; 1 equivalente, 16,8 g, 26,2 mmol) en THF (550 ml) y agua (120 ml) se enfrió hasta 0-5°C. Se agregó cloruro de acrililoilo (1,0 equivalente, 3,3 ml) gota a gota durante 30 minutos. Después de 2 horas, se agregó cloruro de acrililoilo (0,4 ml) durante 10 minutos y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó NaOH (2 equivalentes, 2,8 g, 68,0 mmol) y la mezcla se

agitó durante 30 minutos y luego se concentró parcialmente y se eliminó el THF. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (900 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice; diclorometano/MeOH, 80:1 a 20:1 gradiente) y se obtuvo el compuesto 1 (14,0 g), que se purificó más de acuerdo con el paso 2, si fuera necesario.

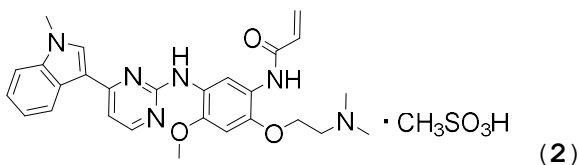
Paso 2. A una solución del compuesto 1, preparada como en el Paso 1, (1 equivalente, 22,5 g, 46,3 mmol), en 850 ml de THF se agregó NaOH (9 g disuelto en 203 ml de H_2O) durante 5 minutos. La mezcla se calentó hasta 60°C con agitación durante 50 minutos, luego se enfrió hasta $10\text{--}20^\circ\text{C}$ y se agregó 1N HCl (180 ml) durante 20 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 X 400 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice; 20:1 diclorometano/MeOH) que dio un sólido, que se disolvió en diclorometano/heptano (2:3) luego se concentró y se obtuvieron 19,5 g del compuesto 1 como un sólido cristalino. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,42 (s, 6 H), 2,80 (br t, $J=5,0$ Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,21 (br t, $J=5,0$ Hz, 2 H), 5,79 (dd, $J=10,2, 1,4$ Hz, 1 H), 6,39 (dd, $J=16,9, 1,4$ Hz, 1 H), 6,64 (dd, $J=16,9, 10,2$ Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,15–7,30 (m, 3 H), 7,46 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 8,16–8,30 (m, 2 H), 8,52 (s, 1 H),

9,29 (s, 1 H).

Ejemplo 2

Preparación de la sal del ácido metanosulfónico (compuesto 2, Formas 2A y 2B cristalinas)

Metanosulfonato de *N*-(2-(2-(Dimetilamino)etoxi)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida (1:1) (2)



A una solución de 100 mg del compuesto 1 (base libre) en 4 ml de THF se agregó una solución de 21,7 mg del ácido metanosulfónico en 0,164 ml de agua y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado se aisló mediante centrifugación a 8000 rpm durante 5 minutos. Después del secado bajo vacío a 30°C durante toda la noche, se obtuvieron 60 mg de sal de metanosulfonato, la Forma 2A cristalina. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,73 (s, 3 H), 3,06 (s, 6 H), 3,65-3,72 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 4,54-4,60 (m, 2 H), 5,86 (br d, *J*=10,0 Hz, 1 H), 6,40-6,48 (m, 1 H), 6,56-6,66 (m, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,20-7,34 (m, 3 H), 7,50 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 8,11 (br d, *J*=6,0 Hz, 1 H), 8,35 (br d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,50 (br s, 1 H). Análisis calculado para C₂₈H₃₄N₆O₆S: C, 57,72;

H, 5,88; N, 14,42; O, 16,47; S, 5,50. Hallado: C, 57,76; H, 5,85; N, 14,45; O, 16,34; S, 5,60; $C_{27}H_{30}N_6O_3 \cdot 1,0 CH_3SO_3H$.

La Forma 2A es un polvo cristalino beige; y su patrón de XRPD se muestra en la Figura 1. Muestra la birrefringencia y tiene un punto de fusión con una temperatura de inicio de 233,3°C, 0,40% de pérdida de peso antes del punto de fusión en el análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC) (Figura 2) y 0,035% de pérdida de peso desde 170°C hasta 210°C en el análisis termogravimétrico (TGA) (Figura 3).

Se realizó un estudio de detección de polimorfos sobre la Forma 2A mediante los métodos de suspensión, calentamiento/enfriamiento térmico con solvente, precipitación de antisolvente y trituration. Se obtuvo una forma cristalina nueva, la Forma 2B, mediante la precipitación desde una solución acuosa usando dioxano como el antisolvente a temperatura ambiente. La Forma 2B puede ser una forma de hidrato de la Forma 2A y muestra una menor cristalinidad, un punto de fusión más bajo y una pérdida de peso más alta comparada con la Forma 2A. Los análisis de XRPD, TGA-MS y DSC de la Forma 2B se muestran en las Figuras 4, 5 y 6, respectivamente. Debido a su estabilidad superior evidente, sin ánimo de apegarnos a ninguna teoría, la Forma 2A cristalina se ha usado para preparar formulaciones de la sal de metanosulfonato (compuesto 2) en esta aplicación.

Ejemplo 3

Preparación de la Formulación 1 de la sal de metanosulfonato (2)

Celulosa microcristalina (392,43 mg), fosfato de dicalcio (735,35 mg), glicolato de almidón de sodio (45,09 mg), dióxido de silicio (15,03 mg) y estearato de magnesio (15,03 mg) se combinaron y se mezclaron con un mezclador de vórtice en las cantidades y preparaciones indicadas en la Tabla 1. La mezcla resultante se filtró a través de un tamiz malla N°35 que dio la Mezcla A. 20,05 mg de una parte de la Mezcla se combinaron con 5,0 mg de **1**·Ms ($C_{27}H_{30}N_6O_3 \cdot 1.06 CH_3SO_3H$, pureza = 100%) de la Forma 2A cristalina en un frasco de vidrio de 40 ml y se mezclaron completamente con una mezcladora de vórtice y se obtuvo la Formulación 1, que tiene una composición teórica como se calcula en la Tabla 1.

Todas las muestras se almacenaron en una cámara de estabilidad a temperaturas de -20°C, 50°C y a 40°C/75% de humedad relativa durante períodos de 2 semanas y de 4 semana y se analizó su estabilidad. Las muestras de plato cerrado se taparon y se sellaron con Parafilm. Las muestras de plato abierto se cubrieron con una tapa de aluminio que se perforó con un orificio de alfiler.

Tabla 1. Componentes de la Formulación 1 de 1·Ms.

N°	Componente	Porcentaje	Cantidad
		(%)	(mg)
	1·Ms	19,96	5,00
1	Celulosa microcristalina (relleno)	26,11	6,54
2	Fosfato de dicalcio (relleno)	48,93	12,26
3	Glicolato de almidón de sodio (desintegrado)	3,00	0,75
4	Dióxido de silicio (lubricante)	1,00	0,25
5	Estearato de magnesio (lubricante)	1,00	0,25

Ejemplo 4**Preparación de la Formulación 2 de la sal de metanosulfonato (2)**

La Formulación 2 del compuesto 2 se preparó y se analizó mediante procedimientos sustancialmente similares a los descritos anteriormente. Celulosa microcristalina (545,23 mg), monohidrato de lactosa (495,71 mg), sulfato de laurilo de sodio (7,51 mg), sodio de croscarmelosa (42,58 mg), dióxido de silicio (14,19 mg) estearato de magnesio (14,19 mg) se combinaron y se mezclaron con una mezcladora de vórtice en las cantidades y proporciones

indicadas en la Tabla 1. La Forma 2A cristalina es usó en la preparación de todas las muestras en este ejemplo. La mezcla resultante se filtró a través de un tamiz de malla N°35 y dio la Mezcla B. 18,65 mg de una parte de la Mezcla B se combinaron con 5,0 mg de **1**·Ms ($C_{27}H_{30}N_6O_3 \cdot 1.06 CH_3SO_3H$, pureza = 100%) de la Forma 2A cristalina en un frasco de vidrio de 40 ml y se mezclaron completamente con una mezcladora de vórtice y se obtuvo la Formulación 1, que tiene una composición teórica como se calcula en la Tabla 2. Todas las muestras se almacenaron en una cámara de estabilidad a temperaturas de -20°C, 50°C y a 40°C/75% de humedad relativa durante períodos de 2 semana y de 4 semanas y se analizó su estabilidad.

Tabla 2. Componentes de la Formulación 2 de **1**·Ms.

N°	Componente	Porcentaje (%)	Cantidad (mg)
	1 ·Ms	21,14	5,00
1	Celulosa microcristalina	38,41	9,08
2	Monohidrato de lactosa (relleno)	34,92	8,26
3	Sulfato de laurilo de sodio (lubricante)	0,53	0,13
4	Sodio de croscarmelosa (desintegrador)	3,00	0,71
5	Dióxido de silicio	1,00	0,24
6	Estearato de magnesio	1,00	0,24

Ejemplo 5**Ensayo de la estabilidad de la Formulaci3n 1 de la sal de metanosulfonato**

Despu3s de que alcanz3 la temperatura ambiente, cada muestra se agreg3 a un frasco de muestra de 40 ml que contenía 10 ml de diluyente (0,05% TFA en H₂O:MeCN=1:1 v/v) y se sometió al efecto del ultrasonido durante 10 minutos agitando ocasionalmente. Todas las muestras se centrifugaron a 14.000 rpm durante 10 minutos y el sobrenadante se analiz3 mediante HPLC. La soluci3n normal de trabajo (5 mg de 1·Ms en 10 ml de diluyente) se us3 como la referencia. Los resultados de la Formulaci3n 1 se muestran en la Tabla 3, en la cual se mide la pureza como un porcentaje (%) en funci3n de las sustancias relacionadas totales (TRS). Como se muestra en la Tabla 1 y en las Figuras 7 a 9, la Formulaci3n 1 fue estable durante un período prolongado. No se observ3 ninguna degradaci3n del compuesto 1 en la formulaci3n en un período de cuatro semanas a 50°C o a 40°C/75% de humedad relativa.

Tabla 3. Estabilidad de 1·Ms y la Formulación 1

Muestra	Inicial		50°C				40°C a 75% de humedad relativa			
			2 semanas		4 semanas		2 semanas		4 semanas	
	Ensayo (%)	TRS* (%)	Ensayo (%)	TRS* (%)	Ensayo (%)	TRS* (%)	Ensayo (%)	TRS* (%)	Ensayo (%)	TRS* (%)
1·Ms	100,2	0,00	101,4	0,00	99,9	0,00	101,1	0,00	99,3	0,00
Formulación 1	100,0	0,00	101,4	0,00	99,9	0,00	100,7	0,00	100,2	0,00

*TRS = sustancias relacionadas totales

Los expertos en el arte comprenderán que se pueden hacer numerosas y diversas modificaciones sin apartarse del espíritu de la presente invención. En consecuencia, se debe comprender que los diversos ejemplos y realizaciones de la presente invención que se describen en la presente son solamente ilustrativas y no están destinadas a limitar el alcance de la presente invención.